

Valoración del estado de la
microcirculación cerebral en
pacientes con infartos lacunares
mediante el estudio de la
reactividad cerebrovascular por
Doppler transcraneal

Carlos Molina Cateriano

Indice:

1.Introduccion

2. Revisión de la literatura

2.1 Fisiología de la microcirculación cerebral

2.2 Infartos Lacunares

2.2.1 Reseña histórica

2.2.2 Definición

2.2.3 Incidencia y prevalencia

2.2.4 Factores de de riesgo

2.2.5 Patogenia

2.2.6 Manifestaciones clínicas. Síndromes lacunares

2.2.7 Diagnostico

2.2.8 Pronostico

2.2.9 Tratamiento

2.3 Doppler Transcraneal en la patología cerebrovascular

2.4 Reactividad cerebrovascular

2.4.1 Definicion

2.4.2 Tecnicas para la determinación de la reactividad cerebrovascular

2.4.3 Determinacion de RCV por Doppler transcraneal

2.4.4 Variables que afectan la determinación de la RCV por Doppler transcraneal

2.4.5 RCV en patologia cerebrovascular

2.4.5.1 RCV en la estenosis carotidea

2.4.5.2 RCV en la hemorragia intraparenquimatosa

2.4.5.3 RCV en la hemorragia subaracnoidea

2.4.5.4 RCV en la microangiopatía cerebral

3. Objetivos

4. Material y métodos

5.Resultados

5.1 Grupo de pacientes

4.1.1. Edad

4.1.2. Sexo

4.1.3. Factores de riesgo vascular

4.1.3.1 Hipertension arterial

4.1.3.2 Diabetes mellitus

4.1.3.3 Dislipemias

4.1.3.4 Tabaquismo

4.1.4. Manifestaciones clínicas. Síndromes lacunares

4.1.5 Localización de los infartos lacunares agudos en la RM

4.1.6 Correlación clínico-radiológica

4.1.6 Número de infartos lacunares

4.1.7 Grado de leucoaraiosis

4.1.8 Variables hemodinámicas

4.1.8.1 Presión arterial

4.1.8.2 Índice de pulsatilidad

4.1.8.3 Velocidad media basal en la arteria cerebral media

4.1.8.4 Velocidad media en la arteria cerebral tras la administración de acetazolamida.

4.1.8.5 RCV a la acetazolamida en pacientes con IL

**4.1.8.6 Diferencias en la RCV entre el lado sintomático y el
asintomático**

4.2 Grupo control

4.2.1 Edad

4.2.2 Sexo

4.2.3 Factores de riesgo vascular

4.2.3.1 Hipertensión arterial

4.2.3.2 Diabetes mellitus

4.2.3.3 Dislipemias

4.2.3.4 Tabaquismo

4.2.3 Variables hemodinámicas

4.2.3.1 Tensión arterial

4.2.3.2 Velocidad media basal en la arteria cerebral media

**4.2.3.3 Velocidad media en la arteria cerebral media tras la
administración de acetazolamida**

4.2.3.4 RCV a la acetazolamida en el grupo control

4.3 Diferencias en la RCV entre los casos y los controles

4.4 Relación entre la RCV con la edad y sexo

4.5 Relación entre la RCV y los factores de riesgo vascular

4.5.1 Hipertensión arterial

4.5.2 Diabetes mellitus

4.5.3 Dislipemia

4.5.4 Tabaquismo

4.6 Relación entre la RCV con la tensión arterial sistólica y diastólica

4.7 Relación entre la RCV con el número de infartos lacunares

4.8 Relación entre la RCV con el grado de leucoaraiosis

4.9 Variables que determinan la presencia de infartos lacunares

4.10 Variables que condicionan una reducción de la RCV

5. Discusión

6. Conclusiones

7. Bibliografía

1. Introducción.

2. Revisión de la literatura

2.1 Fisiología de la microcirculación cerebral.

El flujo sanguíneo a través de los capilares está modulado por factores intra y extravasculares. El factor más importante en la regulación del flujo capilar lo constituye el gradiente de presión intravascular entre la arteriola precapilar y la venula postcapilar. Este gradiente de presión está influenciado, a su vez, por la presión arterial sistémica. A pesar del mecanismo de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, los cambios en la presión arterial son transmitidos a la microcirculación, lo que determina cambios rápidos y transitorios en la velocidad de flujo capilar. La dilatación arteriolar incrementa el gradiente de presión microvascular y con ello la velocidad de flujo capilar.

2.1.1 Regulación del flujo capilar

La distribución del flujo sanguíneo capilar está regulado por células musculares lisas de la pared microvascular, estas células con capacidad contractil y potencial función reguladora están localizadas en la porción precapilar de las arteriolas terminales. La contracción y relajación pericitica y endotelial

contribuiría de forma secundaria en esta función reguladora. Tanto la actina como la miosina están presentes en los capilares cerebrales, por lo que las arteriolas y en menor grado células endoteliales podrían contraerse en respuesta a estímulos mecánicos, eléctricos o farmacológicos (1). De todos los estímulos fisiológicos conocidos que afectan el flujo sanguíneo cerebral el más potente es el CO₂.

2.1.2 Regulación del flujo sanguíneo cerebral por el CO₂

Numerosos estudios realizados mediante distintas técnicas tanto en humanos como en animales han demostrado la enorme influencia que ejerce el CO₂ en la regulación del flujo sanguíneo cerebral. Tanto la vasodilatación inducida por la hipercapnea y la vasoconstricción desencadenada por la hipocapnea son fenómenos fisiológicos extendidos de forma universal en todos los mamíferos. Un incremento en la presión arterial de CO₂ produce la más importante y mantenida respuesta vasodilatadora que ninguna otra sustancia conocida. De hecho, la inhalación de CO₂ al 5% provoca un incremento en el flujo sanguíneo cerebral de aproximadamente el 50% y cuando la concentración de CO₂ del aire inspirado es del 7% el incremento es del 100%. Por otro lado, la reducción de la presión arterial de CO₂ de 45 mmHg hasta 25 mmHg condiciona una reducción del flujo sanguíneo cerebral del 35%. Estos cambios en el flujo sanguíneo cerebral inducidos por la hiper/hipocapnea son reversibles tras la finalización del estímulo. Por otro lado, el efecto vasodilatador de la hipercapnea afecta preferentemente las arterias de menor calibre (arteriolas), sin embargo, la vasoconstricción inducida por la hipocapnea es independiente del diámetro arterial.

Al parecer no existen diferencias en la reactividad al CO₂ en las distintas regiones cerebrales, así, el flujo sanguíneo regional hemisférico en cerebelo y troncoencefálico se altera en un porcentaje similar ante el mismo cambio en la presión de CO₂ arterial.

Del mismo modo, se ha demostrado que el incremento del flujo sanguíneo cerebral por la hipercapnea se produce tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca, siendo algo menor en la sustancia blanca.

La reactividad vascular al CO₂ no parece ser la misma a lo largo de la vida. La respuesta a la hipercapnea es menor en el feto que en el recién nacido, lo cual estaría en relación con diferencias en el consumo de oxígeno cerebral por el feto y con una inmadurez del mecanismo de respuesta vascular a la hipercapnea. Posteriormente, la respuesta a la hipercapnea se mantiene constante hasta la edad adulta, a partir de la cual se establece una relación inversa entre la reactividad al CO₂ y la edad, con una progresiva reducción de la respuesta vasodilatadora del CO₂ con el envejecimiento (2).

2.1.2.1 Mecanismo de acción del CO₂ sobre la microcirculación cerebral.

Entre los mecanismos propuestos para explicar la reactividad de la microcirculación al CO₂ destacan:

a) Cambios en el pH del espacio extracelular

El potente efecto del CO₂ parece estar en relación con una acción local sobre las arteriolas cerebrales, generando cambios en la concentración de

hidrogeniones $[H^+]$ del líquido extracelular. La reducción del pH del líquido extracelular provoca la relajación del músculo liso arteriolar (vasodilatación), en tanto que el aumento del pH produciría la respuesta contraria (vasoconstricción). La $[H^+]$ depende a su vez de la concentración de bicarbonato y de la presión de CO_2 (pCO_2) del líquido extracelular. Dado que la barrera hematoencefálica es impermeable al bicarbonato y al H^+ pero no para el CO_2 , al incrementarse la presión de CO_2 arterial (hipercapnea) se produciría una difusión pasiva del CO_2 a través de la barrera hematoencefálica, con un incremento de la pCO_2 local y la consiguiente disminución local del pH del líquido extracelular produciría finalmente la vasodilatación arteriolar. La caída de la presión arterial de CO_2 invertiría el proceso.

b) Prostaglandinas

Las prostaglandinas podrían ser mediadores de la respuesta del CO_2 sobre el flujo sanguíneo cerebral. La importancia de las prostaglandinas en la respuesta vascular a la hipercapnea deriva de las observaciones de que la indometacina disminuye la respuesta vasodilatadora a la inhalación de CO_2 en babuinos (3). Si embargo, la administración conjunta de indometacina y aspirina no altera la respuesta a la hipercapnea. Al parecer existe una interacción entre el sistema de las prostaglandinas con la producción de óxido nítrico, en la cual las prostaglandinas facilitarían la liberación del óxido nítrico.

c) Óxido nítrico

El óxido nítrico (ON) desempeña un importante papel en el mantenimiento del tono vascular cerebral en reposo y probablemente también en la vasodilatación evocada por estímulos como el CO₂. Varios estudios han demostrado que los inhibidores de la enzima ON sintetasa reducen en un 35%-95% el incremento del flujo sanguíneo cerebral a la hipercapnea (4,5). Sin embargo, algunos autores han observado una escasa o nula reducción de la respuesta a la hipercapnea tras la inhibición de la ON sintetasa (6,7). Otros indican que el papel del ON dependería del grado de hipercapnea, siendo poco relevante ante la hipercapnea moderada (presión de CO₂ arterial de 50 mmHg) e importante a altas presiones de CO₂ arterial (70 mmHg). A pesar de la discrepancia existente, parece ser que el ON actuaría como modulador del mecanismo de respuesta a la hipercapnea. El ON al igual que las prostaglandinas estarían involucradas en la reducción del pH del líquido extracelular. Por otro lado, el incremento en la [H⁺] en el líquido extracelular incrementaría la actividad de la ON sintetasa y/o la producción o liberación de prostaglandinas. Por tanto, es posible que varios mecanismos actúen de forma sinérgica en el control de la reactividad cerebrovascular al CO₂.

d) Via neural

El CO₂ ejercería sus efectos en la microcirculación a través de centros neuronales distantes como los quimiorreceptores o los centros vasomotores del tronco encefálico. La respuesta al CO₂ puede ser abolida por la administración de atropina, α -bloqueantes, la denervación de quimiorreceptores arteriales, la sección de los nervios vago y glosofaríngeo y

por lesiones troncoencefálicas. Sin embargo, existe evidencia contraria a la regulación neural de la respuesta vasomotora al CO₂, por lo cual su papel como modulador de la respuesta al CO₂ es en la actualidad motivo de controversia.

2.2 Infartos lacunares

2.2.1 *Reseña histórica*

Dechambre en 1838 adscribió el término *lacuna* para describir la presencia de cavidades causadas por la reabsorción de pequeñas áreas de tejido cerebral infartado. Poco después, Durand -Fardel observó que estas pequeñas cavidades contenían un vaso sanguíneo y que no correspondían a infartos sino a dilatación de los espacios perivasculares.

Posteriormente, en el presente siglo se han descrito otras causas de microcavitaciones como la reabsorción de microhemorragias o la autólisis postmortem

Los trabajos desarrollados por Marie referente a los diferentes estados cavitarios, permitieron distinguir entre infartos lacunares de otras causas de microcavitaciones cerebrales, estableciendo las características morfológicas de los infartos lacunares y que éstos podían ser la causa de una hemiparesia aislada. Sus hallazgos lo llevaron a sugerir que algunos infartos lacunares estarían causados por una inflamación de las vainas linfáticas perivasculares en torno a una arteria central (*vaginalite destructive*). Sin embargo, no fue

capaz de distinguir claramente entre la dilatación de espacios perivasculares e infartos lacunares.

La enorme dificultad para diferenciar desde el punto de vista patológico los infartos lacunares de las dilataciones perivasculares estribaba en que ambas son lesiones macroscópicamente muy similares, existiendo como único criterio para su diferenciación la presencia de una arteria central, la cual podía perderse durante el procesamiento de la preparación o no ser incluidas en el plano de corte de la misma.

El conocimiento sobre los infartos lacunares se incremento de forma notable gracias a los trabajos de Miller Fisher (8). De sus estudios clinico-patológicos se estableció no solo la causa de los infartos lacunares, sino también los síndromes lacunares que ellos producen. Los estudios patológicos demostraron que la causa más frecuente de los infartos lacunares era la oclusión de una arteria perforante (81%) seguido de la estenosis de una arteria perforante (15%). Fisher realizó la descripción patológica de la lipohialinosis o “desorganización arterial segmentaria” en las arterias de un calibre inferior a 200 μ presente solo en cerebros de pacientes hipertensos.

Fisher concluyó que un infarto lacunar es resultado de la oclusión de una única arteria perforante, es lo que se conoce por *hipótesis lacunar*. Por otro lado, la presencia de un infarto lacunar podía predecir la presencia de un síndrome lacunar y que la lipohialinosis o la microateromatosis de las arterias perforantes constituían el substrato patológico de los infartos lacunares.

A pesar de la enorme contribución del trabajo de Fisher al conocimiento de la clínica y patogénesis de los infartos lacunares, en la actualidad se sabe que la fisiopatología de los infartos lacunares no se limita únicamente a la presencia

de lipohialinosis o microateromatosis en las arterias perforantes sino que existen otros mecanismos, mucho menos frecuentes, como el embolismo o la aterosclerosis de las arterias intracraneales. Por otro lado, las nuevas técnicas de imagen han demostrado que en ocasiones infartos corticales o lesiones no vasculares pueden dar lugar a síndromes lacunares clásicos. Sin embargo, hasta el 80% de los síndromes lacunares se corresponden con infartos lacunares en las técnicas de neuroimagen, por lo que en la actualidad tras más de 30 años de su formulación la *hipotesis lacunar* continúa en plena vigencia.

2.2.2 Definición

El infarto cerebral de tipo lacunar se define como un infarto isquémico, de tamaño no superior a 15 mm, localizado en el territorio de distribución de una arteria perforante (arterias lenticuloestriadas, talamoperforantes o perforantes pontinas) que da lugar a uno de los cinco síndromes lacunares clínicos habituales: hemiparesia motora pura, hemisíndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo motor, hemiparesia atáxica y disartria-mano torpe (9)

2.1.3 Incidencia y prevalencia

La incidencia de infarto cerebral de tipo lacunar es de aproximadamente el 15% (10-26%) de los pacientes con ictus isquémico. La marcada diferencia en la incidencia anual de infartos lacunares descritos en las distintas series radica en los distintos criterios metodológicos empleados, la variabilidad en la definición de infarto lacunar y la selección de pacientes únicamente en función de la presencia de infartos lacunares en la tomografía computarizada o la resonancia magnética.

Dos estudios poblacionales dirigidos a conocer la incidencia de infartos lacunares destacan por sus rigurosos criterios metodológicos: el Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) y el estudio SEPIVAC (10,11). El estudio de la OCSP demuestra que la incidencia anual de infartos lacunares es de 33 casos/ 100,000 habitantes frente a los 160 casos/100,000 habitantes para todo primer ictus, lo que significa que el 21% de los infartos cerebrales son de tipo lacunar. Estos hallazgos son comparables con los resultados del estudio SEPIVAC en el que se observó que la incidencia anual de infarto cerebral de tipo lacunar fue de 52,8/100,000 habitantes con una incidencia anual para todo primer ictus de 220/100,000 habitantes (24%). Ambos estudios (OCSP y SEPIVAC) arrojan unas cifras sensiblemente superiores a los de la serie de la Clínica Mayo en la que encuentran una incidencia anual de infartos lacunares ajustada por edad y sexo de 13,4/100,000 habitantes, representando solo el 12% de todo primer infarto cerebral (12). Esta diferencia podría explicarse, en parte, por la exclusión de pacientes con tomografía computarizada negativa y por la inclusión de pacientes con síndrome sensitivo motor solo en la parte final del estudio de la Clínica Mayo. En un estudio necropsico realizado en 2859 cerebros demostró la presencia de infartos lacunares en 169 (6%) de los casos, si bien hasta el 81% de los mismos fueron asintomáticos (13).

2.2.4 Factores de riesgo

Hipertension arterial:

Desde los trabajos de Fisher, quien observo una frecuencia de hipertension arterial próxima al 100% en los pacientes con infartos lacunares, la hipertension arterial ha sido considerada como en el principal factor de riesgo para infartos lacunares.

La incidencia de hipertension arterial en pacientes con infartos lacunares observados en la tomografía computarizada craneal es del 44-65% (14). Estos datos son comparables al 64% de incidencia de hipertensión arterial de la serie necropsica en 167 pacientes con infartos lacunares (15). Sin embargo, estudios epidemiológicos recientes demuestran que la prevalencia de hipertensión arterial en pacientes con infartos lacunares puede alcanzar el 81%.

Existe una estrecha relación entre el desarrollo de lipohialinosis y la historia de hipertensión arterial, la microateromatosis también se ve favorecida en presencia de hipertensión arterial (13). Desde el punto de vista patológico, la presencia de arteriosclerosis en las arterias menores de 1 mm esta íntimamente relacionado con la historia de hipertensión arterial.

Diabetes mellitus:

La diabetes es considerada como el segundo factor de riesgo para infartos lacunares tras la hipertension arterial. La historia de diabetes se ha documentado en el 34% de los infartos lacunares en series necropsicas (15). Sin embargo, el principal factor de riesgo en pacientes diabéticos con infartos lacunares es la hipertensión arterial con la que ha habitualmente coexiste (16).

Por otro lado, no se ha demostrado un sinergismo entre la hipertensión arterial y la diabetes en la frecuencia de infartos lacunares (17).

Otros factores de riesgo:

El tabaquismo, el consumo de alcohol y los niveles plasmáticos de fibrinógeno no parecen ser factores de riesgo de infarto lacunar. Por otro lado, el papel de la hiperlipidemia como factor de riesgo de infartos lacunares no ha quedado claramente establecida. El incremento del hematocrito se ha considerado como un factor de riesgo de infartos lacunares solo en presencia de hipertensión sistólica (16). Recientemente, se ha descrito la delección del gen de la enzima de conversión de angiotensina como factor de riesgo de infartos lacunares (18)

2.2.5. Patología

2.2.5.1 Patología parenquimatosa en los infartos lacunares

Desde el punto de vista macroscópico los infartos lacunares se presentan en forma de cavidades infarticas con pérdida del tejido neural en su interior. El estudio microscópico demuestra la presencia de una rarefacción isquémica con distintos grados de desmielinización, pérdida neuronal, glial y vascular. La eliminación del tejido neural es llevada a cabo por los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos, posteriormente se produce un incremento de capilares con proliferación reactiva de astrocitos en los márgenes de la lesión. Finalmente, queda constituida una cavidad rodeada de tejido gliótico.

2.2.5.2 Patología arterial en los infartos lacunares

a) Arteriosclerosis hialina: Constituye la lesión mas frecuentemente asociada a la enfermedad de pequeño vaso. Los depósitos hialinos presentes en la capa media se extienden a toda la pared arterial, con hipertrofia de la capa media y engrosamiento concéntrico de la intima debido a la inclusión de tejido conectivo. Este engrosamiento intimal es más prominente en individuos hipertensos que en los normotensos. Estos cambios determinan un incremento de la rigidez de la pared arteriolar (arterioloesclerosis) con estenosis de su luz.

b) Lipohialinosis: La lipohialinosis es una desorganización arterial segmentaria que afecta a las arterias con un calibre inferior a los 200µm de diametro. El proceso de lipohialinosis se inicia con el deposito de un material de aspecto fibrinoide (hialino) por debajo de la intima arterial. Posteriormente, el proceso se extiende a la integridad de la capa media con la perdida de la elástica. De esta forma, la luz arterial se ve reducida de forma progresiva por tejido conectivo fibroso o fibrinoide.

c) Aterosclerosis: La aterosclerosis no suele afectar las arterias con un diametro inferior a 2mm. Sin embargo, puede ser causa de infartos lacunares por distintos mecanismos:

a) Ateroma mural: Placa de ateroma localizada en una arteria intracraneal, obstruyendo el orificio de salida de una arteria perforante.

- b) Ateroma de unión: Placa de ateroma localizada en la unión entre la arteria perforante y una arteria intracraneal mayor.
- c) Microateroma: Placa de ateroma localizada en la porción proximal de una arteria perforante

2.2.6 Patogenia

a) Oclusion arterial por lipohialinosis o microateromatosis

La oclusión arterial por lipohialinosis o por microateromatosis constituyen el substrato patológico más frecuente en pacientes con infartos lacunares. El mecanismo de la oclusión en arterias con un diámetro inferior a 225µm parece ser la obstrucción mecánica de su luz por el tejido conectivo fibroso que forma parte de la lipohialinosis. Los infartos lacunares resultantes asociados a lipohialinosis son de menor tamaño, con frecuencia asintomaticos y asociados a la hipertencion arterial crónica. Por otro lado, la oclusion tronbotica de una placa de ateroma localizada en la porción proximal de una arteria perforante (microateroma) es el mecanismo observado con mayor frecuencia en las arterias con un diámetro superior a 300 µm. Dando lugar a infartos lacunares de mayor tamaño que los asociados a lipohialinosis.

b) Oclusión de una arteria perforante por un ateroma mural

Una placa mural puede ocasionalmente obstruir el ostium de salida de una arteria perforante y producir infartos lacunares, habitualmente de un tamaño mayor a los asociados a lipohialinosis y microateromatosis. Fisher describió la presencia de ateromas murales en la arteria basilar obstruyendo el origen de las arterias perforantes en tres pacientes con infartos lacunares en la

protuberancia (19). Si bien, este mecanismo no forma parte del concepto de microangiopatía, da lugar a infartos lacunares indistinguibles de los producidos por los anteriores mecanismos

c) Oclusión embólica de las arterias perforantes

- a) Embolia de origen cardiaco: El embolismo cerebral de origen cardiaco es una causa infrecuente de infartos lacunares. En 3 de los 68 infartos lacunares estudiados por Fisher, no observaron una lesión estructural en las arterias perforantes, postulándose el embolismo como una causa probable. Posteriormente, Tuszynski et al. describieron en una serie necropsica de 56 pacientes con infartos lacunares que hasta en el 10,7% de los casos presentaron una valvulopatía reumática o endocarditis trombotica no bacteriana como única etiología probable (15). Blackwood et al. objetivaron que el 8% de autopsias de pacientes con una cardiopatía embolígena mostraban infartos lacunares.(20)
- b) Embolismo arteria-arteria: Aunque es un mecanismo poco frecuente, émbolos constituidos de cristales de colesterol podrían ocluir una arteria perforante y así producir un infarto lacunar. Se han descrito infartos lacunares como complicación de una coronariografía por émbolos de cristales de colesterol procedentes de una disección del arco aórtico (21). Por otro lado, Amarenco et al. observaron la presencia de infartos lacunares en 13 de 17 pacientes con infartos

cerebrales de causa indeterminada y ateromatosis ulcerada del arco aortico.(22).

d)Otros mecanismos:

Se han descrito como causas inhabituales de infartos lacunares: vasculitis infecciosa (luetica, herpetica, panarteritis nodosa, síndrome de Cogan, vasculitis aislada del SNC coagulopatias (síndrome hemolítico-uremico, coagulación intravascular diseminada, policitemia vera, déficit de factor V, síndrome antifosfolipido, anticoagulante lúpico, discrasia de células plasmáticas).

2.2.7 Manifestaciones clínicas.

2.1.7.1 Accidente isquémico transitorio e infarto lacunar:

Se estima que hasta el 20% de los infartos lacunares establecidos, son precedidos por un accidente isquémico transitorio (AIT). Si se compara con el AIT de origen aterotrombótico, el AIT lacunar es menos frecuente, tiene mayor probabilidad de recurrencia, suele ser de mayor duración y el periodo de latencia entre el AIT y el ictus establecido es menor. Por otro lado, el AIT lacunar no se correlaciona con el tipo de infarto lacunar subsecuente, ni tampoco con su severidad y pronóstico. La presentación de una hemiparesia motora pura transitoria y recurrente que preceda a un déficit establecido es indicativo de una reducción del flujo en una arteria perforante, este fenómeno

se conoce con el nombre de síndrome de claudicación capsular o *capsular warning syndrome*.

2.2.7.2 Síndromes lacunares

El concepto de síndrome lacunar fue establecido a partir de los trabajos de Fisher en 1965, quien observó una correlación entre los hallazgos clínicos con la localización de las lacunas en el estudio necropsico. Fisher describió la existencia de cinco síndromes lacunares, denominados clásicos: hemiparesia motora pura, hemiparesia atáxica, hemisíndrome sensitivo motor, síndrome sensitivo puro y la disartria-mano torpe. Posteriormente, un número creciente de nuevos síndromes y variantes de los existentes han ido incorporándose en la literatura neurológica aunque su frecuencia de presentación sea inferior.

Los síndromes lacunares clásicos son:

a) Hemiparesia motora pura: Constituye el síndrome lacunar más frecuente, representando el 9-14% de los infartos cerebrales.

Descrito por Fisher y Curry como la paresia/parálisis que afecta la cara, el brazo y la pierna de un mismo lado, en ausencia de signos sensitivos, déficits campimétricos ni trastornos neuropsicológicos. En el caso de que la lesión se encuentre en el tronco cerebral, la hemiparesia no debe acompañarse de vértigo, hipoacusia, acúfenos, diplopia, ataxia cerebelosa ni nistagmus.

En la mayoría de los casos el déficit motor es proporcionado Richter et al (23) observaron que la hemiparesia motora pura era proporcionada en

el 61% de los casos, en el 35% fue de predominio braquial y de predominio crural en solo 4% de los casos. Por otro lado, el déficit motor puede ser en ocasiones incompleto, afectando predominantemente la porción proximal del hemicuerpo afecto.

El diagnóstico clínico de hemiparesia motora pura se establece ante la presencia de un déficit motor aislado. Sin embargo, se han descritos casos asociados a parestesias transitorias sin déficit sensitivo objetivo. La disartria es otra manifestación que suele también acompañar a una hemiparesia motora pura y es probablemente debida a una paresia de la musculatura orofacial. La presencia de disartria asociada a una hemiparesia motora pura no contribuye a determinar el tipo ni la localización del ictus(24).

La localización más frecuente de los infartos lacunares manifestados en forma de una hemiparesia motora pura son: la capsula interna, el pedunculo cerebral, la base de la protuberancia y en el bulbo raquídeo.

El pronóstico funcional de los pacientes con una hemiparesia motora pura parece ser mejor que la de una hemiparesia de origen cortical. En este sentido, Norrving y Staaf han observado que el 61% de los pacientes con una hemiparesia motora pura presentan una recuperación total a las tres semanas del ictus, en el 26% persiste un déficit moderado y en el 11% el déficit motor fue severo.

b) Hemiparesia ataxica: La hemiparesia ataxica es el síndrome lacunar caracterizado por la presencia de signos piramidales y cerebrosos en el mismo lado. En 1965 Fisher y Cole describieron por primera vez el

síndrome de ataxia cerebelosa ipsilateral a una paresia crural, el cual resulta de la combinación de debilidad en el miembro inferior con una marcada dismetria en el hemicuerpo ipsilateral, desproporcionada para el grado de déficit motor. En ocasiones resulta difícil demostrar la presencia de una ataxia cerebelosa cuando coexiste un importante déficit motor ipsilateral, en algunos de estos casos la hemiparesia ataxica se reconoce solo tras la mejoría parcial del déficit motor de una hemiparesia motora pura.

La dismetria constituye el signo cerebeloso que se presenta con mayor frecuencia, siendo severa en el 65% de los casos, la disdiadococinesia se presenta en el 40% de los casos, siendo rara la presencia de hipotonia o temblor. Por otro lado, el déficit motor es con frecuencia proporcionado (55%), pudiendo ser de predominio crural en el 42% de los casos o de predominio braquial en el 3% de los casos (25).

La presencia de disestesias ipsilateral a la hemiparesia ataxica ha sido observada hasta en el 36% de los casos, habitualmente coexiste un déficit sensitivo termoalgesico.

El porcentaje de ictus que se presentan en forma de una hemiparesia ataxica es del 1,9-2,6% (26).

Estudios clinicopatológicos demuestran que los infartos lacunares asociados a hemiparesia atraxica se encuentra localizados predominantemente en: la cápsula interna, el tálamo y la porción superior de la protuberancia.

c) Síndrome sensitivo motor: La presencia de un déficit sensitivomotor aislado secundario a un infarto talamocapsular fue descrita por Mohr et al. en 1977. La magnitud del déficit sensitivomotor es variable, en el 45% de los casos el déficit motor coexiste con la afectación de todas las modalidades de sensibilidad, en el 17% de los casos solo la sensibilidad termoalgésica se encuentra afectada y en el 33% el déficit motor coexiste solo con una afectación de la sensibilidad profunda.

El pronóstico del síndrome sensitivomotor es relativamente bueno, con una buena recuperación funcional en el 80% de los casos (25)

Estudios clínico-patológicos y clínico-radiológicos han demostrado que existe una correlación entre la presencia de un síndrome sensitivomotor con infartos lacunares de localización talamocapsular, en nivel de la corona radiata, el brazo anterior de la capsula interna con extensión al núcleo caudado, el brazo posterior de la capsula interna con extensión al núcleo lenticular, la protuberancia y el bulbo.

d) Síndrome sensitivo puro: Fisher acuñó el término de síndrome sensitivo puro para describir la presencia de un déficit sensitivo de afectación facio-braquio-crural acompañado de parestesias transitorias o permanentes, en ausencia de déficit motor, disartria, vértigo, diplopia, nistagmus, déficit campimétricos o alteraciones neuropsicológicas.

El déficit sensitivo puede afectar la sensibilidad epicrítica, protopática o con mayor frecuencia ambas. La pérdida selectiva de la sensibilidad propioceptiva o termoalgesica se considera rara. Las parestesias son frecuentes y en algunos casos ser persistentes en el tiempo y de tal intensidad que configuran un síndrome talámico de Dejerine-Roussy.

En la mayoría de los casos (83%) el déficit sensitivo es de distribución faci-braquio-crural, siendo rara la afectación facio-braquial (7%) o braquio-crural (8%). La distribución queiroral del déficit sensitivo se ha correlacionado con infartos lacunares en talamo y protuberancia (26).

e) Disartria- mano torpe

Como su nombre lo indica, es el síndrome lacunar caracterizado por la presencia de disartria asociado a torpeza en una mano, siendo más evidente durante la escritura. Descrita por Fisher en 1967, quien atribuyó la torpeza en la mano a una incoordinación cerebelosa, sin embargo, por lo general no se evidencian otros signos cerebelosos asociados. Se han descrito asociados a síndrome disartria-mano torpe la presencia de paresia facial central, signo de Babinski ipsilateral y disfagia. Algunos autores consideran a este síndrome una variante de la hemiparesia atáxica.

La disartria-mano torpe es el síndrome lacunar menos frecuente, constituyendo el 1,4% del total de ictus isquémicos. Los estudios de correlación clínico-radiológicos demuestran la parte superior de la

protuberancia es la localización mas frecuente del infarto lacunar que determina este síndrome, otras localizaciones menos frecuentes son la corona radiata y la rodilla de la cápsula interna.

2.2.7 Diagnostico

El diagnostico de infarto cerebral de tipo lacunar se establece ante la presencia de un síndrome lacunar confirmado por técnicas de neuroimagen. La correlación clínicopatológica de los síndromes lacunares es tal, que su presencia tiene valor predictivo positivo próximo al 90% y un valor predictivo negativo del 97% de encontrar un infarto lacunar en la resonancia magnetica (16).

La tomografía computarizada craneal muestra la presencia de una lesión hipodensa en el 49-58% de pacientes con un infarto lacunar. Sin embargo, la TC craneal suele ser normal en la primeras 24 horas del ictus y su capacidad es limitada en la detección de infartos lacunares en el tronco encefalico. Además, en los primeros días tras el ictus la lesión hipodensa puede ser de un tamaño mayor a la lesión definitiva, debido al edema producto de la lesión isquémica.

La resonancia magnética constituye en la actualidad la técnica de elección en el diagnostico del infarto lacunar. El 74-89% de los infartos lacunares son detectados por RM (16), con una mayor sensibilidad que la tomografía computarizada en la detección de lesiones localizadas en el tronco cerebral.. En la fase crónica el infarto lacunar se presenta como un área focal hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 y densidad protonica. En la fase aguda el infarto lacunar es menos hipointenso en las secuencias en T1 y menos

hiperintenso en T2, por lo que la diferenciación entre lesión aguda y crónica es en ocasiones difícil. Sin embargo, en la actualidad, las secuencias de resonancia magnética en difusión permiten identificar con una alta sensibilidad infartos lacunares agudos (dentro de los primeros 10 días tras el ictus), distinguiéndolos de lesiones isquémicas antiguas.

2.2.8 Pronostico

El pronóstico funcional tras un infarto lacunar es en general bueno, así a los 12 meses tras el ictus, el 66%-79% de los pacientes con infartos lacunares se encuentran en una situación funcionalmente independiente (puntuación en la escala de Rankin 0-1) y el 74%-88% son independientes para realizar las actividades de la vida diaria (puntuación de 100 en la escala de Barthel). En la serie de Samuelson et al. (27) el 82% de los pacientes con un primer infarto lacunar sintomático no presentaban déficits motor o este era mínimo a los 30 días tras el ictus, así mismo, observaron un pronóstico favorable en lo referente a los síntomas sensitivos, con excepción de los casos que desarrollan un síndrome talámico.

El desarrollo de demencia en pacientes con infartos lacunares no es un hecho inhabitual. La frecuencia de demencia a los tres años de seguimiento tras un infarto lacunar varía entre un 11%-25% (27). Por otro lado, la presencia de leucoaraiosis se ha asociado a la demencia en pacientes con infartos lacunares.

Se han descrito factores clínicos y radiológicos que influyen en el pronóstico funcional de los pacientes con infartos lacunares. La severidad del déficit motor

y la presencia de leucoaraiosis grado III-IV, se correlacionan de forma independiente con una situación de dependencia física y muerte (28).

La mortalidad relacionada con los infartos lacunares es baja, la supervivencia al año es del 95% y del 86% a los cinco años. En la mayoría de los casos la mortalidad es debida a otras causas no relacionadas con el infarto lacunar. Sin embargo, la mortalidad por infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca varia entre 0%-20% (28,29).

El riesgo de recurrencia tras un primer infarto lacunar sintomático es del 7% anual durante los primeros 3 años, estabilizándose posteriormente en un 3% anual hasta los 5 años. Por tanto, el riesgo acumulativo de recurrencia es del 14% a los 2 años y del 28% a los 5 años (30). La mayoría de los autores coinciden que la recurrencia se manifiesta con mayor frecuencia en forma de otro infarto lacunar, sin embargo algunos no observan diferencias en cuanto al subtipo de ictus. Las distintas series no han sido capaces de identificar la presencia de factores clínicos radiológicos que permitan predecir el riesgo de recurrencia tras un primer infarto lacunar sintomático. El subtipo de infarto lacunar, la presencia y duración de la hipertensión arterial o de la diabetes mellitus, el número de infartos lacunares y el grado de leucoaraiosis conllevan un mayor riesgo de recurrencia en pacientes con un primer infarto lacunar sintomático.

2.2.9 Tratamiento

El control de los factores de riesgo, en particular de la hipertensión arterial, constituye el primer paso en la prevención de la progresión de la microangiopatía y por tanto de la recurrencia de infartos lacunares. Sin

embargo, no se ha demostrado que el tratamiento antihipertensivo reduzca el riesgo de recurrencia tras un primer infarto lacunares sintomático.

El tratamiento antiagregante con aspirina o ticlopidina ha demostrado ser eficaz en la reducción del riesgo de recurrencia en distintos subtipos de infarto incluido el infarto de tipo lacunar.

Por otro lado, la anticoagulación no ha demostrado ser eficaz en pacientes con infartos lacunares y por su potencial riesgo de hemorragia intracraneal, no se recomienda su uso en estos pacientes.

2.2 Doppler transcraneal en la patología cerebrovascular

Desde su introducción en la práctica clínica en 1982, el Doppler transcraneal (DTC) se ha convertido en una herramienta fundamental en el campo de la neurosonología, ya que nos permite no solo el diagnóstico de lesiones arteriales intracraneales, sino también su seguimiento e incluso monitorizar, de forma no invasiva, los efectos de determinadas estrategias terapéuticas.

Además, podemos evaluar las repercusiones hemodinámicas intracraneales de la estenosis de los troncos supraaórticos, realizar estudios de reserva hemodinámica cerebral y la detección de microembolias. El DTC es, en la actualidad, una técnica imprescindible en todo laboratorio neurovascular para el estudio de la circulación cerebral tanto en condiciones normales así como en pacientes con patología cerebrovascular.

El DTC es una técnica que utiliza el Doppler pulsado y una baja frecuencia ultrasonidos (2 MHz) para obtener información referente a las velocidades de flujo (VF) sanguíneo en las arterias intracraneales. Las ondas ultrasonicas son transmitidas mediante un haz de ultrasonidos y reflejadas por los hematies en movimiento, dichas ondas son emitidas de forma pulsada, lo cual nos permite controlar tanto la profundidad de insonación como el volumen de la muestra a estudiar. La diferencia entre la señal emitida y la señal recibida determinará la amplitud de la curva en el análisis espectral, expresada en términos de frecuencia (KHz) o de velocidad (cm/seg). La VF determinada por DTC está en relación con el coseno del ángulo que forman el haz de ultrasonidos con el vaso explorado, por tanto las variaciones en el ángulo de insonación pueden determinar cambios cuantitativos en VF. Los instrumentos convencionales de

DTC al no contar con una imagen ecografica en modo B, no permiten estimar dicho ángulo de insonacion. Sin embargo, se asume que para la obtención de una señal el ángulo de insonacion debe de ser inferior a 30° , por lo que la máxima diferencia entre la velocidad real y la estimada por DTC no debería ser superior al 13%-18%, una diferencia considerada como no significativa.

Los ultrasonidos penetran en el cráneo a través de determinadas zonas de la calota craneal denominadas ventanas acústicas, caracterizadas por la escasez o ausencia de tejido óseo que impida el paso de los ultrasonidos. La ventana transtemporal, permite el estudio de los segmentos M1 y M2 de la arteria cerebral media (ACM), el segmento A1 de la arteria cerebral anterior (ACA), los segmentos P1 y P2 de la arteria cerebral posterior (ACP), y la porción intracraneal de la arteria carótida interna (ACI) en los segmentos C1-C2; la vía transorbitaria, permite acceder a la arteria oftálmica y el sifón carotideo (C2-C4); a través de la ventana suboccipital es posible evaluar los segmentos V3 y V4 de las arterias vertebrales, así como la arteria basilar en todo su trayecto; por último la vía submandibular permite evaluar el segmento distal extracraneal (C5,C6) de la ACI.

La adecuada identificación arterial se realiza en función de determinados parámetros tales como de la ventana acústica utilizada, la profundidad de insonación, la velocidad de flujo, la dirección del flujo en relación con la sonda, la trayectoria del vaso explorado y la respuesta a las maniobras de compresión. Una adecuada interpretación de los datos obtenidos mediante la exploración por DTC no sería posible sin el conocimiento previo del estado de la circulación extracraneal, por lo que el estudio de los troncos supraorticicos (por Doppler

continuo y/o eco-Doppler) se considera un requisito esencial antes de realizar una exploración por DTC.

2.2.1 Aplicaciones clínicas del DTC en patología cerebrovascular

El espectro de aplicaciones clínicas del DTC se incrementa día a día. Sus indicaciones dentro del campo de la patología cerebrovascular son:

2.2.1.1 Diagnóstico y seguimiento de estenosis intracraneales

El DTC permite detectar con una alta sensibilidad estenosis intracraneales cuando éstas son superiores al 60%, su fiabilidad diagnóstica disminuye significativamente en lesiones de menor grado. Estudios de correlación con arteriografía cerebral demuestran que el DTC tiene una sensibilidad del 75% con un especificidad del 80% en el diagnósticos de estenosis intracraneales .

La presencia de una aceleración circunscrita en la velocidad de flujo arterial por DTC superior al 30% en relación con el contralateral, asociado a fenómenos de turbulencias y covibraciones no armonicas son sugestivos de estenosis intracraneal. La frecuencia de estenosis intracraneales como causa de ictus isquémico ha sido considerada como baja en la población caucasica (5%-10%). Sin embargo, estudios por DTC parecen indicar que esta frecuencia podría ser mayor y que la tasa de recurrencia de ictus en pacientes con estenosis intracraneales es del 7%-8% anual.

La historia natural de estas lesiones es variable, muchas permanecen estables en el tiempo, pocas experimentan una regresión, y un número no despreciable de ellas progresan de forma rápida siendo la causa de ictus habitualmente por mecanismo hemodinámico, no obstante el embolismo arteria-arteria ha sido

descrito en numerosas ocasiones. El manejo en estos casos es en ocasiones complicado (antiagregación, anticoagulación, angioplastia). Por tanto, el reconocimiento precoz de una estenosis intracraneal en progresión y el control de los factores que contribuyen a ella resulta fundamental en el manejo terapéutico de estos pacientes. En este sentido, el DTC permite no solo el diagnóstico sino también el seguimiento no invasivo de estos pacientes.

El DTC proporciona al neurólogo una aproximación diagnóstica rápida, fiable y no invasiva del paciente con ictus agudo. El diagnóstico de oclusión aguda de la ACM por DTC se establece ante un cuadro clínico compatible, la ausencia de la señal correspondiente a ACM por vía transtemporal con una adecuada identificación de la ACP y ACA, así mismo la presencia de un índice de asimetría inferior al 21% en la ACM sintomática en relación contralateral constituye un signo indirecto de oclusión distal. El seguimiento sistemático de las oclusiones intracraneales agudas nos permiten evaluar del momento en el que se produce la recanalización espontánea o inducida por el tratamiento (trombolisis). El tamaño final del infarto y el pronóstico funcional del paciente dependerán en gran medida de la rapidez con la que se produzca la recanalización del vaso ocluido, así como del estado de la circulación colateral, ambas pueden ser evaluados por DTC. Estudios recientes han demostrado que la oclusión aguda de la ACM demostrada por DTC en las primeras 6 horas del inicio de los síntomas es predictivo del deterioro neurológico a las 48 horas tras el ictus. Por otro lado, la detección de una oclusión del tronco de la ACM por DTC en las primeras 24 horas ha demostrado ser un factor que predice la transformación hemorrágica en estos pacientes.

La utilidad del DTC para la valoración de estenosis en el territorio vertebrobasilar es limitada, en gran medida por dificultades técnicas (ej. Pacientes en coma), y en algunos casos por la imposibilidad de insonizar la arteria basilar en todo su trayecto. Por esta razón, el DTC no es la técnica más apropiada para establecer el diagnóstico de oclusión de la arteria basilar.

2.2.2 Estudio de las repercusiones intracraneales de las estenosis de los troncos supraórticos

El DTC permite valorar las repercusiones hemodinámicas de las estenosis de los troncos supraórticos, mediante la evaluación del estado de la circulación colateral y la realización de estudios de reserva hemodinámica cerebral.

- **Circulación colateral**

En el territorio distal a una estenosis severa u oclusión carotídea se establece una circulación colateral considerada primaria (vía arterias comunicantes anterior y posterior) y otra secundaria (vía arteria oftálmica y anastomosis leptomenígeas). La caída en la presión de perfusión cerebral (PPC) produce un decremento en la velocidad de flujo (VF) en la ACM con una reducción de la presión transmural arteriolar, lo cual determinará una disminución de la resistencia distal y del índice de pulsatilidad. En el intento de mantener una PPC adecuada se producen una serie de cambios tanto en la dirección como en la VF en las arterias basales en función de la configuración anatómica del polígono de Willis. En el caso de existir una arteria comunicante anterior

permeable y funcional encontraremos una inversión del flujo en la ACA ipsilateral y una aceleración de la ACA contralateral, la compresión carotídea cervical contralateral producirá la amortiguación de la ACA ipsilateral a la estenosis severa u oclusión . Si la circulación colateral primaria es insuficiente observaremos además una inversión del flujo en la arteria oftálmica ipsilateral (circulación colateral secundaria).

- **Reserva hemodinamica cerebral**

La reserva hemodinamica cerebral (RHC) es la capacidad residual de la circulación cerebral para poder incrementar el volumen de flujo sanguíneo cerebral (FSC) ante determinadas circunstancias, merced a la dilatación arteriolar. La capacidad de RHC depende tanto del estado de la circulación colateral como de la microcirculación. La RHC puede ser cuantificada mediante la valoración de los cambios en el FSC que se produce en respuesta a estímulos vasodilatadores, es lo que se denomina reactividad vasomotora cerebral o reactividad cerebrovascular (RCV).

La RCV puede determinarse por distintos métodos, siendo los mas utilizados la respuesta a la inhalación de CO₂ al 5% o a la infusión endovenosa de acetazolamida . En ambos métodos se determina el porcentaje de incremento en la VF tras la administración del estímulo vasodilatador. Se considera normal un incremento en la VF superior al 66% tras la inhalación de CO₂, la RCV se encontraría disminuida cuando el incremento es entre el 66-35% y exhausta cuando es inferior al 35%. Tras la administración de acetazolamida se acepta como normal un incremento superior al 40%, la RCV estaría reducida ante un incremento entre el 10-40% y exhausta cuando es inferior al 10%.

2.2.3 Detección de microembolismos cerebrales

El embolismo cerebral es la causa más frecuente de ictus isquémico. El reconocimiento del origen del embolismo (arterioarterial, cardiaco o paradójico) es en ocasiones un reto diagnóstico, con implicaciones terapéuticas distintas en cada caso. La detección de microembolias por DTC es posible gracias a la diferencia de impedancia acústica entre el material embólico en relación con la sangre, esta diferencia se hace patente en la intensidad de la señal Doppler recibida, tanto en lo referente al sonido como en las características espectrales, lo que permite identificar el paso de un material extraño a la sangre. Los equipos actuales de DTC permiten la monitorización continua y bilateral del flujo sanguíneo a dos profundidades distintas en la misma arteria, durante un tiempo que se recomienda no inferior a 30 minutos. De esta manera, es posible detectar la presencia de señales transitorias de alta intensidad [*high intensity transient signals* (HITS)]. La presencia de HITS no es sinónimo de señales microembólicas (MES). Los criterios para la identificación de MES son:

- a) Señal unidireccional.
- b) Intensidad superior a 3 dB.
- c) Sonido característico (“crip”)

Por otro lado, la presencia de retraso temporal en la detección de las de la señal a dos profundidades distintas, así como la identificación de un espectro postembólico (signo delta) incrementa la especificidad en el diagnóstico de MES.

Las MES se corresponden con microembolias silentes de distinta naturaleza, pudiendo ser gaseosas o particuladas. Estos últimos están formados

habitualmente por agregados fibrinoplaquetarios originados en segmentos proximales del sistema circulatorio.

La presencia de MES se ha descrito en una serie de situaciones clínicas tales como: prótesis valvulares cardíacas, fibrilación auricular y otras cardiopatías embolígenas, estenosis carotídeas, estenosis intracraneales, durante la endarterectomía carotídea y la cirugía cardíaca. En pacientes con estenosis carotídea la presencia de MES es significativamente más frecuente (20%-90%) en estenosis sintomáticas con lesiones superiores al 50% que en estenosis asintomáticas. Su presencia estaría en relación con eventos isquémicos recientes, con la presencia de placas ulceradas, con el grado de inflamación de la placa de ateroma (células T y macrófagos) y con trombosis intraluminal. Por tanto, se considera que las MES serían un marcador indirecto de placa inestable y por ello podrían ser capaces de predecir la posibilidad de un embolismo clínicamente relevante. La incidencia de MES desciende hasta desaparecer tras la endarterectomía y con el tratamiento antitrombótico. Por otro lado, estudios recientes destacan la importancia de la monitorización de MES en la fase aguda del ictus aterotrombótico ya que su detección es un factor predictivo de recurrencia precoz.

La incidencia de MES en pacientes con prótesis valvulares cardíacas es alta, 25%-100% en prótesis mecánicas y 15%-60% en las biológicas. Las prótesis mecánicas son las que generan un mayor número de MES (>100 MES/horas) la mayoría de las cuales corresponden a embolias gaseosas, producidas por el fenómeno de cavitación valvular. Dichas MES gaseosas desaparecen tras la inhalación de O₂ al 100%, discriminando así entre embolismo gaseoso y particulado en estos pacientes. Por otro lado, el embolismo gaseoso crónico en

pacientes con prótesis valvulares mecánicas no es del todo inocuo ya que se ha objetivado un deterioro neuropsicológico en estos pacientes.

La incidencia de MES detectados en pacientes con ictus agudo relacionados con fibrilación auricular no valvular o con otras cardiopatías embolígenas es relativamente baja (5%-30%).

La monitorización de MES puede ser de enorme ayuda para discriminar el origen del embolismo cerebral cuando coexisten dos causas potenciales (ej fibrilación auricular y estenosis carotídea severa

2.2.4 Detección de shunt derecha-izquierda

El embolismo paradójico a través de un shunt derecha- izquierda (foramen oval permeable o fistula arteriovenosa pulmonar) puede detectarse mediante DTC tras la administración de microburbujas de aire por una vía periférica, así mismo es posible inferir la topografía del shunt (cardíaco o pulmonar) determinando el tiempo que tarda la aparición de la primera señal tras la administración del contraste gaseoso. Esta técnica ha demostrado tener mayor sensibilidad en la detección de shunt derecha-izquierda que el ecocardiograma transesofágico. Recientemente se ha comunicado la importancia de cuantificar la magnitud del shunt detectado por DTC. La presencia de más de 25 señales durante la maniobra de Valsalva configurando un patrón de cortina o de incontables señales (patrón de ducha) (Fig 4) se ha asociado a un mayor riesgo de ictus isquémico en una población no seleccionada. Dada su inocuidad y alta sensibilidad, el DTC es la técnica idónea en el *screening* de un shunt derecha-izquierda en pacientes con ictus, en particular pacientes jóvenes e ictus de causa indeterminada

2.2.5 Diagnóstico y seguimiento del vasoespasmo

El diagnóstico y seguimiento no invasivo del vasoespasmo tras la hemorragia subaracnoidea fue la primera aplicación tras la introducción del DTC en la práctica clínica. A diferencia de una estenosis intracraneal, el vasoespasmo determinará una aceleración de la VF en prácticamente todo el trayecto arterial y no de forma circunscrita. Existe una buena correlación entre los hallazgos por DTC y arteriografía en el diagnóstico de vasoespasmo en pacientes con HSA. Una velocidad media (V_m) de flujo en la ACM de 120 cm/seg. Se correlaciona con la presencia de un vasoespasmo ligero (estenosis inferior al 25%), una V_m entre 120 y 200cm/seg. Se corresponde con un vasoespasmo moderado (estenosis entre el 25%-50%) , en tanto que una V_m superior a 200cm/seg. (superior al 50%). Probablemente tiene una mayor relevancia pronóstica el conocimiento del perfil temporal del vasoespasmo durante los primeros días tras una HSA , ya que los hallazgos por DTC suelen preceder al vasoespasmo clínico, en este sentido la presencia de un marcado incremento en la VF (superior a 25% por día) en la ACM puede preceder en 46 horas al vasoespasmo clínico . Por otro lado, la utilización de índices (índice de Lindgard) permiten diferenciar el vasoespasmo de situaciones de hiperflujo (ej. terapia HHH).

2.2.6 Diagnóstico y seguimiento de trombosis de senos duros

El estudio hemodinámico intracraneal por DTC no se limita únicamente a la circulación arterial. El sistema venoso profundo y fundamentalmente las venas basales (vena basal de Rosenthal y vena cerebral media profunda) pueden ser

detectadas por DTC con una sensibilidad superior al 95%. Se reconocen como señales de baja pulsatibilidad que se incrementan tras la maniobra de Valsalva, confirmando así su naturaleza venosa.

Estudios por DTC en pacientes con trombosis aguda de seno longitudinal muestran un marcado incremento en la VF en la vena basal de Rosenthal y la vena cerebral media profunda, actuando como vías de drenaje en pacientes con trombosis de seno longitudinal. En estos pacientes una progresiva reducción en la VF en la vena basal de Rosenthal durante el seguimiento se correlaciona con la recanalización objetivada por resonancia magnética. Por otro lado, el incremento mantenido en la VF se asocia con la persistencia de la trombosis en el seno longitudinal. Por tanto, el DTC nos ofrece la oportunidad de monitorizar de forma no invasiva la recanalización de las trombosis aguda del seno longitudinal. En nuestra experiencia no hemos observado un incremento del flujo venoso colateral en las trombosis de otros senos duros (seno transversal, cavernoso y sigmoideo).

2.2.7 Doppler transcraneal en cirugía carotídea

El DTC es de gran utilidad en todas las fases de la cirugía carotídea. En la fase preoperatoria optimiza la selección de pacientes para la cirugía, ya que pacientes con estenosis carotídea que presenten microembolias y una reserva hemodinámica reducida presentarían un mayor riesgo de un primer infarto o AIT en los asintomáticos y de recurrencia en los sintomáticos. La monitorización intraoperatoria por DTC proporciona una valiosa información dado que la presencia de más de 10 MES durante la endarterectomía carotídea se ha relacionado con la presencia de nuevas lesiones isquémicas en

la resonancia magnetica craneal, asi como con un mayor deterioro neuropsicologico en el postoperatorio. Por otro lado, la monitorizacion por DTC nos permite conocer los efectos de la isquemia durante el clampaje carotideo. Si la VF en la ACM cae a menos del 15% del nivel previo al clampaje, se producen cambios en el EEG en mas del 50% de los casos, situación que se corrige con la colocación de un shunt,, si la VF en la ACM se mantiene entre el 15%-40% del valor preclampaje, es posible mantener el clampaje con una buena tolerancia durante aproximadamente 30 minutos, y si es superior al 40% es posible tolerar un tiempo de clampaje superior a una hora. Por tanto la monitorizacion intraoperatoria por DTC permite identificar aquellos pacientes que requerirán de un shunt carotideo tras el clampaje de la carotida, asi como controlar su funcionamiento.

Se ha demostrado que la detección de mas de 50 MES por hora durante el postoperatorio inmediato de una endarterectomia carotidea es predictivo el desarrollo de ictus durante el primer mes post endarterectomia. La presencia de MES en esta fase estaría en relación con imperfecciones en la superficie endarterectomizada favoreciendo la trombosis precoz, asi como al aumento de la agregabilidad plaquetar en el plano mas profundo de endarterectomia.

2.4.Reactividad cerebrovascular

2.4.1 Definicion

La **reactividad cerebrovascular** (RCV), vasoreactividad o reactividad vasomotora cerebral es la capacidad de la microcirculacion cerebral de producir cambios en el flujo sanguíneo cerebral al ser sometida a un estimulo vasoactivo.

Es importante distinguir el termino RCV de otros dos con los que tiene una estrecha relación: la reserva hemodinamica y la autorregulación. **La reserva hemodinamica** es la capacidad residual de la microcirculacion de incrementar el flujo sanguíneo cerebral antes situaciones que supongan un estrés hemodinamico, la RCV constituiría una forma de estimar la reserva hemodinamica. **La autorregulacion** es la capacidad de la circulación cerebral de mantener relativamente constante (dentro de unos limites) el flujo sanguíneo cerebral a pesar de los cambios que se produzcan en la tensión arterial.

2.4.2 Tecnicas para determinar la reactividad cerebrovascular

Entre las tecnicas que permiten determinar la reactividad cerebrovascular destacan: la tomografia de emision de positrones (PET), la tomografia de emision de foton simple (SPET), la tomografia con inhalacion de Xenon 133, la resonancia megnetica(espectroscopia y DSC-MRI) y el Doppler transcraneal. De todas ellas, la PET, el SPET y el Doppler transcraneal son en la actualidad las tecnicas más utilizadas.

2.4.2.1 Tomografía de emisión de positrones (PET).

Es la técnica que proporciona mayor información respecto a las alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral regional, mediante la cuantificación del incremento en la fracción de extracción de oxígeno.

Mediante PET es posible comparar el flujo sanguíneo cerebral en reposo y tras la administración de un estímulo vasodilatador como la inhalación de CO₂ o la administración intravenosa de acetazolamida (reactividad cerebrovascular).

Estudios realizados con PET en pacientes con estenosis severas y oclusiones carotídeas sintomáticas han demostrado una reducción en el volumen sanguíneo cerebral, siendo esta reducción mayor en los casos de afectación bilateral. En estos casos el incremento en la fracción de extracción de oxígeno determina una situación de perfusión de miseria (*miseria perfusion*) que se ha asociado a la presencia de infartos cerebrales por mecanismo hemodinámico (infartos frontera).

A pesar de la valiosa información que proporciona la PET, esta es una técnica cara y que en la actualidad no está disponible de forma generalizada para su uso clínico rutinario.

2.4.2.1 SPET cerebral

El SPET cerebral es una técnica que utiliza un radiotrazador para obtener información referente al flujo sanguíneo cerebral y al volumen sanguíneo cerebral. Varios estudios han objetivado una excelente correlación entre la reactividad cerebrovascular determinada por SPET y por Doppler transcraneal. Sin embargo, a pesar de su uso extendido en la valoración de

la reserva hemodinamica en pacientes con estenosis carotidea, el SPET es una tecnica radioactiva, y requiere de dos exploraciones (basal y tras acetazolamida) espaciadas en el tiempo para el estudio de la reactividad cerebrovascular.

2.4.3 Determinación de la reactividad cerebrovascular por Doppler transcraneal

Existen varios metodos descritos para la valoracion de la reactividad cerebrovascular por Doppler transcraneal entre los que destacan:

2.4.3.1 Respuesta vasomotora a la inhalacion de CO₂

La hipercapnia produce una vasodilatación de las arteriolas vasomotoras del cerebro. Este fenómeno es debido al efecto vasodilatador del descenso del pH en las células musculares lisas. Durante la hipercapnia se produce en el cerebro un aumento del flujo sanguíneo que depende de la capacidad de vasodilatación de las arteriolas vasomotoras al no modificarse el diámetro de las arterias basales del cerebro. Si se incrementa experimentalmente la concentración de CO₂ al final de la espiración (end-tidal CO₂ ó ETCO₂) mediante la inhalación de concentraciones crecientes de CO₂, se produce un incremento de la velocidad de flujo en las arterias basales que sigue una relación lineal con el incremento del flujo sanguíneo cerebral regional. Del mismo modo, los cambios en la velocidad de flujo (VF) en la arteria cerebral media, durante la estimulación vasodilatadora con CO₂, reflejan directamente los cambios de volumen de flujo que se producen en su territorio. Si dicho

territorio vascular se encuentra totalmente dilatado, la inhalación de CO₂ es incapaz de producir mayor vasodilatación, con lo que no se producirá un aumento de la velocidad de flujo.

Los estudios de RHC con DTC, mediante la estimulación vasodilatadora con CO₂ están basados en los trabajos iniciales de Ringelstein y cols (31). El paciente debe permanecer cómodamente en decúbito supino, respirando normalmente aire de la sala de examen. Debe explicársele de un modo comprensible en que consiste la prueba a realizar, lo que deberá hacer durante las diferentes fases de la misma y que sensaciones podrá experimentar. Por ejemplo, durante la inhalación de CO₂ puede notar dolor torácico, sensación de dificultad para respirar, o parestesias en las extremidades, que debe saber que desaparecerán en cuanto se interrumpa la prueba y respire de nuevo el aire ambiente. Por el contrario, durante la hiperventilación puede notar sequedad de boca e incluso mareo. A continuación, se registran los parámetros hemodinámicos correspondientes a la ACM a través de la ventana temporal, a unos 50-55 mm y se espera el tiempo suficiente para que se estabilicen tanto la VF, como la frecuencia cardíaca, ritmo respiratorio y presión arterial.

Este método consiste en colocar una mascarilla o el sistema de respiración que se considere más idóneo en cada laboratorio. Mediante un capnógrafo, se monitorizan las concentraciones de CO₂ del aire espirado (ETCO₂), la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Cuando se normalizan estos valores se obtienen sus valores medios de la VF durante 20 ciclos cardíacos.

Posteriormente se registran mediciones similares tras realizar una hiperventilación moderada de dos minutos de duración a 4 ó 5 intensidades diferentes controladas por un segundo examinador. Se le permite entonces al

sujeto respirar normalmente durante 4 minutos, ya que los cambios propios de la hiperventilación pueden durar unos 3 minutos. Finalmente se incrementan progresivamente las concentraciones de CO₂ inhalado una mezcla de CO₂ al 2%, 3%, 4% y 5%, en 95% de O₂ cada 2 ó 3 minutos, registrando cada vez 20 curvas para obtener los correspondientes valores medios, hasta que se estabilizan la VF y el ETCO₂. Por lo general esto ocurre al incrementarse el ETCO₂ un 20% por encima de la línea de base, aunque se puede incrementar aún más la concentración de CO₂, hasta que no se produzcan más variaciones en la VF.

La VF durante la inhalación de aire ambiente se considera el 100% y se compara con los porcentajes de cambio de la VF durante la inhalación de las diferentes concentraciones de CO₂ o durante la hiperventilación. Ringelstein y cols. correlacionaron los valores de VF con las distintos valores de ETCO₂ en sujetos normales. La diferencia absoluta entre la menor VF obtenida durante la máxima hipocapnia durante la hiperventilación y la máxima VF obtenida durante la mayor concentración de CO₂ al final de la espiración fue del 86±16%. Por tanto, esta diferencia absoluta equivale a la RHC en el individuo normal. La VF se incrementó una media de un 52.5% durante la hipercapnia, disminuyendo un 35.3% durante la hipocapnia. Estos datos son similares a los recogidos experimentalmente o en humanos mediante otras técnicas(32).

A efectos prácticos, el rango máximo de dilatación (rango vasomotor) equivale al porcentaje de cambio que se produce en la VF entre la hiperventilación y la hipercapnia calculado como:

$$\% \text{ de cambio de la RV} = \frac{\text{VF (hipercapnia)} - \text{VF (hipocapnia)}}{\text{VF basal}} \times 100$$

De acuerdo a este método, la RV puede categorizarse como:

- Reducción severa : cambio <34%.
- Reducción moderada : cambio entre 34 y 66%.
- Respuesta normal : cambio > 66%.

Este método de Ringelstein y cols. se ha visto modificado por algunos autores. Algunos, utilizan concentraciones fijas del 6% (33). El método descrito por Bishop y cols (34), consiste en la determinación inicial en reposo es similar a la anterior. Posteriormente, los sujetos respiran a una concentración de CO₂ inspirado del 5% durante dos minutos, al cabo de los cuales se miden tanto la VF como la ETCO₂. Con estos datos se obtiene un índice de reactividad que equivale al porcentaje de cambio que ocurre en la VF durante la inspiración de CO₂ al 5% ,dividido por el incremento absoluto en el ETCO₂ (medido en kilopascales) que ocurre en el mismo tiempo.

Un método más simplificado es el diseñado por Kleiser y Wider (35,36). Se registran los valores medios de la VF y el ETCO₂ en reposo, 2 minutos después de realizar una hiperpnea y 2 minutos después de una hipercapnia provocada por la inhalación de una mezcla fija de CO₂ en 95% de O₂ (carbógeno). Este estudio así simplificado lleva escasamente cinco minutos.

En pacientes con una reactividad suficiente al CO_2 , la VF se incrementa un 10% durante la hipercapnia con incremento de 1 volumen % del ETCO_2 y disminuye al menos un 10% durante la hipocapnia con una disminución de 1 volumen % del CO_2 en ETCO_2 comparado con la línea de base. La disminución de la RHC se caracteriza por un escaso o nulo aumento de la VF durante la hipercapnia. Cuando no existe ninguna variación de la VF tanto durante la hipercapnia como durante la hipocapnia, se dice que la RV al CO_2 está exhausta.

Basados en estudios previos de validación, estos autores establecieron tres categorías de reactividad al CO_2 : suficiente, disminuida y exhausta.

Posteriormente lo han simplificado aún más considerando que un incremento de un 10% de la VF por volumen porcentual de CO_2 supone una RHC suficiente, incrementos entre el 3 y el 9% corresponden a una RHC disminuida e incrementos por debajo del 3% durante la hipercapnia equivalen a una RHC exhausta. La existencia de otros territorios con una RCV conservada puede condicionar un fenómeno de robo sobre el territorio con RHC exhausta (37), con un descenso paradójico de los valores de VF inferiores a los de reposo. En el método propuesto por Markus et al (38), se determina inicialmente la VF en reposo respirando aire ambiente 30 segundos. Posteriormente el paciente respira una mezcla de CO_2 al 8% en aire, hasta que se estabilizan tanto el ETCO_2 como la VF y se determina nuevamente la VF durante 30 segundos. El período de hipercapnia viene a durar de 3 a 6 minutos. Se le deja respirar más tarde durante al menos dos minutos el aire ambiente y posteriormente se invita al sujeto a realizar una hiperventilación vigorosa hasta que de nuevo se

estabilicen tanto el ETCO₂ como la VF, recogiendo los trazados durante 30 segundos para hallar la media.

La RV a la hipercapnia se calcula como:

$$\frac{\text{VF en hipercapnia} - \text{VF en normocapnia}}{\text{VF en normocapnia}} \times 100$$

Una RV inferior al 30% equivale a una RHC exhausta.

La respuesta vasoconstrictora a la hipocapnia (hiperventilación) se calcula como:

$$\frac{\text{VF en normocapnia} - \text{VF en hiperventilación}}{\text{VF en normocapnia}} \times 100$$

Entre los inconvenientes que plantea el test de RCV con CO₂ destacan:

1. Se requiere una buena colaboración del paciente, tanto para hacer una hiperventilación adecuada como para respirar un aire con altas concentraciones de CO₂.
2. La inhalación de CO₂ al 5% o mayores concentraciones tiene algunas complicaciones. La tolerancia es incómoda y algunos casos es necesario suspender la prueba.

3. Los pacientes con enfermedad coronaria pueden tener episodios de angina.
4. En la fase aguda de un ictus los pacientes no colaboran o son incapaces de llevar a cabo el esfuerzo físico de la hiperventilación, al igual que ocurre por ejemplo en enfermos con fallo cardíaco congestivo.
5. Los pacientes con enfermedad pulmonar crónica no pueden ser estudiados con fiabilidad.
6. Se requiere el uso tanto de carbógeno como de capnógrafos y monitores de tensión arterial.
7. La inhalación de CO_2 puede producir un incremento de la presión arterial media en unos 10 mmHg. Por ello, en pacientes con una RHC exhausta por máxima dilatación arteriolar, el incremento de la V_{mca} observable durante la inhalación de CO_2 podría ser una consecuencia pasiva dependiente de las cifras de presión arterial y no corresponder realmente a una respuesta vasodilatadora a la hipercapnia.

2. Vasodilatación inducida por la administración de acetazolamida

No se conocen exactamente los mecanismos por los cuales la acetazolamida incrementa el flujo sanguíneo cerebral. Su efecto es una inhibición reversible de la anhidrasa carbónica a distintos niveles (eritrocitos, endotelio capilar, células gliales, plexo coroideo), pudiendo explicarse quizás su efecto dilatador por la acidosis extracelular que determina (39,40). Se supone que el aumento de la VF depende exclusivamente de la vasodilatación arteriolar, en ausencia de dilatación de la ACM. La correlación con otros métodos que evalúan el flujo sanguíneo cerebral es significativa (41-43).

Este test se practica con el paciente relajado, en decúbito supino y con los ojos cerrados para procurar la ausencia de estímulos auditivos o visuales. Se identifica la ACM a través de la ventana temporal de forma bilateral, entre 50 y 55 mm y se monitoriza de forma continua la VF en la ACM durante 5 minutos. Pasado este tiempo, se administra 15mg/Kg. de acetazolamida, en una vena antecubital en forma de bolus lento (durante 3 minutos). En sujetos normales, la VF aumenta de modo significativo a partir del primer minuto, alcanzando un nivel máximo a partir del 10 minutos y manteniéndose estable durante al menos 20 minutos, para disminuir de forma progresiva y alcanzar los valores basales a los 30 minutos. Se determina la presión arterial en reposo y 15 minutos después de la inyección de la acetazolamida. El estudio en su totalidad dura alrededor de 30 minutos. Tiene la ventaja de que no se precisa ningún tipo de colaboración por parte del paciente, pudiéndose realizar en aquellos que no son capaces de colaborar adecuadamente (necesaria para los test de apnea-hipercapnia) o que no toleran la inhalación de CO₂.

La RHC puede calcularse como el incremento absoluto de la VF en centímetros por segundo o calculando el porcentaje de incremento respecto a la VF basal (43):

$$\% \text{ incremento VF} = \frac{\text{VF Acetaz.} - \text{VF basal}}{\text{VF basal}} \times 100$$

Piepgas et al. (42), observaron un incremento de la VF tras la acetazolamida superior al 40%. Una RCV se considera disminuida cuando el porcentaje de incremento es del 10%-40% y valores por debajo del 10% corresponderían a una RCV exhausta. En este estudio, no existió correlación entre el incremento de la VF y las cifras de presión arterial. Si apreciaron una disminución del incremento de la VF en relación con la edad.

La mayor ventaja de este test es que no se precisa colaboración por parte del individuo ni tampoco disponer del instrumental necesario para otros tests.

Tampoco precisa de cálculos complejos posteriores al mismo, siendo necesario simplemente calcular el incremento de la V_{mca} .

Entre los inconvenientes del test de acetazolamida destacan:

1. Requiere de la administración endovenosa del fármaco.
2. Está contraindicada en pacientes con reacciones conocidas a derivados de la sulfonamida. Sin embargo, dado que se trata sólo de una inyección de 1 g de acetazolamida, no deben presentarse reacciones adversas. Puede ocasionalmente producir de forma transitoria perestesis en manos.
3. En individuos normales, se ha visto que el test de acetazolamida produce menores incrementos de la VF que los tests de apnea o los de inhalación de CO_2 (44). Sin embargo, en pacientes con lesiones carótideas oclusivas, no existen prácticamente diferencias. Ringelstein y Otis encontraron una correlación excelente entre los test de acetazolamida y de inhalación de CO_2 , tanto cuando el CO_2 se hacía con sus dos fases de hipocapnia-hipercapnia ($r=0.7$; $p<0.01$) como, sobre todo, cuando se tenía sólo en

cuenta el período de hipercapnia ($r=0.8$; $p<0.01$). La ACTZ fue incluso más sensible en sus resultados para distinguir pacientes con alto grado de estenosis de aquellos con oclusión de la ACI. Ocasionalmente se ha observado que, en pacientes con enfermedad oclusiva carotídea crónica, puede preservarse la reactividad al CO_2 estando ausente la RV a la acetazolamida. Las diferencias por tanto pueden deberse tanto a la disparidad de los pacientes estudiados, como a problemas metodológicos.

4. A diferencia de los tests de inhalación de CO_2 que mide la RV en dos direcciones (vasodilatación en hipercapnia y vasoconstricción en hipocapnia), la acetazolamida sólo produce vasodilatación.

3. Vasodilatación inducida por pausas de apnea voluntaria.

Como ya hemos comentado, los tests que utilizan la inhalación de CO_2 para medir la capacidad de reserva cerebrovascular son fiables, pero o bien incómodos o bien precisan de un equipamiento del que a veces no se dispone, Por ello, tras la observación de una reducción acusada de la tasa de incremento de la V_m durante una apnea voluntaria en pacientes con oclusión o estenosis severa de la carótida interna homolateral, se haya sugerido que el aumento de CO_2 que ocurre durante una apnea voluntaria podría ser utilizado como un estímulo vasodilatador (45).

Existen varias posibilidades de realizarlo:

- 1. Conteniendo la respiración el mayor tiempo posible después de una inspiración normal.** Se invita al sujeto a que se mantenga sin respirar el

mayor tiempo posible tras una inspiración normal. Se le deja descansar durante dos ó 3 minutos y se repite la prueba de nuevo. Esta forma de inducir hipercapnia se ha comprobado que es efectiva y reproducible en el estudio de la hemodinámica cerebral. Inicialmente, Ratnatunga y Adiseshiah utilizaron, para la valoración del test, la elevación absoluta de la Vm respecto a la medida en reposo. Posteriormente, Markus y Herris introdujeron el índice de apnea, que relaciona el porcentaje de incremento de la Vm, con el tiempo de apnea. Se mide por tanto el porcentaje de incremento de la Vm respecto al reposo, dividido por el tiempo en segundos que el sujeto es capaz de mantener la respiración:

$$\text{Indice de apnea} = \frac{\text{Vm apnea} - \text{Vm reposo}}{\text{Vm reposo}} \times 100 \times \text{s}^{-1}$$

El rango de normalidad del índice de apnea , calculado en pacientes con estenosis carotídea <30% bilateralmente, fue de 1.30 ± 0.60 . En el estudio de Silvestrini, los valores normales fueron de 1.12 ± 0.3 en sujetos control.

Según otros autores (46,47) seria suficiente la valoración del incremento porcentual de la Vm, dado que el índice de apnea propuesto por Markus y Harrison no aporta más datos en su estudio. Incluso, la correlación del incremento de la Vm con el test de acetazolamida fue más significativa que cuando se usó el índice de apnea..

El momento en que el la Vm empieza a incrementarse difiere considerablemente entre los sujetos estudiados, aunque suele ser a partir de los 8-14 segundos. Como algunos pacientes no son capaces de mantener una apnea superior a los 15 segundos, es posible que puedan infravalorarse los resultados. Por el mismo motivo, este test tiene un valor limitado en pacientes con disminución de la función respiratoria. Otro motivo de error puede darse en pacientes con un ictus reciente, los cuales muestran a menudo una respuesta vascular marcadamente retrasada a la hipercapnia. En estos casos, ante un test positivo, debería recurrirse a estímulos vasodilatadores independientes del individuo tales como el test de acetazolamida o el de inhalación de CO₂ .

Este método se correlaciona significativamente, tanto con el grado de estenosis carotídea, como con los resultados obtenidos mediante el método de Ringelstein et al.. Para minimizar el posible error, se utiliza la media de los dos intentos. Tiene la ventaja de su facilidad de realización y no precisarse ni métodos invasivos ni instrumentos especiales.

2. Conteniendo la respiración el mayor tiempo posible después de una inspiración profunda. El método es similar al anterior excepto porque el apnea sigue a una inspiración profunda. Es un método poco utilizado, pues la inspiración tiende a provocar un efecto Valsalva que puede provocar una disminución artificial de la perfusión cerebral tanto por aumento de la presión intracraneal como por disminución de la TA en alguna de sus fases . De hecho, una maniobra de Valsalva realizada adecuadamente, exhalando con fuerza el aire contra una válvula cerrada, puede provocar un descenso de la Vm del 45%. En los pacientes con una estenosis carotídea sintomática, el efecto

Valsalva puede ser aún más pronunciado, dificultando el cálculo de la tasa de incremento de la V_m (48).

Este test tiene la ventaja sobre el anterior y los siguientes de ser el más cómodo para el paciente, ya que estamos acostumbrados a contener la respiración después de una inspiración forzada. La falta de costumbre de hacerlo después de una inspiración normal puede conducir fácilmente a fallos en el test anterior. Por otro lado, algunos autores han encontrado que, en individuos sanos, una disminución inicial de la V_m se sigue de un incremento de la misma más importante que en otros tipos de test de apnea (47-49), aunque con diferencias no significativas.

Aunque se ha señalado que ninguno de estos test modifica los parámetros cardiovasculares que pudieran relacionarse con modificaciones en la velocidad media de flujo (49) otros autores encontraron en el segundo test que tanto la TA como la V_{mca} caían inicialmente, antes de aumentar. Estos hallazgos no ocurrieron con el primer test (50).

3. Conteniendo la respiración el mayor tiempo posible después de haber estado hiperventilando durante un minuto y acabar con una inspiración profunda. De acuerdo a este método, si el mayor decremento (hiperventilando) o incremento (durante la apnea) de la V_m excede el 15% del valor en situación de reposo, puede excluirse una afectación importante de la capacidad de reserva cerebrovascular. Sin embargo, con este test, si bien en sujetos normales los resultados son estadísticamente similares a los de los tests 1 y 2, en pacientes con estenosis carotídea, el incremento de la V_{mca} es

menor que en los test 1 y 2, sin mostrar una correlación significativa con el test de acetazolamida.

Treib y cols. (51), evaluaron el incremento de Vm obtenidos en sujetos normales, siendo del $64.4 \pm 28.2\%$ para el test 1, $67.2 \pm 30.5\%$ para el test 2 y de $56.6 \pm 32.5\%$ para el test 3.

4. Otro método alternativo que puede servir de orientación sobre la RV es realizar un test de apnea-hiperventilación. En este test se pide al paciente que contenga la respiración tanto como le sea posible y después se le pide que hiperventile. Si el incremento relativo de la Vm durante la hipocapnia y/o la disminución relativa de la misma durante la hipercapnia alcanzan al menos el 15% respecto a la normocapnia, puede excluirse una disminución importante de la RHC.

En la realización de estos tests, los sujetos suelen contener la respiración una media de 30.8 segundos. Algunos autores utilizan 30 segundos como tiempo estándar para realizar la prueba.

La ventaja de los tests de apnea son varias: No se precisa CO_2 , con lo que la tolerancia es excelente. No es necesario contar con un capnógrafo para medir la concentración de CO_2 . Puede hacerse a la cabecera del paciente, con aparatos portátiles. Además, carece de efectos secundarios. La correlación con los tests de inhalación de CO_2 es muy buena. El inconveniente fundamental es que se precisa buena colaboración. Los tests de apnea constituyen un método excelente para discriminar, en breves minutos, aquellos los pacientes con posible alteración de la RHC .

4. Vasodilatacion inducida por la hipotensión provocada (Test de Aaslid).

Este método se fundamenta en la existencia de posibles errores en la valoración de la RCV mediante técnicas que producen hipercapnia. Por un lado, la inhalación de CO₂ puede producir un aumento de la T.A., que podría ser responsable de un aumento de la Vm, no por vasodilatación activa sino por autoregulación pasiva. Por otro, la autoregulación dependiente de los niveles de CO₂ es independiente de aquella producida por cambios de T.A. y en algunas circunstancias ambas pueden estar disociadas. Mínimos cambios bruscos de T.A. podrían ser responsables de infartos o episodios de AIT, independientemente de la repuesta al CO₂. De aquí el interés de introducir otros tipos de test que tengan en cuenta las cifras tensionales.

Para la realización de esta prueba el paciente debe estar en supino, con la cabeza elevada sobre el plano de la cama con una almohada. La manipulación de la presión arterial sistólica se consigue inflando dos manguitos de presión colocados en los muslos, por encima de la presión sistólica, manteniéndolos así durante 3 minutos y soltándolos bruscamente (51). Esto hace que se produzca una hiperemia reactiva en los miembros inferiores, con vasodilatación y una caída de la T.A. sistólica (TAS) aproximadamente de 20 a 40 mmHg. Solamente una caída tensional superior a los 10 mmHg se considera un estímulo suficiente. Al mismo tiempo se produce una caída de la V_{mca} de aproximadamente el 25%.

En los sujetos normales, la V_{mca} se recupera en los primeros 5 a 8 segundos, mientras que la TAS se recupera en unos 15 segundos. Es evidente que la

autoregulación cerebral se pone en marcha inmediatamente para preservar un flujo sanguíneo cerebral constante, independiente del mecanismo de regulación de la TAS. En pacientes con RHC exhausta, la V_{mca} tarda entre 26 y 60 segundos en recuperarse, siguiendo pasivamente la recuperación de la TAS. Existen actualmente sistemas de Doppler transcraneal, que permiten realizar de forma automática el análisis de los datos. De este modo se obtiene un índice de autoregulación cuyo índice inferior de normalidad estaría por debajo de dos desviaciones estándar de la media, después de repetir cinco ciclos de hinchado/deshinchado con un período de reposo de tres minutos entre cada ciclo.

Este test tiene ciertas limitaciones. Así, en el estudio de White y Markus⁵⁸, de 27 pacientes con estenosis carotídea >60%, sólo pudo obtenerse un índice de autoregulación adecuado en 21. Las causas fueron, aparte de una ausencia de ventana, dificultad en la monitorización de la TA o incapacidad para inducir un descenso suficiente de la TA, especialmente en enfermos con enfermedad vascular periférica. En el mismo estudio sin embargo, mediante este método, fueron capaces de demostrar deterioro de la autoregulación en algunos pacientes en los que fue normal bajo inhalación de CO_2 .

5. OTROS MÉTODOS PROPUESTOS:

5.a. RV A LA MANIOBRA DE VALSALVA.

Es un método bastante complicado, pues para poder realizar los correspondientes cálculos, hay que estudiar las variaciones de la T.A. y de la

V_{mca} , a lo largo de las diferentes fases hemodinámicas que produce la maniobra de Valsalva (52). Sin embargo, es cierto que durante una simple maniobra de Valsalva no instrumental, realizada en el curso de un examen DTC, podemos observar variaciones en la V_{mca} que nos permiten asumir o al menos intuir que existe cierta RV y una probable RHC normal.

5.b. RV A LA COMPRESION CAROTÍDEA.

Este método se basa en que la compresión carotídea en individuos con una autoregulación intacta produce una reducción de la presión de perfusión ipsilateral, con la consiguiente vasodilatación de las arteriolas vasomotoras. La liberación de la compresión produce una hiperemia transitoria al normalizarse la presión de perfusión y actuar sobre un lecho vascular dilatado, que se expresa con un aumento de la V_{mca} . Si la capacidad de autoregulación se ha perdido, no existe tal respuesta. En el estudio de Smielewski y cols (53), realizaron cinco compresiones de la arteria carótida común, en individuos sanos, durante 3, 4, 5, 7 y 9 segundos, con 1 minuto de intervalo de reposo entre cada compresión. La reducción de flujo se calculó en un 35 a 57% en los diferentes sujetos. Los resultados se compararon con el test de Aaslid realizado en situaciones de normo, hipo e hipercapnia, encontrando una correlación adecuada entre ambos métodos. Tiene el inconveniente de no poderse aplicar a pacientes con estenosis carotídea secundario a una lesión ateromatosa o una placa ulcerada en el lugar de la compresión, con lo que utilidad en la actividad diaria está muy limitada.

2.5 Factores que influyen en la determinación de la reactividad cerebrovascular por Doppler transcraneal.

Edad

La velocidad de flujo en las arterias intracraneales disminuye de forma progresiva con la edad. Este fenómeno se atribuye a varios factores entre los que destacan una reducción del flujo sanguíneo cerebral, un incremento de la resistencia vasculares en el territorio distal a la arteria insonizada y a una disminución de la capacidad de distensibilidad vascular (*compliance*). Los efectos de la edad sobre el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia es controvertido, dado que algunos autores han observado un incremento de estos índices con la edad y otros no han encontrado ninguna relación (54,55) . Por otro lado, varios estudios revelan un reducción de la RCV al CO₂ con la edad (56,57).

Sexo

Existen diferencias en los parámetros hemodinámicos determinados por DTC entre sexos. La velocidad de flujo sanguíneo cerebral es un 3%-5% mayor en las mujeres que en los hombres. Estas diferencias estarían en relación con la capacidad de los estrógenos de reducir las resistencias vasculares, con el consiguiente incremento en la velocidad de flujo cerebral. Sin embargo, estas diferencias no se mantienen a lo largo de la vida, dado que tras la menopausia la velocidad de flujo, el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia son similares entre los hombres y las

mujeres. Recientes estudios han demostrado que existe un marcado decremento en la RCV, de forma independiente de la edad, en las mujeres post-menopausicas en relación con las pre-menopausicas (57).

Presión arterial

El incremento de las cifras de presión arterial produce un mayor incremento de la velocidad de flujo sistolico que la del flujo diastolico, lo cual explica el incremento del índice de pulsatilidad en estos casos. Se ha demostrado que los cambios de la presión arterial condicionan variaciones en las velocidades de flujo que pueden alcanzar hasta el 20% en individuos sanos (58). La presión arterial influye de forma significativa en valoración de la RCV al CO₂ tanto en individuos sanos como en pacientes con estenosis carotidea, debido a que la hipercapnia es capaz de inducir un incremento en la presión arterial. Así se ha demostrado que en el 96% de los individuos sometidos a un test de RCV con CO₂ se produce un incremento significativo en la presión arterial y que en el 8% de estos casos el incremento en la velocidad de flujo tras el CO₂ estaría directamente relacionada con el incremento en la presión arterial (59), lo cual indica que es necesaria la monitorización de la presión arterial durante el test de RCV con CO₂. Sin embargo, la acetazolamida, a diferencia del CO₂, no provoca incrementos en la presión arterial, por el contrario se ha descrito de forma ocasional ligeros descensos en las cifras de presión arterial durante los estudios de RCV, por lo que también es recomendable su monitorización durante el test de RCV con acetazolamida.

Cambios en la concentración de CO₂ arterial

La hipoventilación determina un incremento en la concentración arterial de CO₂, lo cual conlleva a una vasodilatación arteriolar, al incremento en el flujo sanguíneo cerebral y por tanto de las velocidades de flujo sanguíneo cerebral, la hiperventilación provocaría el efecto contrario. Los cambios importantes en la frecuencia respiratoria durante el test de RCV podrían, en teoría, alterar los resultados de la determinación de la RCV. Sin embargo, el estudio de la RCV con acetazolamida, a diferencia del CO₂, no parece verse influenciado por los cambios en la frecuencia respiratoria. La monitorización de la frecuencia respiratoria durante el test de RCV con acetazolamida, a diferencia del CO₂, no parece indispensable, aunque sí recomendable.

Hora del día

La hora del día en que se realiza el test de RCV con CO₂ o acetazolamida influye de forma importante en el resultado del test. Se ha demostrado que la RCV al CO₂ es menor por la mañana que por la tarde o la noche (60). Este fenómeno es más llamativo en los individuos con síndrome de apnea del sueño (61), en los que se ha observado, además, una recuperación progresiva de la RCV a lo largo del día. Por lo tanto, se recomienda realizar los estudios de RCV a la misma hora del día.

Condiciones externas

El test de RCV debe realizarse con el pacientes en decúbito supino, con los ojos cerrados y en una habitación tranquila sin ruidos exteriores. Los estímulos externos tanto visuales como acústicos pueden condicionar cambios en el flujo sanguíneo cerebral regional y en la velocidad de flujo arterial debido al fenómeno de acoplamiento neurovascular (62), por el cual el incremento de las necesidades metabólicas tras la activación neuronal determina un incremento en el flujo sanguíneo cerebral regional.

Ictus agudo

La disminución de la RCV en pacientes con accidentes isquémicos transitorios e infarto cerebral reciente ha sido demostrada por distintas técnicas incluyendo xenon-133, SPECT cerebral y Doppler transcraneal (63). En pacientes con estenosis carotídea la RCV está más severamente afectada en los pacientes sintomáticos que en los asintomáticos, lo que induce a pensar que la RCV mejora con el tiempo (64). En la fase aguda del infarto cerebral se produce una vasoparálisis arteriolar con la pérdida del mecanismo de autorregulación cerebral y de la RCV. Este fenómeno persiste durante 4-5 días tras el ictus, restableciéndose de forma progresiva hacia el décimo día.

Por lo tanto, para evitar los efectos hemodinámicos de la isquemia cerebral aguda se recomienda realizar el estudio de RCV tras la fase aguda del ictus.

2.5.2 Reactividad Cerebrovascular en la patología cerebrovascular

2.5.2.1 Reactividad cerebrovascular en estenosis carotidea

La severidad de la estenosis carotidea no es un indicador fiable del compromiso hemodinámico intracraneal, si lo es por el contrario, el estudio de la RCV que nos ofrece, además, una estimación del riesgo de ictus por mecanismo hemodinámico en aquellos pacientes con una reserva disminuida. Estudios con DTC en pacientes con estenosis severa u oclusión carotidea demuestran que aproximadamente un 12% de los pacientes con una oclusión carotidea tiene una RCV al CO₂ exhausta y un 29% reducida. Una RCV exhausta se ha observado con mayor frecuencia en pacientes con síntomas recientes (inferior a 3 meses). En este sentido, los cambios hemodinámicos detectados por DTC en pacientes con estenosis carotideas son más importantes en pacientes sintomáticos que en asintomáticos y en pacientes con afectación bilateral la RCV está más severamente afectada en el lado sintomático (36,65,66).

El significado clínico de la reducción de la RCV y por tanto de la reserva hemodinámica en pacientes con estenosis severa u oclusión carotidea ha sido evaluado en varios estudios. De todos ellos destaca el de Kleiser y Widder (36) que estudiaron de forma prospectiva 85 pacientes con oclusión carotidea durante un periodo de seguimiento de 38 meses, observando un incremento significativo en la incidencia de accidentes isquémicos transitorios e infartos cerebrales en aquellos que presentaban una reserva hemodinámica exhausta. Por otro lado, los estudios de RCV han sido utilizados en la selección de pacientes para cirugía de revascularización (By-pass), observándose un incremento significativo de la RCV en la mayoría de los casos tras la cirugía

(67,68). Del mismo modo, se ha demostrado que la RCV disminuida en pacientes con estenosis carotídea se normaliza tras la endarterectomía carotídea (68,69).

Una RCV reducida en pacientes con estenosis severa u oclusión carotídea se ha asociado con la presencia de infartos hemodinámicos y con un pobre patrón de circulación colateral por arteriografía (70).

Por tanto, la vasodilatación arteriolar distal a una estenosis severa u oclusión extra o intracraneal determinará una reducción de la RCV, de la reserva hemodinámica y por tanto un mayor riesgo de infartos por mecanismo hemodinámico (infartos frontera) ante situaciones que supongan un estrés hemodinámico (hipotensión, arritmias, tratamiento antihipertensivo)

2.5.2.2 Reactividad cerebrovascular en la hemorragia intraparenquimatosa

Klingelhofer et al. observaron una reducción de la RCV en pacientes con hemorragia intraparenquimatosa (71) esta reducción de la RCV se encontraba en estrecha relación con el grado de hipertensión intracraneal, así el decremento en la RCV fue discreto en los pacientes con hipertensión intracraneal leve o moderada y marcado en aquellos con hipertensión intracraneal severa. Por tanto, en pacientes con hemorragia intraparenquimatosa la reducción de la RCV sería un marcador del grado de

hipertension intracraneal. Por otro lado, una marcada reducción de la RCV en estos pacientes se considera un factor de mal pronóstico.

2.5.2.3 Reactividad cerebrovascular en la hemorragia subaracnoidea

Estudios clínicos y experimentales han puesto de manifiesto que la RCV se encuentra disminuida tras la hemorragia subaracnoidea (72,73). De hecho, a medida que se incrementa el vasoespasmo se produce un reducción gradual de la respuesta arteriolar a los cambios en la concentración de CO₂ arterial. Si bien la respuesta a la hipocapnia se mantiene conservada, la respuesta a la hipercapnea y a la administración de acetazolamida se encuentran reducidas debido a la vasodilatación arteriolar secundaria a la isquemia. La respuesta vasomotora en estos pacientes evoluciona de forma paralela al vasoespasmo arterial, al igual que este, la reducción de la RCV precede a los síntomas isquémicos y retorna a la normalidad entre las 4 a 6 semanas tras la hemorragia. Así mismo, se ha observado que el nimodipino no influye en la RCV al CO₂ en estos pacientes.

2.5.2.4 Reactividad cerebrovascular en la microangiopatía cerebral

La hipertension arterial produce una serie de cambios adaptativos en la circulación cerebral con el fin de mantener estable el flujo sanguíneo cerebral y a la vez proteger el parenquima cerebral de tensiones excesivamente altas. De esta manera, se produce un incremento en la resistencia periférica a nivel arteriolar y posteriormente de forma progresiva cambios estructurales que

condicionan una mayor rigidez arteriolar (arterioloesclerosis), limitando así la capacidad de la microcirculación de responder a estímulos. En individuos hipertensos la curva de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral se encuentra desplazada hacia la derecha en comparación con los normotensos.

Varios estudios han demostrado una reducción de la RCV al CO₂ y a la acetazolamida en individuos hipertensos en comparación con los normotensos (74-76). La RCV a la acetazolamida fue significativamente menor en hipertensos severos comparado con normotensos e incluso se ha observado una relación inversa entre la RCV y el grado de hipertrofia ventricular izquierda (76). Además, se ha observado por distintos métodos una reducción del flujo sanguíneo cerebral en sujetos hipertensos (77-79). Por el contrario, otros autores han observado una RCV conservada y un incremento en el flujo sanguíneo cerebral en animales hipertensos (80).

Recientemente se ha demostrado que la RCV reducida en jóvenes hipertensos se normaliza tras el tratamiento con α -bloqueantes (75), el efecto favorable de los α -bloqueantes sobre la hemodinámica cerebral estaría en estrecha relación con los cambios que produce en presión arterial, produciéndose un incremento de la RCV de forma paralela a una reducción de la presión arterial. Estos hallazgos abren la posibilidad de monitorizar por DTC la eficacia del tratamiento antihipertensivo sobre la microcirculación cerebral y reducir el riesgo de microangiopatía en estos pacientes.

La RCV también se ha visto reducida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (insulinodependientes) pero no en pacientes con diabetes tipo II (81). Se ha observado que la RCV es significativamente menor en los pacientes con

diabetes de larga evolución (mayor a 10 años) que en los de corta evolución. Así mismo, la RCV se encuentra significativamente reducida en pacientes con retinopatía diabética proliferativa en comparación con diabéticos sin retinopatía (82).

Estudios por tomografía de emisión de positrones han demostrado una reducción del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo del oxígeno en pacientes con demencia y leucoaraiosis (83). Por otro lado, se ha observado una modesta reducción del flujo sanguíneo cerebral en individuos asintomáticos con lesiones hiperintensas periventriculares (84,85). Estudios realizados con técnicas de Xenon-133 y por Doppler transcraneal han puesto de manifiesto la existencia de una relación inversa entre la RCV a la acetazolamida o CO₂ y la severidad de las lesiones hiperintensas en sustancia blanca en la RM, en particular con las lesiones de localización periventricular, sugiriendo que los cambios arterioescleróticos en la microcirculación constituirían el factor predominante en la patogénesis de las lesiones hiperintensas en la sustancia blanca (86-88).

La modesta o nula reducción del flujo sanguíneo cerebral observada en pacientes con lesiones periventriculares de sustancia blanca, contrasta con la significativa reducción de la RCV en estos individuos, lo cual apoya la hipótesis de que la RCV constituye un marcador hemodinámico más importante que la reducción del flujo sanguíneo cerebral en reposo.

Oishi et al (89) estudiaron la RCV a la acetazolamida en pacientes con leucoaraiosis, observando una reducción significativa de la RCV en los que coexistían infartos lacunares comparado con aquellos sin infartos lacunares.

Estos autores proponen que existirían dos tipos de leucoaraiosis: la asociada a infartos lacunares, en los que la arterioloesclerosis constituiría el sustrato patológico en estas lesiones y la leucoaraiosis no asociada a infartos lacunares, en la que la desmielinización y la pérdida axonal en la sustancia blanca relacionada con la edad determinarían la aparición de estas lesiones.

Las numerosas publicaciones referentes a la valoración de la reactividad cerebrovascular tanto en pacientes como en individuos sanos con leucoaraiosis, contrastan con los pocos estudios que evalúan la reactividad cerebrovascular en pacientes con infartos lacunares (90-93), los cuales muestran resultados contradictorios. Las discrepancias existentes radicarían en diferencias metodológicas y sesgos de selección, tales como la inclusión de pacientes con estenosis carotídea, la selección de pacientes en función únicamente de los hallazgos neuroradiológicos, la utilización de distintos métodos para la determinación de la reactividad cerebrovascular y en la falta de un grupo control sin evidencia neuroradiológica de microangiopatía. Por último, se desconoce el papel de la reactividad cerebrovascular como un marcador de riesgo para un primer infarto lacunar sintomático.

Objetivos:

Los objetivos principales del presente estudio son:

1. Evaluar si la reactividad cerebrovascular se encuentra reducida en pacientes con un primer infarto lacunar sintomático en comparación con individuos controles de similar edad y sexo sin evidencia neuroradiológica de microangiopatía.
2. Identificar los factores de riesgo que influyen de forma independiente en la reactividad cerebrovascular en pacientes con un primer infarto lacunar sintomático.
3. Evaluar el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la reactividad cerebrovascular en pacientes con infartos lacunares.
4. Establecer un punto de corte de valor de reactividad cerebrovascular que permita diferenciar entre pacientes con un primer infarto lacunar sintomático de los sujetos controles.

5. Evaluar el papel de la reducción de la reactividad cerebrovascular por Doppler transcraneal como marcador de riesgo para un primer infarto lacunar sintomático

Discusion

Reactividad cerebrovascular entre los pacientes con infartos lacunares y los controles

En el presente estudio se evidencio una reducción significativa en la reactividad cerebrovascular determinada por Doppler transcraneal en pacientes con un primer infarto lacunar sintomático en comparación con los individuos controles de similar edad y sexo. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la presencia de cambios microangiopáticos en la circulación cerebral pueden ser responsables de una reducción en la reactividad cerebrovascular en ausencia de estenosis de los troncos supraorticos. Maeda y cols.(90) fueron los primeros en observar una reducción en la respuesta vasodilatadora de la microcirculación a la inhalación de CO₂ en varios subtipos de ictus incluyendo pacientes con infartos lacunares. Estos autores observaron una reducción significativa de la reactividad cerebrovascular en 20 pacientes con infartos lacunares en comparación con controles sin patología cerebrovascular. Sin embargo, a diferencia de nuestra serie incluían pacientes con infartos lacunares en fase aguda y crónica, sin que pudiese descartarse el efecto que sobre la hemodinámica cerebral tiene el ictus agudo. Por otro lado, Chamorro y cols. (92) evaluaron la reactividad cerebrovascular a la acetazolamida a los 6 meses tras el ictus en 42 pacientes con infartos lacunares confirmados por resonancia

magnética, encontrando una reactividad cerebrovascular en el lado sintomático de 35,5% y en el lado asintomático de 49,1% en pacientes con un infarto único y de 29,6% y 35%, respectivamente en los pacientes con múltiples infartos lacunares. Estos resultados difieren con los de nuestra serie y con los de Maeda y cols. en los que no se observaron diferencias significativas en la reactividad cerebrovascular entre el lado sintomático y asintomático, lo cual sugiere que la reducción de la reactividad cerebrovascular en pacientes con infartos lacunares no es secundario a un fenómeno local, sino que sería la expresión de un proceso de arterioesclerosis cerebral difusa.

A diferencia de otros estudios, en el presente se ha seleccionado como grupo control individuos sin estenosis extra o intracraneal ni infartos lacunares silentes en la resonancia magnética. Esto podría explicar el relativamente elevado valor de la reactividad cerebrovascular del grupo control (65%) en comparación con los valores de normalidad descritos por otros autores (35%-60%) (42,81,95).

Utilizando los valores de reactividad cerebrovascular de los casos y los controles se ha establecido un punto de corte de reactividad cerebrovascular de 55,6% por debajo de la cual se considera como patológica, con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 82%. Esto permite, por primera vez, contar con un valor estimativo de reactividad cerebrovascular a la acetazolamida ($RCV < 55\%$), que en ausencia de estenosis extra o intracraneales, sería indicativo de la presencia de microangiopatía (arterioesclerosis difusa)

Relacion de la reactividad cerebrovascular con la edad y el sexo

Varios estudios ha senalado la existencia de una relacion inversa entre la edad y la reactividad cerebrovascular (56,57). Sin embargo, en el presente estudio observamos una relacion directa positiva entre la edad y reactividad cerebrovascular a la acetazolamida, dicha relacion se mantiene incluso al evaluar por separado los pacientes con infartos lacunares y el grupo control. Esta inesperada asociacion entre la edad y la reactividad cerebrovascular podrian estar en relacion con la relativamente joven poblacion estudiada (edad media de 55 anos) y el escaso numero de individuos mayores de 70 anos. Ademias, el presente estudio caso-control no fue disenado para evaluar el efecto de la edad sobre la reactividad cerebrovascular.

El presente estudio, sin embargo, confirma la existencia de diferencias en la reactividad cerebrovascular entre sexos. La reactividad cerebrovascular fue significativamente menor en los varones que las mujeres, esta diferencia se constato tanto en los pacientes con infarto lacunar como en los controles. Esta relacion entre la reactividad cerebrovascular y el sexo ha sido descrita con anterioridad (56,96). Incluso se ha observado una reduccion de la reactividad cerebrovascular en las mujeres post-menopausicas en comparacion con las pre-menopausicas (56), sugiriendo que son los factores hormonales, fundamentalmente estrogenos los responsables de la mayor respuesta vasodilatadora en las mujeres. El posible efecto protector de los estrogenos

sobre la circulación cerebral estaría, en parte, relacionada con su capacidad moduladora de la vasoreactividad. Existe evidencia sobre la capacidad vasoactiva sistémica de los estrógenos (97). De hecho, la administración intravenosa de etinilestradiol en mujeres postmenopáusicas provoca un incremento del flujo coronario y del diámetro arterial, así como una reducción de la resistencia en las arterias coronarias (98). Penotti y cols. en un estudio por Doppler transcraneal objetivaron un incremento en la resistencia al flujo sanguíneo en las arterias carótida interna y cerebral media durante los años siguientes a la menopausia (99). El mecanismo de la vasodilatación arterial y disminución de la pulsatilidad de los estrógenos, parece estar relacionado con un incremento en la producción de prostaciclina o a una mayor liberación del óxido nítrico endotelial (100,101). Si bien, no puede descartarse el efecto directo de los estrógenos sobre la pared arterial, ya que se han descrito la presencia de receptores de estrógenos en la pared arterial (102).

Relación entre la reactividad cerebrovascular y los factores de riesgo vascular

Entre los factores de riesgo vascular evaluados, la historia de hipertensión arterial y el tabaquismo se asociaban de forma significativa a una reducción de la reactividad cerebrovascular. Por otro lado, la reactividad cerebrovascular fue significativamente inferior en los pacientes hipertensos tratados de forma irregular y no tratados que en los tratados de forma regular y los normotensos. Estos hallazgos indican que el control de la tensión arterial jugaría un papel relevante en la reactividad cerebrovascular. La hipertensión arterial no

controlada es capaz de producir arterioloesclerosis en la microcirculación cerebral en modelos experimentales de ratas hipertensas (103). Del mismo modo, Fukuda y cols. (104) han descrito la presencia de una mayor severidad de las lesiones periventriculares en la sustancia blanca en pacientes hipertensos no tratados o tratados de forma irregular en comparación con aquellos tratados de forma regular, si bien no observaron diferencias significativas en la severidad de estas lesiones entre los hipertensos tratados de forma regular y los normotensos. En un estudio prospectivo realizado por Yamamoto y cols.(105) demuestran un mayor índice de nuevos de infartos lacunares y una progresión de las lesiones de la sustancia blanca en aquellos pacientes hipertensos que presentan una menor variabilidad diurna y una menor caída nocturna en la tensión arterial (*non-dipper*). Los pacientes con hipertensión arterial severa no controlada presentan una reducción de la reactividad cerebrovascular a la acetazolamida, observándose además, una relación inversa entre la reactividad cerebrovascular y el grado de hipertrofia ventricular izquierda (76). Recientemente, Troisi y cols. (75) han observado una mejoría de la reactividad cerebrovascular en pacientes hipertensos jóvenes tratados con atenolol, sugiriendo que las alteraciones en la capacidad vasodilatadora de la microcirculación puede ser, al menos inicialmente, reversible. Por ello, el estudio de la reactividad cerebrovascular por Doppler transcraneal podría ser un método útil para monitorizar el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la microcirculación cerebral.

En el presente estudio no se encontraron diferencias en la reactividad cerebrovascular en los pacientes diabéticos en comparación con los no diabéticos. Estos resultados apoyan un estudio previo en el que observan una

reduccion de la reactividad cerebrovascular a la acetazolamida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, pero no en aquellos con diabetes mellitus tipo 2 (81). Es importante destacar que en la presente serie todos los pacientes diabeticos lo eran del tipo 2. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con precaucion, dado el escaso proporcion de individuos diabeticos de esta seria (15% de los pacientes con infartos lacunares y 6,5% de los controles)

Relacion entre la reactividad cerebrovascular con el numero de infartos lacunares y el grado de leucoaraiosis en la resonancia magnetica

Los pacientes con multiple infartos lacunares presentaron una reduccion significativamente mayor de la reactividad cerebrovascular que aquellos con un unico infarto lacunar en la resonancia magnetica. Estos resultados apoyan la hipotesis de que la presencia de un infarto lacunar unico estaria relacionada con la microateromatosis de las arterias perforante y la existencia multiples infartos lacunares (la mayoría de ellos silentes) estaria asociada a la presencia de arterioloesclerosis difusa (106). Asi mismo, estudios clinicos demuestran que el perfil de factores de riesgo difiere según se trate de pacientes con infartos lacunares unicos o multiples (cerv disease), siendo la hipertension arterial mas frecuentemente observada en pacientes con multiples infartos lacunares que en aquellos con un infarto unico.

Mochizuki y cols. (107) evaluaron el flujo sanguineo cerebral y la respuesta vasodilatadora a la acetazolamida, mediante la tecnica de xenon, en 15 pacientes con infartos lacunares unicos y 10 con infartos lacunares multiples.

Estos autores observaron una reducción del flujo sanguíneo cerebral cortical y de la reactividad cerebrovascular a la acetazolamida en los pacientes con múltiples infartos lacunares en comparación con aquellos con un infarto lacunar único.

Varios estudios han dirigido la atención hacia la relación existente entre las alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral regional, la capacidad vasodilatadora y la presencia de lesiones hiperintensas en la sustancia blanca (86-88). En el presente estudio no hubo ninguna correlación entre la reactividad cerebrovascular y el grado de leucoaraiosis periventricular o subcortical. Estos resultados discrepan de los observados en previos trabajos en los que existe una reducción de la reactividad cerebrovascular asociada a la presencia de leucoaraiosis. Bakker y cols. (86) observaron una reducción de la reactividad al CO₂ en individuos sanos mayores de 65 años en relación con el grado de leucoaraiosis periventricular y subcortical. Isaka y cols. (88) utilizando el método de inhalación de Xe-133, evaluaron el flujo sanguíneo cerebral y la respuesta vasodilatadora a la acetazolamida en 28 individuos asintomáticos con distintos grados de leucoaraiosis en la resonancia magnética. Estos autores observaron una relación inversa entre la reactividad a la acetazolamida y la severidad de las lesiones hiperintensas periventriculares, la reducción en la respuesta vasodilatadora observada no se asoció con un decremento paralelo del flujo sanguíneo en reposo. Sin embargo, en estos estudios no se hizo referencia a la presencia de infartos lacunares silentes, además de estar realizados en una población sana sin historia de enfermedad cerebrovascular. En este sentido, Oishi et al (89) estudiaron la RCV a la acetazolamida en pacientes con leucoaraiosis, observando una reducción significativa de la RCV

en los que coexistían infartos lacunares comparado con aquellos sin infartos lacunares. Estos autores proponen que existirían dos tipos de leucoaraiosis: la asociada a infartos lacunares, en los que la arterioloesclerosis constituiría el substrato patológico en estas lesiones y la leucoaraiosis no asociada a infartos lacunares, en la que la desmielinización y la pérdida axonal en la sustancia blanca relacionada con la edad determinarían la aparición de estas lesiones. Kobayashi y cols.(85) describieron una reducción del flujo sanguíneo cerebral en pacientes con infartos lacunares, sin embargo, dicha reducción no estuvo en relación con el grado de leucoaraiosis, sugiriendo que la reducción del flujo sanguíneo cerebral estaría condicionada básicamente por la presencia de infartos lacunares, siendo estos un mejor indicador del grado de arterioloesclerosis que las lesiones hiperintensas de la sustancia

Variables que contribuyen de forma independiente con una reducción de la reactividad cerebrovascular

El presente estudio identificó como factores que influyen de forma significativa e independiente en la reducción de la reactividad cerebrovascular a la edad, el sexo masculino y la presencia de infartos lacunares en la resonancia magnética. Estos hallazgos indican que en ausencia de estenosis de los troncos supraaórticos, la presencia de infartos lacunares es la responsable de la reducción de la reactividad cerebrovascular, y por tanto puede ser considerada como un marcador funcional del grado de arterioloesclerosis en pacientes con microangiopatía. La mayor rigidez arteriolar secundaria al proceso de lipohialinosis arteriolar, sería la responsable de una menor capacidad

vasodilatadora al ser sometida a estímulos vasodilatadores. Por otro lado, esta es la primera vez que se demuestra que la presencia de infartos lacunares contribuye de forma independiente a la reducción de la reactividad cerebrovascular.

En el presente estudio, la reducción de la reactividad cerebrovascular en los pacientes con infartos lacunares es independiente a la existencia de una historia previa de hipertensión arterial. Sin embargo, es necesario destacar el efecto favorable del tratamiento antihipertensivo sobre la reactividad cerebrovascular. Esta última observación conlleva implicaciones prácticas, en el sentido de que el test de reactividad cerebrovascular por Doppler transcraneal podría constituir un marcador funcional para evaluar la eficacia del tratamiento antihipertensivo sobre la microcirculación cerebral.

Reactividad cerebrovascular como marcador de riesgo para un primer infarto lacunar sintomático.

La hipertensión arterial constituye el principal factor de riesgo para un primer infarto lacunar sintomático así como para la recurrencia del mismo (16,27,30). El presente estudio confirma que la historia de hipertensión arterial representa el principal factor de riesgo para un primer infarto lacunar sintomático. Por otro lado, se ha demostrado la existencia de una relación inversa entre la reactividad cerebrovascular y el riesgo de presentar un primer infarto lacunar sintomático.

Los infartos lacunares constituyen el 10-26% de todo primer ictus y presentan un riesgo de recurrencia del 7% anual (30). Por otro lado, estudios realizados

en adultos sanos han demostrado que la prevalencia de infartos lacunares silentes en la resonancia magnetica es del 10,6%-13% (85).

Estudios prospectivos han determinado los factores de riesgo asociados a la aparicion de infartos lacunares silentes en la resonancia magnetica (108.109). Van Zagten y cols. encontraron la aparicion de nuevas lesiones en 38% de los pacientes con un primer infarto lacunar a los 3 anos de seguimiento. Estos autores identifican a la edad mayor de 60 anos como el factor de riesgo independiente en la aparicion de infartos silentes. Por el contrario, Shintani y cols. al estudiar prospectivamente a 98 pacientes hipertensos sin historia de patologia cerebrovascular durante 3 anos, encontraron que la diabetes mellitus, la excesiva reduccion de la presion arterial diastolica y un bajo indice de masa corporal se asociaba a la aparicion de infartos silentes.

En este estudio se confirma ademas el papel que juega el tratamiento antihipertensivo en la reduccion del riesgo de presentar un infarto lacunar. Asi, la HTA no tratada o tratada de forma irregular conlleva un mayor riesgo de infarto lacunar que los hipertensos tratados de forma regular y estos un mayor riesgo que los normotensos.

El estudio de la reactividad cerebrovascular proporciona una valiosa informacion sobre el estado de la microcirculacion cerebral en pacientes con factores de riesgo para desarrollar microangiopatia, en particular en pacientes con HTA. Sin embargo, es necesario confirmar los resultados del presente trabajo con estudios prospectivos en pacientes hipertensos para evaluar el papel de la reduccion de la reactividad cerebrovascular como factor de riesgo

para un primer infarto lacunar sintomático y en pacientes con infartos lacunares para evaluar el riesgo de recurrencia.

Material y métodos

Selección de la casuística

Pacientes:

Se evaluaron de forma prospectiva, los pacientes consecutivos ingresados en la Unidad Cerebrovascular del Servicio de Neurología del Hospital General universitario Vall d'Hebron entre enero de 1997 y mayo de 1998 con el diagnóstico de primer infarto lacunar sintomático confirmado por resonancia magnética craneal .

Controles:

El grupo control se obtuvo a partir de la evaluación de individuos consecutivos en los que se practicó una RM craneal como parte del estudio de hipoacusia o vértigo periférico.

Criterios de inclusión de los pacientes:

- Pacientes con un primer infarto lacunar sintomático, acorde con los criterios del TOAST. Manifestado por los síndromes lacunares clásicos: hemiparesia motora pura, hemiparesia atáxica, disartria-mano torpe, hemisíndrome sensitivo motor, hemisíndrome sensitivo puro.
- Resonancia magnética craneal que demuestre la presencia de un infarto agudo localizado en el territorio de las arterias lentículo-estriadas, tálamo

perforantes y perforantes pontinas (infarto lacunar) con un tamaño inferior a 15mm, relacionado con la sintomatología actual.

- Ausencia de una estenosis carotídea superior al 50% detectada por Doppler continuo y confirmado por Eco-Doppler de los troncos supraórticos.
- Ausencia de estenosis intracraneales en el estudio por Doppler transcraneal.
- Presencia de una adecuada ventana ósea transtemporal que permita la monitorización por Doppler transcraneal.

Criterios de inclusión de los controles:

- Individuos sanos sin historia previa de infarto cerebral, accidente isquémico transitorio o migraña
- Estudio de resonancia magnética craneal normal
- Adecuada ventana ósea transtemporal para la monitorización por Doppler transcraneal

Criterios de exclusión de los pacientes:

- Estenosis carotidea superior al 50% demostrada por Eco-Doppler de TSA
- Estenosis intracraneal objetivada por Doppler transcraneal y confirmada por una segunda técnica (angio RM o angio TC)
- Caída de la presión arterial sistólica $>$ a 10mmHg o diastólica $>$ 5mmHg tras la administración de acetazolamida endovenosa
- Mala ventana ósea transtemporal que impida la monitorización por Doppler transcraneal
- Pacientes en tratamiento con acetazolamida.

Criterios de exclusión de los controles:

- Presencia de infartos lacunares en la resonancia magnética
- Estenosis carotidea superior al 50% detectada por Doppler continuo o estenosis intracraneal detectada por Doppler transcraneal
- Inadecuada ventana ósea transtemporal que impida la monitorización por Doppler transcraneal

De los 67 pacientes evaluados; 5 (8%) fueron excluidos por demostrarse la presencia de una estenosis carotídea superior al 50%, 7 (10%) por presentar una estenosis intracraneal en el estudio por Doppler transcraneal y 9 (11%) por presentar una inadecuada ventana ósea transtemporal. Finalmente, 46 pacientes fueron incluidos en el estudio

De los 59 individuos controles evaluados, 6 (10%) fueron excluidos por presentar infartos lacunares en la RM craneal, 7 (12%) por presentar una inadecuada ventana transtemporal que impedía la monitorización continua por Doppler transcraneal. Finalmente, 46 individuos fueron incluidos en el estudio. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado.

Protocolo de estudio:

Los datos fueron recogidos de forma propectiva tanto en los pacientes como en los controles mediante un protocolo de recogida de datos (anexo). Se evaluó la existencia de factores de riesgo vascular, los datos clínicos relacionados con el infarto lacunar, los hallazgos de la resonancia megnética y la evaluación hemodinámica que incluía el estudio por Doppler continuo de los troncos supraórticos y Doppler transcraneal

Factores de riesgo vascular

- **Hipertensión arterial:** Definida como el antecedente de cifras de presión arterial superiores a 160/90 en al menos dos

determinaciones o de hipertensión arterial en tratamiento farmacológico. En los pacientes sin historia de hipertensión arterial conocida previa al ictus, estaría definida como la presencia de cifras de presión arterial superiores a 160/90 a partir del séptimo día tras el ictus.

Se recogió los datos referentes al cumplimiento del tratamiento antihipertensivo, distinguiéndose entre aquellos que cumplían el tratamiento de forma regular (diariamente durante más de 5 días a la semana) de los que lo hacían de forma irregular (menos de 5 días a la semana).

- **Diabetes Mellitus:** Diabetes mellitus conocida o cifras de glucemia superiores a 220 mg/dl.
- **Dislipemia:** Cifras plasmáticas de colesterol superiores a 240mg/dl o de triglicéridos superiores a 200 mg/dl
- **Tabaquismo:** Consumo regular de más de 10 cigarrillos/día.

Datos clínicos relacionados con el infarto lacunar

Se registró la fecha del ictus, la lateralidad de los síntomas (derecha/izquierda) y el síndrome lacunar en el momento del ingreso:

- Hemiparesia motora pura: déficit motor en un hemicuerpo con afectación faciobraquiocrural o braquiocrural en ausencia de déficit sensitivo, síndrome cerebeloso o alteración de funciones corticales superiores.
- Hemiparesia atáxica: Déficit motor en un hemicuerpo de distribución faciobraquiocrural o braquiocrural acompañado de disimetría, hipotonía y asinergia consideradas desproporcionadas para el grado de déficit motor, en ausencia de alteración de las funciones corticales superiores ni de signos prominentes de disfunción de estructuras troncoencefálicas.
- Síndrome sensitivomotor: Déficit motor en un hemicuerpo de distribución faciobraquiocrural o braquiocrural acompañado de hipoestesia superficial, profunda o de ambas, en ausencia de alteración de las funciones corticales superiores.
- Disartria mano torpe: Trastorno en la articulación de la palabra acompañado de pérdida de la destreza en una mano, puede

asociarse a paresia facial ipsilateral, en ausencia de alteración de las funciones corticales superiores.

- Síndrome sensitivo puro: Pérdida o disminución de la sensibilidad superficial, profunda o ambas en un hemicuerpo, de distribución faciobraquiocrural o braquiocrural, en ausencia de déficit motor, síndrome cerebeloso o alteración de las funciones corticales superiores.

Resonancia magnética cerebral

La resonancia magnética cerebral se realizó en tanto en los pacientes como en los controles. En los pacientes con IL, la resonancia magnética se practicó durante su ingreso, dentro de los primeros 15 días tras el inicio de los síntomas. Se realizaron secuencias potenciadas en T1, T2 y densidad protónica.

Un infarto lacunar fue definido como aquella lesión isquémica de tamaño inferior a 15 mm localizado en el territorio de distribución de las arterias lentículoestriadas, tálamo perforante o perforantes pontinas. La presencia de un infarto lacunar agudo fue reconocida como una lesión hiperintensa en las secuencias en T2 y densidad protónica e isointensas en las secuencias potenciadas en T1. La presencia de uno o más infartos lacunares crónicos (infartos silentes) fueron identificados por ser hipointensos en las secuencias

potenciadas en T1 y densidad protónica e hiperintensos en las secuencias en T2.

Se estableció la localización del infarto lacunar agudo, la presencia o no de infartos lacunares crónicos, determinándose su número y distribución.

Se valoró la presencia de lesiones hiperintensas de la sustancia blanca (leucoaraiosis), Estas lesiones fueron clasificadas según su localización en dos grupos:

- Lesiones periventriculares
- Lesiones subcorticales

Asimismo, se estableció el grado de leucoaraiosis por resonancia magnética de acuerdo con la siguiente clasificación:

a) Lesiones periventriculares:

0.- Ausencia de lesiones

1.- Hiperintensidad limitada a astas frontales y/o occipitales, con o sin líneas periventriculares

2.- Líneas/bandas periventriculares contínuas (menor a 0,5 cm).

3.- Bandas periventriculares gruesas regulares (0,5-1cm).

4.- Bandas gruesas periventriculares irregulares (más de 1 cm).

b) Lesiones de sustancia blanca subcortical/profunda (no periventriculares):

0.- Ausencia de lesiones

1.- Lesiones puntiformes múltiples no confluentes (menor a 0,5cm)

2.- Lesiones nodulares múltiples no confluentes (0,5-1cm)

3.-Lesiones irregulares, confluentes o de más de 1 cm.

Evaluación hemodinámica

a)Doppler de troncos supraórticos

Se realizó un estudio por Doppler continuo de los troncos supraórticos con el fin de descartar la presencia de estenosis carotidea superior al 50% (hemodinámicamente significativa). De esta manera, se evitan errores de interpretación debidos a los efectos hemodinámicos intracraneales de la estenosis de arterias extracraneales. El estudio se practicó en todos los pacientes y controles como paso previo a la realización del test de reactividad cerebrovascular.

El equipo utilizado fue un MultidopX4 DWL, el cual dispone de una sonda de Doppler continuo de 4 Mhz. La presencia de una velocidad de pico sistólico en la arteria carótida interna cervical superior a 120 cm/seg. (5Mhz) fue interpretada como sugestivo de una estenosis carotidea superior al 50%, en estos casos se realizó la confirmación por Eco-Doppler.

b) Doppler transcraneal

El examen por Doppler transcraneal fue realizado en todos los pacientes y en los controles junto con el estudio por Doppler continuo de los troncos supraórticos. El examen estuvo dirigido a descartar la presencia de estenosis intracraneales que pudiesen interferir en la valoración de la reactividad cerebrovascular.

Se evaluó de forma sistemática las arterias de la base del cráneo: sifones carotídeos, arterias cerebrales medias, arterias cerebrales anteriores, arterias cerebrales posteriores, arterias oftálmicas, arterias vertebrales y la arteria basilar.

Los siguientes criterios fueron utilizados para el diagnóstico de estenosis intracraneal (88):

- a) Aceleración circunscrita en la velocidad media de flujo arterial configurando un patrón pre estenótico, estenótico y postestenótico.
- b) Incremento en la velocidad media de flujo superior al 30% en relación con el lado contralateral.

- c) Presencia de fenómenos de turbulencias y covibraciones no armónicas.

En los casos en los que se detectó una estenosis intracraneal se realizó la confirmación por una segunda técnica (angio TC craneal o angioRM).

Todos los estudios por Doppler continuo y Doppler transcraneal fueron realizados por el mismo explorador con experiencia en el diagnóstico neurovascular por ultrasonidos.

Estudio de la reactividad cerebrovascular por Doppler transcraneal

Monitorización continua por Doppler transcraneal

Se realizó una monitorización por Doppler transcraneal en todos los pacientes, así como en los controles.

En los primeros días tras el infarto cerebral se produce una pérdida transitoria del mecanismo de autoregulación cerebrovascular. Éste fenómeno está en relación con una vasoparálisis arteriolar. Con el fin de evitar los efectos hemodinámicos de ésta vasoparálisis, en el grupo de pacientes con infartos lacunares, la monitorización por Doppler transcraneal se realizó entre los 30-45 días tras el ictus. Por otro lado, en los controles la monitorización se realizó

dentro de las dos semanas siguientes a la realización de la resonancia magnética craneal.

El equipo de Doppler transcraneal utilizado para el estudio de reactividad fue un Multidop x4. DWL. Überlingen. Éste equipo dispone de dos sondas de 2Mhz adaptadas a un soporte, lo cual permite la monitorización continua por la vía transtemporal (Figura a). De éstas manera, es posible identificar de forma simultánea ambas arterias cerebrales medias. Además, el equipo consta de un software que procesa la señal y expresa de forma gráfica los cambios que se producen en la velocidad media de flujo durante la monitorización (Figura b). Así mismo, permite calcular de forma automática el porcentaje de incremento o decremento en la velocidad media de flujo ante diferentes estímulos (hiperventilación, hipoventilación, acetazolamida).

Todos los estudios fueron realizados por el mismo explorador y a la misma hora (entre las 15:00 y las 17:00 horas). La exploración se realizó en una habitación tranquila con el individuo en decúbito supino, con los ojos cerrados y respirando aire ambiente.

Tras la realización del estudio Doppler de TSA y transcraneal convencional, se colocaron las sondas de monitorización, fijandolas en la ventana transtemporal. Se procedió a identificar las arterias cerebrales medias a una profundidad de insonación entre 45 y 55 mm (Figura), calculandose la velocidad media basal (V_m) y el índice de pulsatilidad (IP).

Tras 5 minutos de monitorización continua, se procedió a realizar el test de acetazolamida .

Test de acetazolamida

Tras 5 minutos de monitorización continua, se procedió a la administración de la acetazolamida a través de una vía periférica en forma de bolus lento (3 minutos). La dosis total de acetazolamida administrada se ajustó al peso del sujeto (15mg/Kg), lo que para un individuo de 70 Kg de peso equivaldría a 1gr, en ningún caso se excedió la dosis de 1gr. La acetazolamida endovenosa (Diamox) se presenta en forma de polvo liofilizado para ser reconstituida inmediatamente antes de su administración.

Al finalizar la administración se determinó la presión arterial, la frecuencia cardiaca, la ETCO₂ y se registró la presencia o no de efectos secundarios.

El tiempo total de monitorización fue de 20-25 minutos. Se determinó la Vm basal en los primeros 5 minutos de monitorización y el valor máximo en la Vm alcanzado a los 15 minutos tras la administración de la acetazolamida ev. (20 minutos tras el inicio de la monitorización).

El cálculo de la reactividad cerebrovascular (RCV) se realizó estimando el porcentaje de incremento en la Vm de flujo en ambas arterias cerebrales medias a los 15 minutos de la administración de acetazolamida. (Figura).

Para facilitar el procesamiento estadístico de los datos, se realizó para cada caso el promedio de los valores obtenidos entre el lado derecho e izquierdo, determinándose así para cada individuo un valor único de Vm basal, Vm tras ACZ y RCV.

Control de las variables que influyen en la determinación de la RCV

Tensión arterial

La tensión arterial fue determinada mediante el método de Korotkof, con el sujeto relajado y en decubito supino.

Se realizaron tres determinaciones de tensión arterial: antes de iniciar el test de RCV, a los 10 minutos tras la administración de la acetazolamida y al finalizar la prueba (aproximadamente a los 20 minutos tras la determinación inicial).

Se registró la tensión arterial sistólica y diastólica. Dada la importancia de la estabilidad de la tensión arterial durante el test de acetazolamida y que la acetazolamida es potencialmente capaz de provocar hipotensión, la detección de una caída en la tensión arterial sistólica superior a 10 mmHg o de la diastólica por encima de 5 mmHg en cualquier momento del test de acetazolamida, conllevaba a la exclusión del paciente del estudio.

Frecuencia cardiaca

La frecuencia cardiaca fue determinada de forma automática por el aparato de Doppler transcraneal durante todo el tiempo de monitorización, se registró el valor de la frecuencia cardiaca al inicio y al finalizar el test de acetazolamida.

CO₂ del aire espirado (ETCO₂)

Con el fin de evitar alteraciones en las velocidades de flujo motivadas por cambios inadvertidos en la frecuencia respiratoria por parte del paciente, se monitorizó de forma continua la fracción de oxígeno del aire espirado (ETCO₂) y la frecuencia respiratoria mediante un capnógrafo.

Análisis estadístico:

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante los paquetes estadísticos SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 6.0 para windows y BMDP (Biomedical Package) versión para MS DOS. Para todas las pruebas realizadas se consideró un nivel de significación $p < 0,05$ ($\alpha = 5\%$).

Estadística descriptiva:

Para conocer el comportamiento individual de cada variable, las variables categóricas se describieron mediante tablas de frecuencias, porcentajes y porcentajes acumulados. Las variables numéricas mediante la media y la desviación estándar. Se comprobó la aproximación a la distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff. Se enumeran también los valores no disponibles de cada variable.

Relación entre las variables:

Se procedió al análisis bivariado de las distintas variables independientes con las variables dependientes de cada objetivo, reactividad vascular y presencia o no de infartos lacunares.

La comparación entre medias se llevó a cabo mediante la "t de Student" y la U de Mann Whitney cuando no se cumplían las condiciones de aplicación.

La relación entre variables cualitativas se valoró mediante Ji al cuadrado de Pearson. Se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando los efectivos esperados eran menores de 5 con la prueba de significación de dos colas. Se buscó también el grado de asociación existente entre las variables independientes con la existencia o no de infartos, mediante el odds ratio (OR).

El estudio de dos variables continuas se realizó mediante la correlación de Pearson o su versión no paramétrica (coeficiente de correlación de Spearman) para contingentes pequeños.

Estadística multivariante:

En función de los objetivos del estudio, se elaboró un modelo de regresión logística para definir el patrón de covariables que mejor se relaciona con la presencia de infartos lacunares. En este modelo se introdujeron las variables que eran estadísticamente significativas en el análisis bivariado y aquellas que fueron consideradas clínicamente relevantes (criterio sustantivo). El modelo fue realizado de forma automática por el método forward wald. Se probaron las variables HTA, reactividad cerebrovascular, edad, DM y tabaquismo.

Se elaboró un modelo de regresión lineal múltiple para establecer las variables que mejor predecían el grado de reactividad cerebrovascular en el modelo se introdujeron las variables presencia de infartos, HTA, edad, sexo, tabaco.

Por último se calculó usando un modelo de regresión logística, la sensibilidad y la especificidad para cada nivel de reactividad vascular. Con estos valores se diseñó una curva de características operativas para el receptor (ROC), con el

fin determinar el punto que mejor discrimina la posibilidad de ser caso (tener infartos lacunares) o control (no tener infartos lacunares).

Sobre el punto de corte elegido, se procedió a categorizar la variable reactividad cerebrovascular y con ella se calculó el riesgo de desarrollar infartos lacunares.

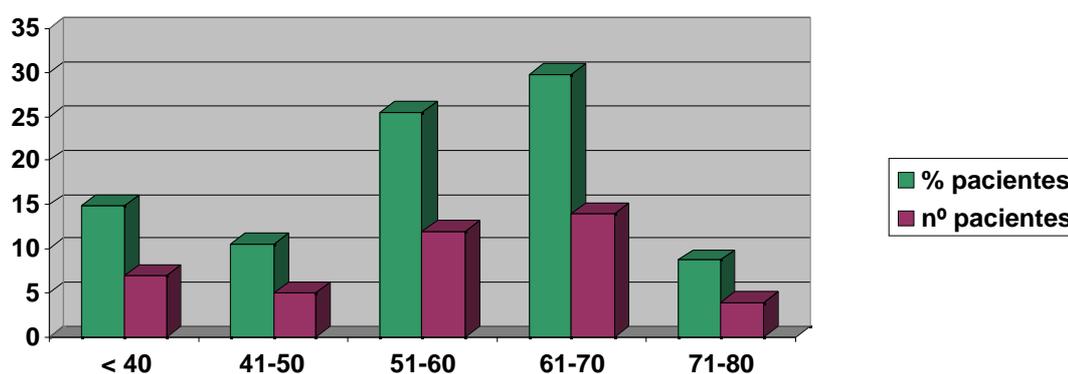
Resultados

1. Descripción del grupo de pacientes con infartos lacunares:

1.1 Distribucion por edad y sexo:

La edad media de los 46 pacientes con un primer infarto lacunar incluidos en el estudio fue de $56,6 \pm 13,4$ años, con edades comprendidas entre 20 y 87 años.

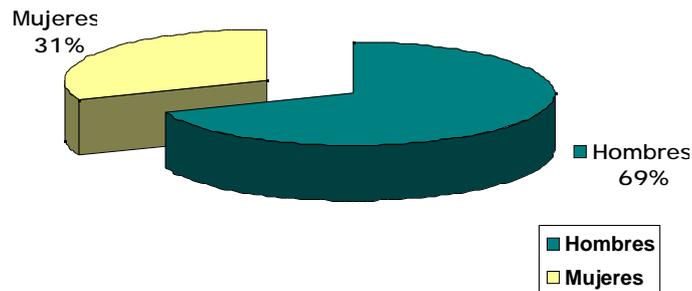
La distribucion por grupos de edad (grafica) demuestra que 7 pacientes (15%) tiene una edad entre 20-40 años, 5 (10,6%) una edad entre 41-50 años, 12 (25,5%) entre 51-60 años, 13 (29,8%) entre 61-70 años, y 4 (8,5%) entre 71-80 años (grafico).



Cuando distribuimos el grupo de pacientes entre mayores o menores de 65 años, observamos que 35 pacientes (76,1%) eran menores de 65 años y 11 (23,9%) tenían una edad igual o superior a 65 años.

En los pacientes con infarto lacunar evaluados existía una diferencia significativa ($p < 0,001$) a favor del sexo masculino. La distribución por sexos

puso de manifiesto que 32 pacientes (69%) eran varones y 14 (31%) mujeres (grafico).

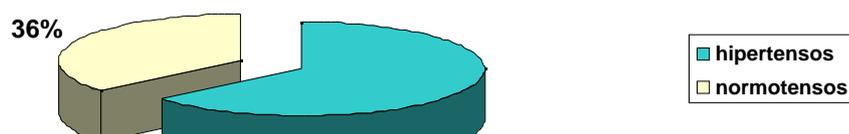


1.2 Factores de riesgo vascular

1.2.1 Hipertencion arterial

La hipertensión arterial fue el factor de riesgo vascular más frecuentemente observado en los pacientes con un primer infarto lacunar sintomático. La historia previa de cifras de tensión arterial superiores a 150/95 o de hipertensión arterial en tratamiento farmacológico fue recogida en 30 (63,8%) pacientes con infartos lacunares. Por otro lado, en 17 (36,2%) pacientes no tenían historia previa de hipertensión arterial, ni pudo objetivarse cifras de tensión arterial superiores a 150/95 a partir del séptimo día tras el ictus.

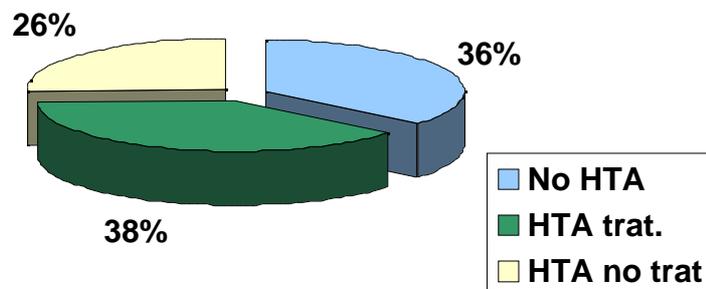
El antecedente de hipertensión arterial fue más frecuente en pacientes mayores de 65 años (n=10; 99%) que en los menores de 65



años (n=20; 58%).

La frecuencia de hipertension arterial en nuestra serie fue significativamente ($p<0,01$) mayor en los varones que en las mujeres.

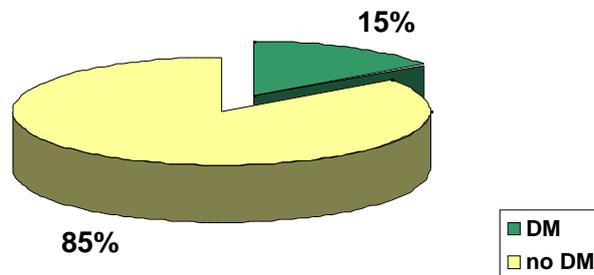
En cuanto al tratamiento de la hipertensión arterial, observamos que 18 (38,3%) pacientes realizaban un cumplimiento correcto del tratamiento antihipertensivo (diario durante más de 5 días a la semana) con un adecuado control de las cifras tensionales. Por otro lado, 12 (25,5%) de los pacientes con infartos lacunares realizaban el tratamiento antihipertensivo de forma irregular (menos de 5 días a la semana) o no recibían tratamiento farmacológico, con un inadecuado control de las cifras tensionales (grafico).



1.2.2 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus fue observada en 7 (15,2%) pacientes con un primer infarto lacunar sintomático. Por otro lado, 39 (84,8%) pacientes no

tenían antecedentes de diabetes mellitus, y ésta tampoco pudo ser constatada tras el ictus.



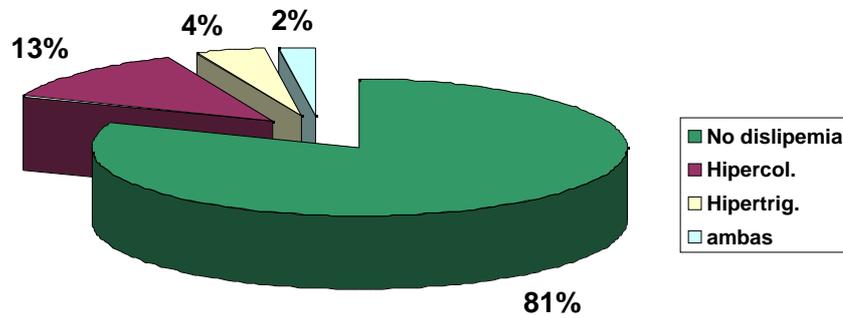
El antecedente de diabetes mellitus fue más frecuente en los pacientes menores de 65 años (n=6) que en los mayores (n=1) de 65 años

La distribución por sexos puso de manifiesto que los 7 (100%) pacientes diabéticos con infartos lacunares fueron hombres.

1.2.3 Dislipemias

La presencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, o ambas fue observada en 8 (19,2%) pacientes con infartos lacunares, 6 (12,8%) pacientes presentaban hipercolesterolemia, 2 (4,3%) hipertrigliceridemia y 1 (2,1%)

hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. En 38 (80,8%) no tenían antecedentes de dislipemias ni ésta pudo ser constatada tras el ictus.

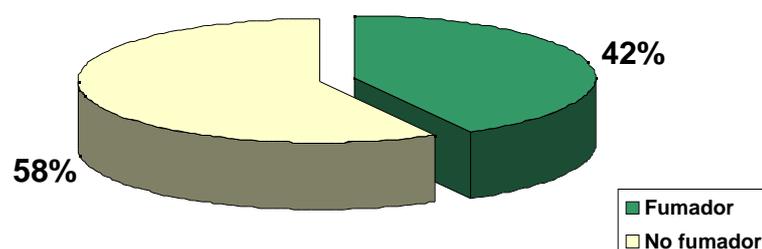


1.2.4 Tabaquismo

En los pacientes con infartos lacunares de nuestro estudio, 20 (42,6%) eran fumadores de más de 10 cigarrillos/día y 26 (57,4%) no eran fumadores.

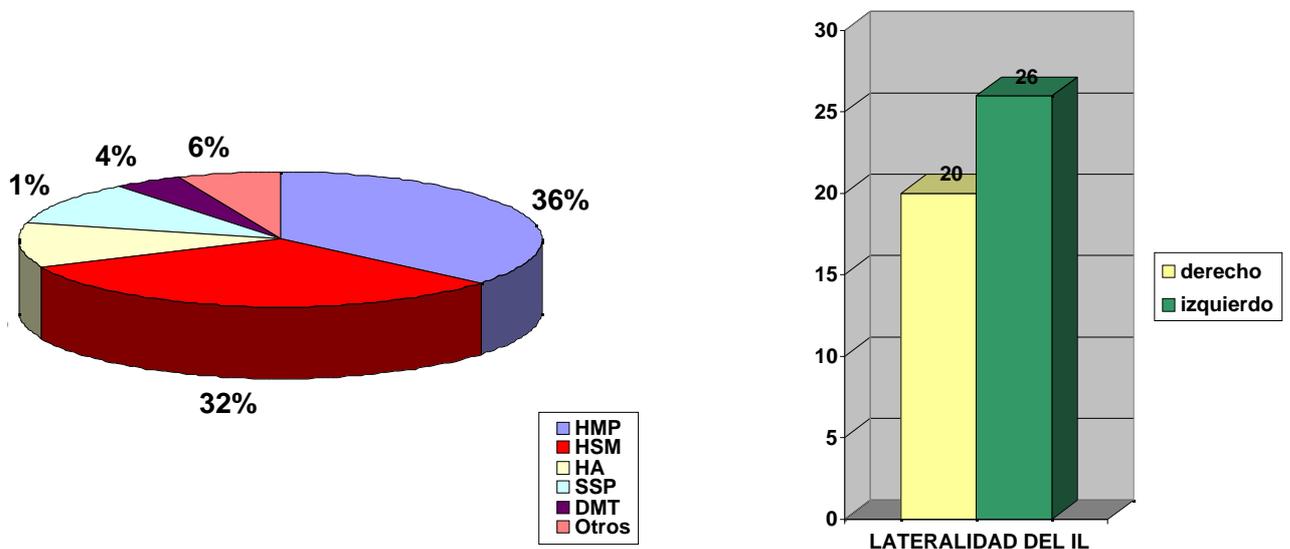
El antecedente de tabaquismo fue más frecuente en los varones (n= 18) que en las mujeres (n=2).

Los pacientes menores de 65 años fueron con mayor frecuencia fumadores (n=14) que los mayores de 65 años (n=6)



1.3 Síndromes lacunares.

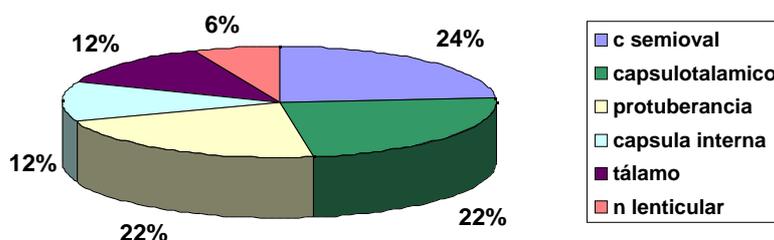
La lateralidad de los síntomas fue derecha en 20 (43%) pacientes e izquierda en 26 (57%). La hemiparesia motora pura fue el síndrome lacunar más frecuente, observándose en 17 (36%) pacientes, seguida por el síndrome sensitivo motor presente en 14 (31,9%) pacientes, la hemiparesia atáxica en 5 (10,6%) pacientes, el síndrome sensitivo puro en 5 (10,6%), la disartria mano torpe en 2 (4,2%). 3 (6,9%) pacientes presentaron una disartria con paresia facial sin déficit motor en las extremidades (gráfica)



1.4 Correlación clínicoradiológica

La correlación entre el síndrome lacunar que presentaban los pacientes al ingreso con el infarto lacunar agudo que se objetivó en la resonancia magnética (tabla) puso de manifiesto que los infartos lacunares se localizaron

con mayor el centro semioval 11(24%) y la región capsulotalámica 10 (22%), seguidos de la protuberancia 10 (22%), la capsula interna 6 (12%), el tálamo 6 (12%) y el núcleo lenticular 3 (6%).



La localización más frecuente del infarto lacunar en el síndrome de hemiparesia motora pura fue: el centro semioval en 6 (35%), el brazo posterior de la capsula interna en 4 (27%), capsulotalámico en 3 (21%), la protuberancia en 3 (21%) y el núcleo lenticular en 1 (5%) paciente.

El síndrome sensitivo motor estuvo relacionado con infartos lacunares de localización: capsulotalámica en 6 (42%), centro semioval en 5 (35%), protuberancial en 2 (15%) y en el nucleo lenticular 1(8%).

La hemiparesia atáxica se correlacionó con infartos lacunares de localización: protuberancial en 2 (40%), talámica en 2 (40%) y capsulotalámica en 1 (20%) caso.

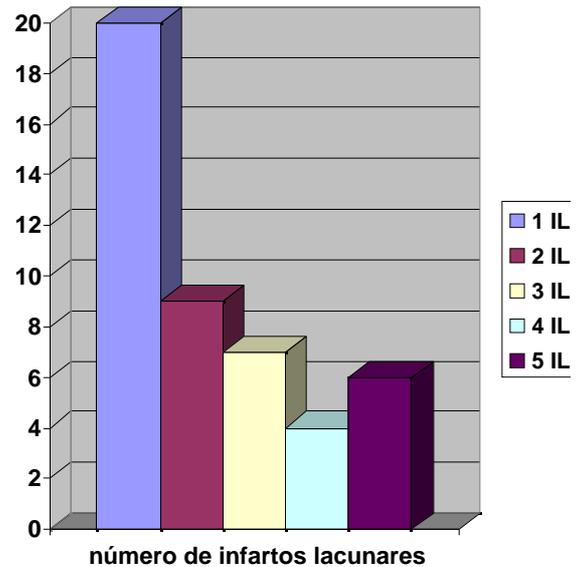
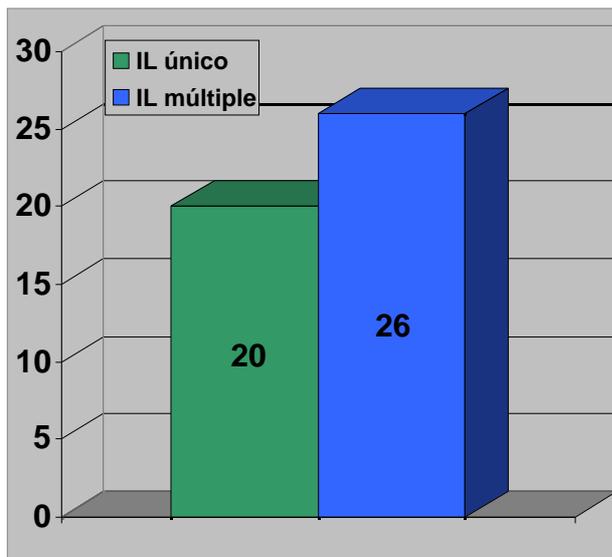
Los infartos lacunares que dieron lugar a un síndrome sensitivo puro fueron de localización talámica en 4 (80%) pacientes y protuberancial en 1(20%).

Tres pacientes con disartria y paresia facial central mostraron en la resonancia magnética un infarto lacunar de localización: 2 (66%) en la capsula interna y 1 (33%) en el núcleo lenticular.

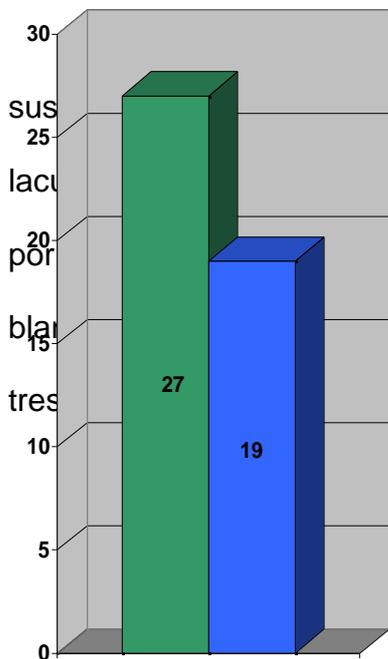
	<i>H. mota pura</i>	<i>S. sensit- motor</i>	<i>H . atáxica</i>	<i>S. sensible p</i>	<i>Di sartria mano t.</i>	<i>d isar. - pares f.</i>	<i>to tal</i>
capsulo talámico	3	6	1	0	0	0	10 (23%)
centro semioval	6	5	0	0	0	0	11 (23%)
protubera ncia	3	2	2	1	2	0	10 (10%)
capsula interna	4	0	0	0	0	2	6 (12,2%)
tálamo	0	0	2	4	0	0	6 (12,2%)
núcleo lenticular	1	1	0	0	0	1	3 (6,3%)
Total	17 (36,1%)	14 (31,9%)	5 (10,6%)	5 (10,6%)	2 (4,2%)	3 (6,3%)	46 (100%)

1.5 Número de infartos lacunares en la resonancia magnetica

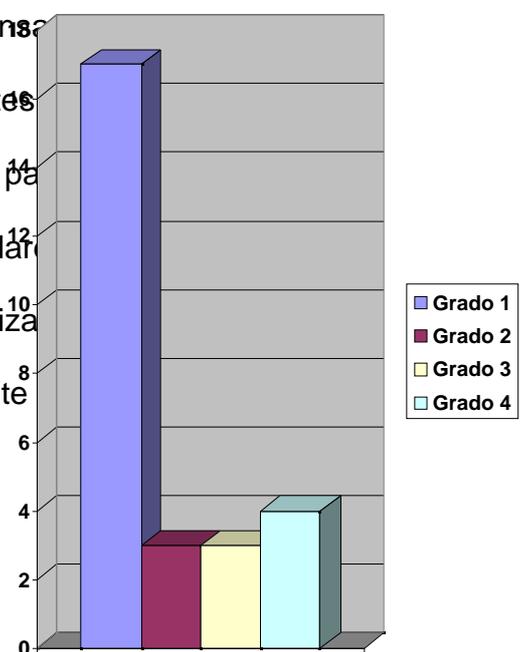
La resonancia magnética craneal puso de manifiesto la presencia de un único infarto lacunar en 20 (43%) pacientes y de múltiples infartos lacunares en 26 (57%). En el grupo con infartos lacunares múltiples, Nueve pacientes presentaron 2 infartos lacunares, siete presentaron 3 infartos, cuatro mostraron 4 infartos, y seis presentaron 5 o más infartos lacunares.



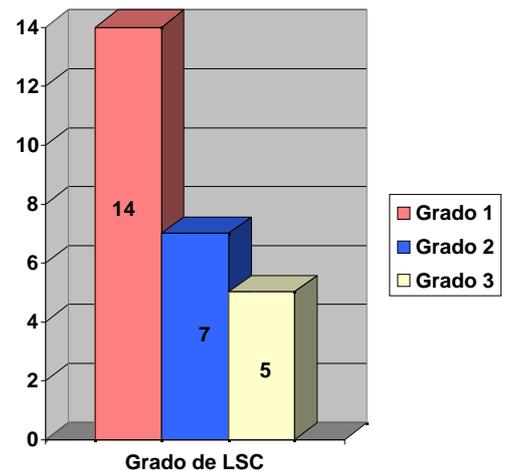
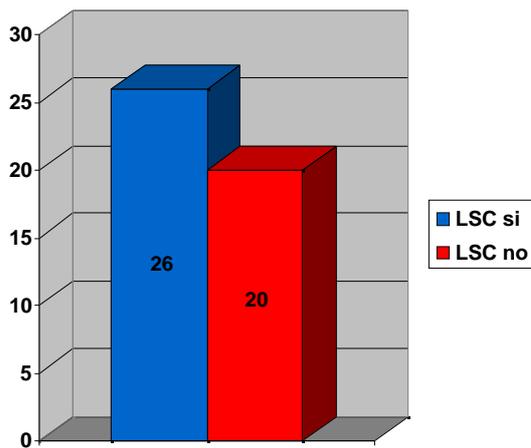
1.6 Grado de leucoaraiosis



Presencia de lesiones hiperintensas? singular en 27 (59%) pacientes. Ausentes en 19 (41%) pacientes. Las lesiones periventriculares fueron categorizadas en el grado 3 y finalmente



La presencia de lesiones hiperintensas localizadas en la sustancia blanca (leucoaraiosis) subcortical fue observada en 26 (57%) pacientes con un primer infarto lacunar sintomático, estando ausente en 20 (43%) de los casos. Catorse pacientes presentaron una leucoaraiosis subcortical (LSC) grado 1, siete de grado 2 y cinco de grado 3.



1.7 Variables hemodinámicas

1.7.1 Presión arterial

La tensión arterial sistólica en los pacientes con infartos lacunares determinada de forma previa al estudio de RCV fue de $142,3 \pm 22$ mmHg, con valores comprendidos entre 90 y 180 mmHg, la tensión arterial

diastólica fue de $82,57 \pm 11,9$ mmHg, con un rango comprendido entre 60 y 100 mmHg.

Los pacientes con hipertensión arterial no tratada o tratada de forma irregular, mostraban cifras de tensión arterial sistólica significativamente ($p < 0,02$) superiores que aquellos tratados de forma regular, no se apreciaron diferencias en relación con las cifras de tensión arterial diastólica y tensión arterial media.

No se observaron diferencias significativas en la presión arterial determinada antes (TAS $142,3 \pm 22$ mmHg; TAD $82,57 \pm 11,9$ mmHg) y después (TAS $146,1 \pm 20$ mmHg; TAD $81,43 \pm 11,9$ mmHg) del test de RCV con acetazolamida.

		Pre acetazolamida	Post acetazolamida	<i>p</i>
AS	T	$142,3 \pm 22$ mmHg	$146,1 \pm 20$ mmHg	,4
AD	T	$82,57 \pm 11,9$ mmHg	$81,4 \pm 11,9$ mmHg	,8

Al evaluar la relación existente entre el número de infartos lacunares y el grado de leucoaraiosis con cifras de tensión arterial determinadas previo al estudio de RCV, no se observó una correlación

entre la tensión arterial sistólica y diastólica con el numero de infartos lacunares (TAS $r= -0,1$, $p=0,6$; TAD $r= -0,3$, $p=0,2$) ni con el grado de leucoaraiosis periventricular (TAS $r= 0,2$, $p=0,26$; TAD $r=0,07$, $p= 0,7$) o subcortical (TAS $r=0,2$, $p=0,4$; TAD $r= -0,08$, $p =0,7$)

	TAS	TAD
Número de infartos lacunares	$r= -0,1$, $p=0,6$	$r= -0,3$, $p=0,2$
Leucoaraiosis periventricular	$r= 0,2$, $p=0,26$	$r=0,07$, $p= 0,7$
Leucoaraiosis subcortical	$r=0,2$, $p=0,4$	$r= -0,08$, $p =0,7$

1.7.2 Velocidad media basal e índice de pulsatilidad:

La velocidad media (Vm) basal determinada en la arteria cerebral media derecha fue de $49,9 \pm 14,9$ cm/seg, con un rango comprendido entre 21 y 96 cm/seg. La Vm de la ACM izquierda fue de $50,7 \pm 13,24$ cm/seg., con un rango comprendido entre 23 y 88 cm/seg. Por tanto, el valor promedio interhemisférico de la Vm basal fue de $50,69 \pm 12,9$ cm/seg..Al comparar la Vm basal en la ACM entre el lado sintomático y el asintomático no se observaron diferencias significativas ($p=0,4$).

El valor medio del índice de pulsatilidad (IP) en los pacientes con infartos lacunares fue de $0,95 \pm 0,21$, con un rango comprendido entre 0,73 y 1,2. No se observaron diferencias significativas ($p=0,8$) al comparar el IP en el lado sintomático (0,97) con el asintomático (0,96).

	Velocidad media	índice de pulsatilidad
ACM derecha	$49,9 \pm 14,9$ cm/seg	$0,96 \pm 0,13$
ACM izquierda	$50,7 \pm 13,24$ cm/seg	$0,94 \pm 0,22$
Interhemisférico	$50,6 \pm 12,9$ cm/seg	$0,95 \pm 0,21$

Al evaluar la relación existente entre el IP y los hallazgos de la resonancia magnética, no fue posible establecer una correlación entre el valor del IP basal con el número de infartos lacunares ($r=0,8$, $p=0,3$) ni con el grado de leucoaraiosis ($r=0,74$, $p=0,25$).

1.7.3 Velocidad media tras la administración de acetazolamida

La Vm en la ACM determinada a los 15 minutos tras la administración de la acetazolamida fue de $74,3 \pm 23$ cm/seg. en la ACM derecha con un rango comprendido entre 32 y 150 cm/seg. En la ACM izquierda se obtuvo una Vm de $76,27 \pm 23,4$ cm/seg. con un rango comprendido entre 37 y 149 cm/seg. Por tanto, el valor promedio interhemisférico de Vm tras la acetazolamida fue de $75,73 \pm 16,8$ cm/seg.

1.7.4 Reactividad cerebrovascular en los pacientes con infartos lacunares

La reactividad cerebrovascular (RCV), determinada por el porcentaje de incremento en la Vm de flujo tras la administración de acetazolamida, fue de $49,8 \pm 13,6\%$ en el lado derecho, con un rango comprendido entre 21 y 86 %. La RCV en la ACM izquierda fue de $51,18 \pm 14,2\%$, con un rango comprendido entre 26 y 81%. El valor promedio de la RCV interhemisférica en los pacientes con infartos lacunares fue de $50,08 \pm 12,7\%$.

	Vm basal en ACM (cm/seg)	Vm tras ACZ (cm/seg)	RCV (%)
ACM derecha	50,0 ± 15	74,4 ± 23,7	49,6 ± 13,6
ACM izquierda	51,3 ± 12,7	77,0 ± 20,2	50,5 ± 13,7
media	50,69 ± 12,9	75,73 ± 16,8	50,08 ± 12,7

Con el fin de evaluar el posible efecto de la infarto lacunar reciente en la valoración de la reactividad cerebrovascular, se comparó el valor de RCV entre el lado sintomático y el asintomático entre los 36 pacientes con infarto lacunar hemisférico. No se observaron diferencias significativas ($p= 0,3$) al comparar la media de la RCV en el lado sintomático ($49,3 \pm 13,6$ cm/seg.) con la del lado asintomático de ($51,14 \pm 14$ cm/seg.)

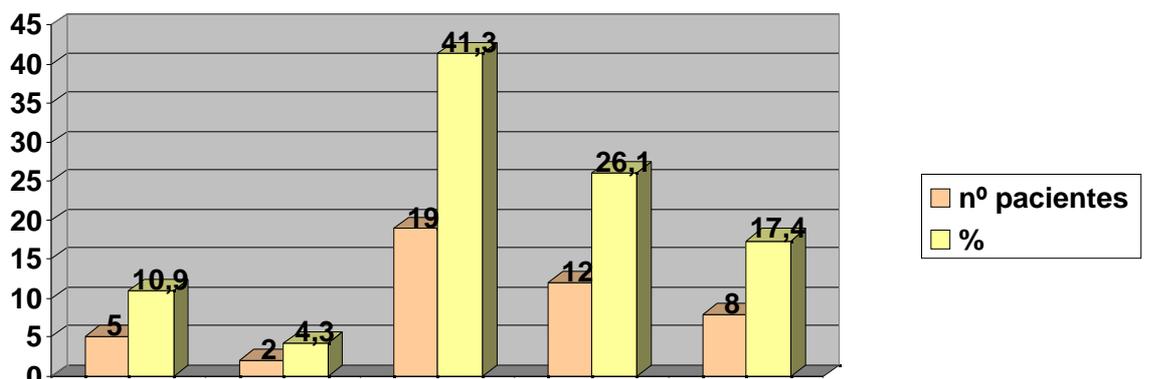
Hemisfério	Reactividad cerebrovascular
sintomático	49,3 ± 13,6 cm/seg

asintomático	51,14 ± 14 cm/seg
p	0,3

2. Descripción del grupo control

2.1 Distribución por edad y sexo:

La edad media en los 46 individuos controles incluidos en el estudio fue

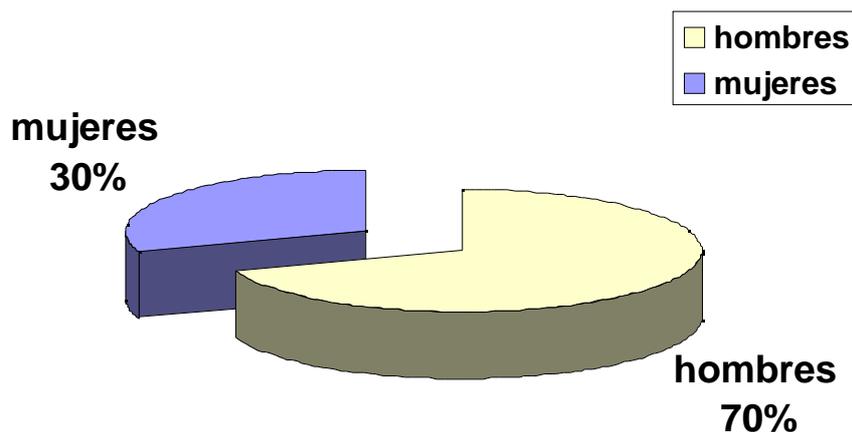


de $58,3 \pm 12$ años, con edades comprendidas entre los 27 y 77 años. La distribución por edad puso de manifiesto que 5 (10,9%) eran menores de 40 años, 2 (4,3%) tenían edades comprendidas entre 41-50 años, 19 (41,3%) entre 51-60 años, 12 (26,1%) entre 61-70 años y 8 (17,4%) entre 71-80 años.

Al igual que el grupo de pacientes con infartos lacunares, los individuos del grupo control eran predominantemente jóvenes. De esta manera, 35 (76,1%) individuos tenían una edad inferior a los 65 años, en tanto que 11 (23,9%) eran mayores de 65 años.

No se observamos diferencias significativas ($p=0,2$) al comparar la edad media entre los pacientes con infartos lacunares ($56,6 \pm 13$ años) con el grupo control ($58,3 \pm 12$ años).

Al igual que lo observado en los pacientes con infarto lacunar, en los individuos del grupo control existía una diferencia significativa ($p < 0,001$) a favor del sexo masculino. La distribución por sexos puso de manifiesto que 32 sujetos (69,6%) eran varones y 14 (30,4%) mujeres. Sin embargo, la proporción de mujeres fue mayor en el grupo control.



2.2 Factores de riesgo vascular en el grupo control

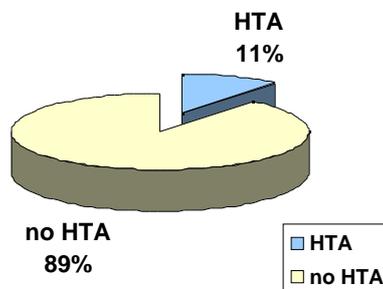
En la tabla se presentan las diferencias en el perfil de factores de riesgo entre los pacientes con infarto lacunar y los controles.

Factor de riesgo	casos	controles	p
Hipertension arterial	29 (63,1%)	5 (10,9%)	< 0,001
Tratamiento regular	17 (37%)	4 (8,7%)	< 0,001
Tratamiento irregular	12 (26,1%)	1 (2,2%)	<0,001
Diabetes mellitus	7 (15,2%)	3 (6,5%)	0,1
Dislipemia	8 (17,4%)	3 (6,5%)	0,1
Tabaquismo	20 (43,5%)	10 (21,7%)	<0,008

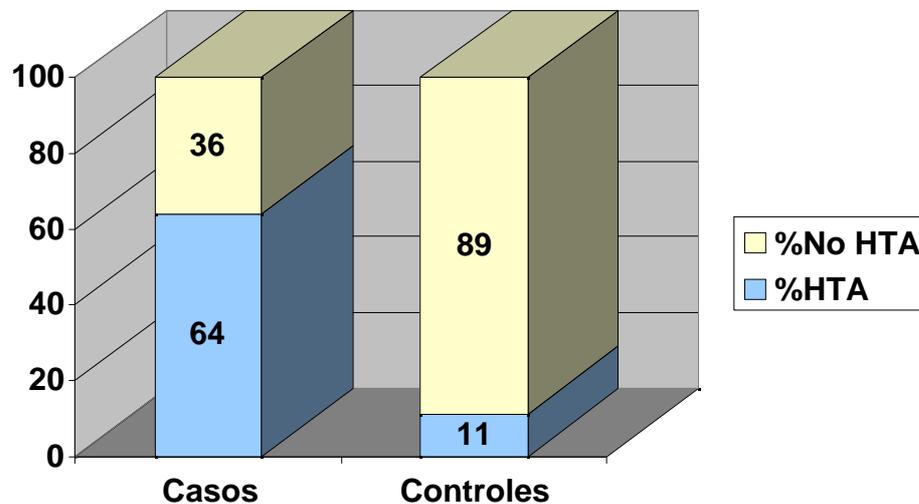
2.2.1 Hipertensión arterial:

La historia previa de cifras de tensión arterial superiores a 150/95 o de hipertensión arterial en tratamiento farmacológico fue recogida en 5 (10,9%) controles. En tanto que 41 (89,1%) de los individuos del grupo control no tenían historia previa de hipertensión arterial.

En cuanto al tratamiento de la hipertensión arterial, observamos que 4 (8,7%) individuos hipertensos del grupo control realizaban un cumplimiento correcto del tratamiento antihipertensivo (diario durante más de 5 días a la semana) con un adecuado control de las cifras tensionales. Por el contrario, 1 (2,2%) realizaba el tratamiento antihipertensivo de forma irregular (menos de 5 días a la semana), con un inadecuado control de las cifras tensionales.

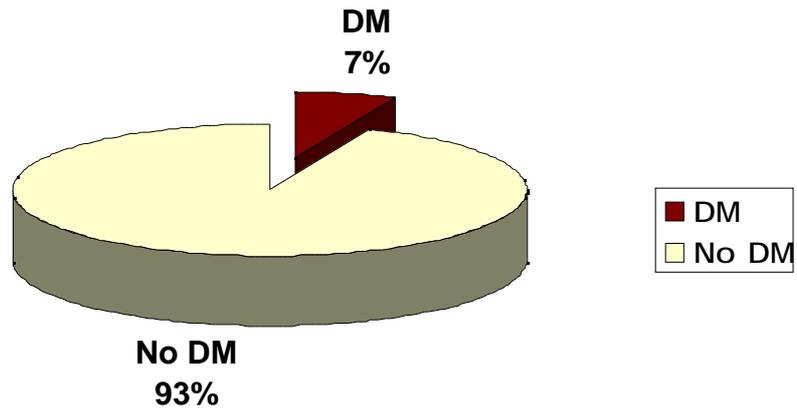


La historia de hipertensión arterial fue significativamente ($p < 0,001$) más frecuente en los pacientes con un primer infarto lacunar sintomático (64%) que en los sujetos controles (11%).

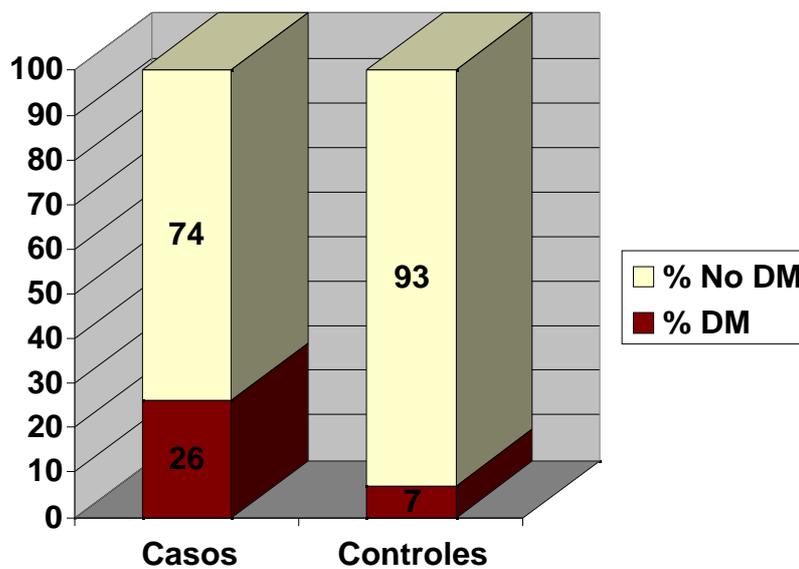


2.2.2 Diabetes Mellitus:

El antecedente de diabetes mellitus fue recogido en 3 (6,5%) individuos controles, en tanto que 43 (93,5%) controles no eran diabeticos.

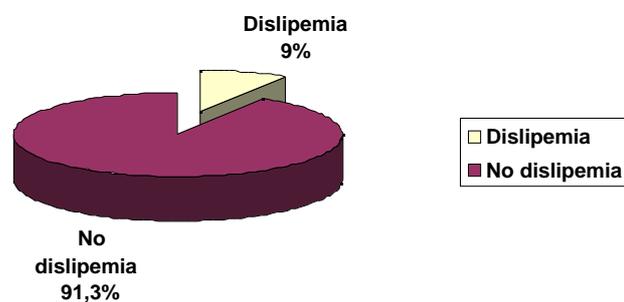


La historia de diabetes mellitus fue significativamente más frecuente en los pacientes con un primer infarto lacunar sintomático (26%) que en los controles (7%)



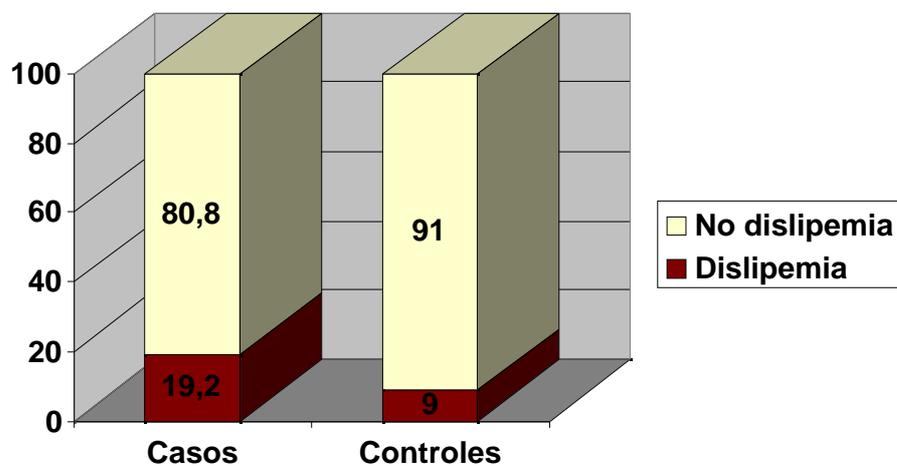
2.2.3 Dislipemias

La presencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, o ambas fue observada en 4 (8,7%) individuos del grupo control, 1 (2,2%) pacientes presentaban hipercolesterolemia y 3 (6,5%) hipercolesterolemia e



hipertrigliceridemia. En 42 (91,3%) no tenían antecedentes de dislipemias.

El antecedente de dislipemia fue más frecuente entre los pacientes con infartos lacunares (19,2%) que en los individuos controles (9%).

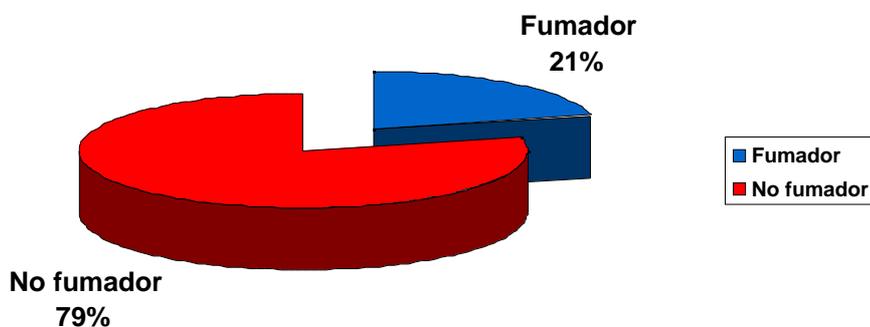


2.2.4 Tabaquismo

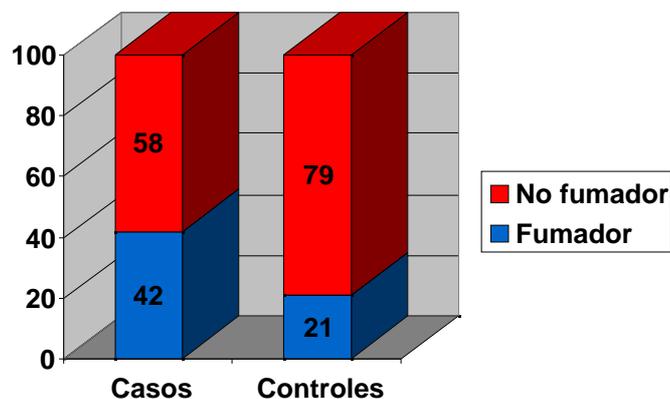
El tabaquismo fue el factor de riesgo más frecuentemente observado en los individuos del grupo control. De esta manera, 10 individuos (21,7%) eran fumadores y 36 (78,3%) no eran fumadores.

Además, la totalidad de los fumadores del grupo control era varones.

El tabaquismo fue más/menos frecuente en los mayores de 65 años en comparación con los menores de 65 años.



El tabaquismo fue dos veces más frecuente en los pacientes con un primer infarto lacunar sintomático (n=20; 42%) que en los individuos controles (n=10; 21%).

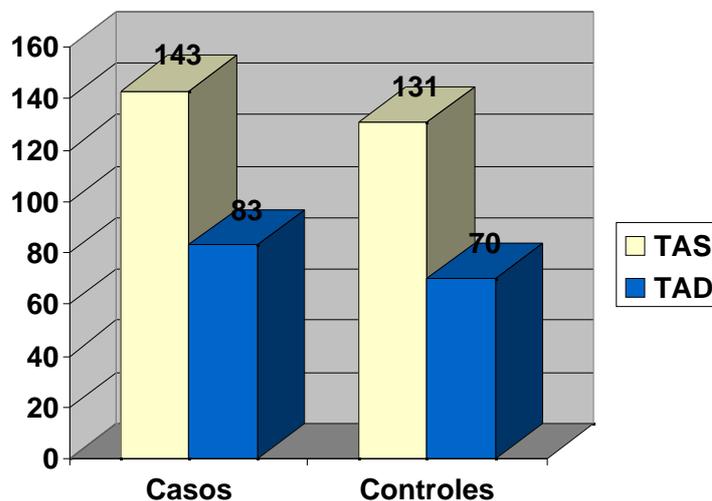


2.3 Variables hemodinámicas:

2.3.1 Presión arterial:

La media de la presión arterial sistólica en los individuos del grupo control fue de $131,39 \pm 15$ mmHg con un rango que comprendía de 100 a 150 mmHg. Por otro lado, el valor medio de la presión arterial diastólica fue de $70,56 \pm 11,9$ mmHg con un rango de valores de 50 a 95 mmHg. No se observaron cambios significativos de la presión arterial durante el test de RCV con acetazolamida.

Al comparar las cifras de presión arterial sistólica y diastólica previo al estudio de RCV entre los pacientes con infarto lacunar y los controles, se objetivó que las cifras de TAS fueron significativamente ($p < 0,05$) superiores en los casos ($143,4 \pm 22$ mmHg) comparado con los controles ($131,3 \pm 15$ mmHg). Del mismo modo, las cifras de TAD fueron significativamente ($p < 0,02$) superiores en los pacientes con infarto lacunar ($83,2 \pm 11$ mmHg) que en los controles ($70,5 \pm 11$ mmHg).



2.3.2. Velocidad media basal e indice de pulsatilidad

La velocidad media basal en el grupo control determinada en la arteria cerebral media derecha fue de $47,6 \pm 10,4$ cm/seg, con un rango comprendido entre 31,6 y 73 cm/seg. La Vm de la ACM izquierda fue de $49,3 \pm 12,9$ cm/seg., con un rango comprendido entre 23,6 y 84,4 cm/seg. Por tanto, el valor promedio interhemisférico de la Vm basal fue de $48,5 \pm 10,9$ cm/seg. Al comparar la velocidad media basal entre los casos ($50,69 \pm 12,9$ cm/seg.) y los controles ($48,5 \pm 10,9$ cm/seg) se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,38$).

El valor medio del indice de pulsatilidad (IP) en el grupo control fue de $0,91 \pm 0,3$, con un rango comprendido entre 0,78 y 1,12. No se observaron diferencias significativas ($p=0,6$) al comparar el IP entre los pacientes con infartos lacunares ($0,95 \pm 0,21$) y el grupo control ($0,91 \pm 0,3$).

2.3.3 Velocidad media tras la administración de acetazolamida en el grupo control

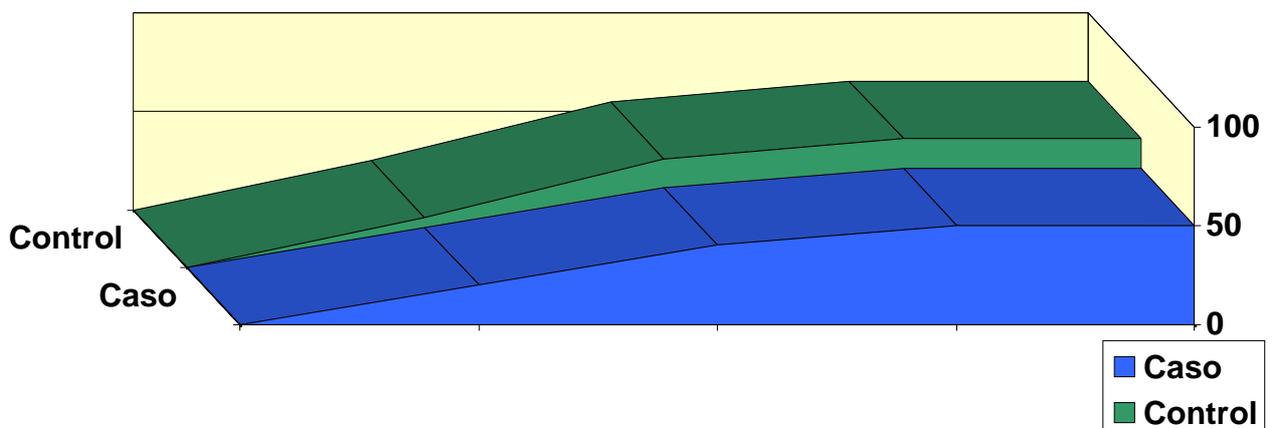
La Vm en la ACM determinada a los 15 minutos tras la administración de la acetazolamida en el grupo control fue de $79,1 \pm 17$ cm/seg. en la ACM derecha con un rango comprendido entre 52 y 135 cm/seg. En la ACM izquierda se obtuvo una Vm de $80,27 \pm 18$ cm/seg. con un rango comprendido entre 54 y 126cm/seg. Por tanto, el valor

promedio interhemisférico de Vm tras la acetazolamida fue de $79,78 \pm 20,8$ cm/seg.

Por otro lado, al comparar los valores de Vm tras la acetazolamida entre los pacientes con infartos lacunares ($75,7 \pm 16,8$ cm/seg.) con los controles ($79,7 \pm 20,8$ cm/seg) no se observaron diferencias significativas ($p=0,38$).

2.4 Diferencias en la RCV entre los casos y los controles

El porcentaje de incremento en la Vm de flujo en ambas arterias cerebrales medias tras la administración de acetazolamida (reactividad cerebrovascular) fue significativamente ($p<0,001$, *t* de student) inferior en los pacientes con infartos lacunares (50 ± 12 %) que en los controles ($65,2 \pm 12,4$ %).

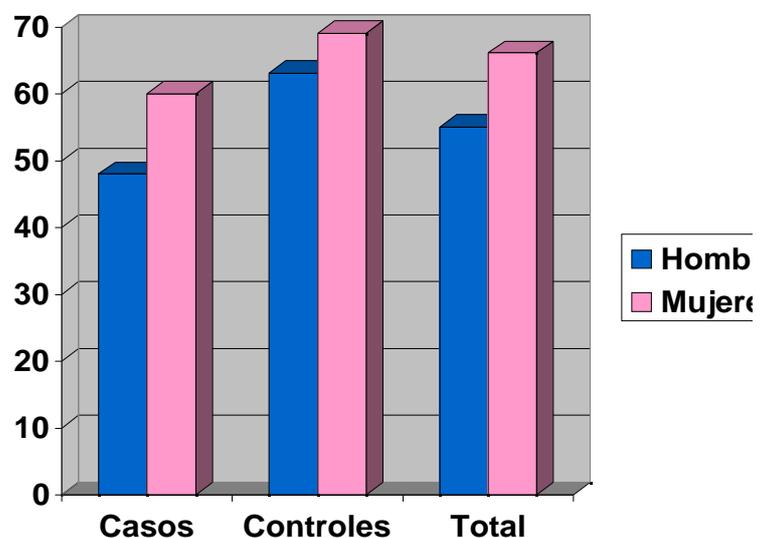


Con la finalidad de establecer un punto de corte RCV por debajo del cual fuera considerado como patológica, se realizó una curva ROC con los valores de reactividad de los casos y los controles, estableciéndose un valor de RCV de 56,5% como el punto de corte que mejor discriminaba entre casos y controles con una sensibilidad del 62% y una especificidad del 87% (Figura). Cuarenta individuos mostraron valores de RCV por debajo del punto de conte de 56,5%, 31 de los cuales eran pacientes con infartos lacunares y 9 pertenecían al grupo control. Por otro lado, 52 individuos estudiados obtuvieron un valor de RCV superior a 56,5%, 37 de ellos era controles y 15 eran pacientes con infartos lacunares.

2.5 Relación de la RCV con la edad y sexo

Al evaluar la influencia de la edad en la RCV en el análisis univariante se observó que ésta era significativamente ($p=0,011$; test t de student) mayor en los individuos menores de 65 años ($n= 22$; RCV $64,9 \pm 18 \%$) comparado con los mayores de 65 años ($n=65$; RCV $55,6 \pm 12 \%$). Asimismo, pudo establecerse una correlación directa positiva entre la edad y la RCV. Esta correlación entre la RCV y la edad fue observada tanto en los casos ($r = 0,4$; $p=0,005$) como en los controles ($r = 0,3$; $p=0,026$).

En esta serie, la RCV fue significativamente ($p=0,002$) menor en los hombres ($n=64$; RCV $55,1 \pm 14 \%$) que en las mujeres ($n=28$; RCV $66,1 \pm 13,6 \%$). Esta diferencia persistía en el grupo de pacientes con infartos lacunares (hombres $48,3 \pm 12 \%$; mujeres $59,6 \pm 9 \%$; $p=0,03$) pero no en el grupo control (hombres $63,5 \pm 11 \%$; mujeres $69,3 \pm 14 \%$; $p=0,14$)



2.6 Relación entre la RCV y los factores de riesgo vascular

La influencia de los distintos factores de riesgo vascular sobre la reactividad cerebrovascular en el análisis univariante se muestran en la tabla.

Los individuos con historia previa de hipertensión arterial presentaron una RCV menor que los individuos normotensos (RCV $54,4 \pm 16 \%$ y $60,3 \pm 13 \%$, respectivamente), sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa ($p=0,065$, Test *t* de student), esta relación se mantuvo en los pacientes con infartos lacunares pero no en los controles. Sin embargo, al categorizar en función al cumplimiento del tratamiento antihipertensivo y adecuado control de la tensión arterial, se observó que los sujetos hipertensos con un inadecuado control de la presión arterial ($n=13$) mostraron unos valores de RCV inferiores a los hipertensos bien controlados ($n=21$) y éstos inferiores a los normotensos ($n=52$) (RCV $48,7 \%$, $57,9 \%$ y $60,4 \%$, respectivamente. $p=0,039$ Kruscal-Wallis test).

Al evaluar la relación entre la diabetes mellitus con la RCV, no se observaron diferencias significativas ($p=0,69$; test *t* de student) en la RCV entre los individuos diabéticos ($n=10$; RCV $59,8 \pm 20 \%$) en relación con los no diabéticos ($n=82$; RCV $57,8 \pm 14 \%$.)

Los sujetos fumadores (n=30) presentaron una RCV significativamente ($p=0,024$) inferior que los no fumadores (n=57) (RCV $53 \pm 16,3\%$; $60,6 \pm 13 \%$ respectivamente).

Por último, no se observaron diferencias en la RCV entre los individuos con dislipemia (n=12) en relación con aquellos con niveles de colesterol dentro de la normalidad (n=80).

Variable	Reactividad cerebrovascular	<i>p</i>
Hipertensión arterial	60,4%	0,039
no.	57,9%	
si, tratamiento regular	48,7%	
si, tratamiento irregular		
Diabetes mellitus	59,8 \pm 20 %	0,69
si	57,8 \pm 14 %	
no		
Tabaquismo		
si	53 \pm 16,3%	
no	60,6 \pm 13 %	

		0,024
--	--	-------

2.7 Relación entre la reactividad cerebrovascular con la tensión arterial sistólica y diastólica

Se evaluó la relación existente entre la tensión arterial sistólica (TAS) y la tensión arterial diastólica (TAD) determinada en el momento de la evaluación hemodinámica con la reactividad cerebrovascular.

En el global de la serie, no se observó una correlación ($r=0,1$, $p=0,37$; coeficiente de correlación de Spearman) entre la TAS y la reactividad cerebrovascular ni entre la TAD ($r= -0,12$, $p=0,45$) y la reactividad cerebrovascular.

En el grupo de pacientes con infartos lacunares tampoco pudo observarse una relación significativa ($r=0,3$, $p= 0,11$) entre la TAS y la reactividad cerebrovascular ni entre la TAD ($r=0,23$, $p=0,3$).

Por último, en el grupo control tampoco se observó ninguna relación entre la TAS ($r=0,25$, $p=0,3$), la TAD ($r= -0,7$, $p=0,7$) y la reactividad cerebrovasacular.

2.8 Relación entre la reactividad cerebrovascular y el número de infartos lacunares

La reactividad cerebrovascular en los pacientes con infartos lacunares múltiples en la resonancia magnética craneal fue significativamente ($p < 0,026$) menor ($46,38 \pm 12,6 \%$) que en aquellos con un infarto lacunar único ($54,83 \pm 11,58 \%$). Por otro lado, se observó una tendencia inversa negativa entre el número de infartos lacunares y la reactividad cerebrovascular (Figura), si bien esta relación no fue estadísticamente significativa ($r = 0,02$, $p = 0,08$).

Diferencias en la reactividad cerebrovascular entre los pacientes con infartos lacunares únicos y múltiples

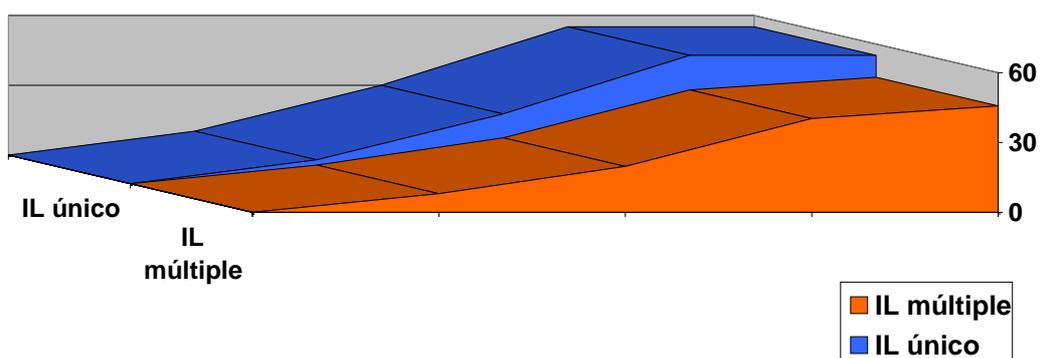


Tabla: Diferencias en los factores de riesgo entre pacientes con infartos lacunares únicos y múltiples

Variable	IL único	IL múltiple	p
Edad (años)	57,05	56,01	0,831
Hipertensión arterial (n)	11	16	0,370
Diabetes mellitus (n)	3	4	1
Tabaquismo (n)	7	13	0,078
Dislipemia (n)	6	4	0,79
Reactividad cerebrovascular	54,8 %	46,3 %	0,026

2.9 Relación de la reactividad cerebrovascular con el grado de leucoaraiosis

Al comparar la reactividad cerebrovascular en los pacientes con infartos lacunares y lesiones hiperintensas (leucoaraiosis) en la sustancia

blanca periventricular, no se encontró un correlacion ($r=0,2$, $p=0,16$) entre la reactividad cerebrovascular y el grado de leucoaraiosis periventricular.

Tampoco se pudo establecer una correlacion ($r= -0,001$, $p=0,99$) entre la reactividad cerebrovascular y el grado de leucoaraiosis subcortical.

Leucoaraiosis	<i>r</i>	<i>p</i>
Periventricular	0,2	0,16
Subcortical	-0,001	0,99

2.10 Variables que condicionan una reducción de la reactividad cerebrovascular

El analisis bivariado identificó como factores que influyen de forma significativa en la reactividad cerebrovascular en la población estudiada, a la edad menor de 65 años ($p<0,001$), el sexo masculino ($p< 0,002$), la hipertensión arterial tratada de forma irregular o no tratada ($p< 0,039$) , la presencia de infartos lacunares en la resonancia magnética ($p< 0,001$) y el tabaquismo ($p< 0,024$) (tabla). Los antecedentes de diabetes mellitus y dislipemia no influyen en la reactividad cerebrovascular.

Variable	<i>p</i>
----------	----------

Edad < de 65 años	<0,001
infartos lacunares en la RM	<0,001
Sexo masculino	<0,002
Tabaquismo	<0,024
Tratamiento irregular de la TA	<0,039

El analisis de regresión lineal múltiple destacó como unicos factores que contribuyen de forma significativa e independiente en la reduccion de la reactividad cerebrovascular a la edad (OR 3,6, $p < 0,005$), el sexo masculino (OR 2,3, $p = 0,02$) y la presencia de infartos lacunares en la resonancia magnética (OR 5,3, $p < 0,001$).

Variable	OR	<i>p</i>
Infartos lacunares en la RM	5,3	< 0,001
Edad	3,6	< 0,005
Sexo masculino	2,3	0,02

2.11 Variable predictivas de un primer infarto lacunar sintomático

Con el fin de evaluar el papel de la reactividad cerebrovascular como marcador de riesgo para un primer infarto lacunar sintomático, se realizó

la conversión de la reactividad cerebrovascular de variable continua a variable categórica. Para ellos se utilizó el punto de corte de 55% de reactividad cerebrovascular considerandose como patológicos los valores de reactividad por debajo de éste punto de corte (RCV normal > 55%, patológica < 55%).

La contribución relativa de las distintas variables evaluadas como factores de riesgo para un primer infarto lacunar sintomático en el análisis univariante se muestran en la tabla.

Variable	Odds ratio	95% IC
Edad > 65	1,16	0,44-3,07
Sex masculino	2,43	0,8-6,7
Hipertension arterial	18, 2	5,8-56,9
Diabetes mellitus	2,9	0,7-12,2
Tabaquismo	3,42	1,3-8,6
Dislipemia	3,5	1,0-12,2
RCV < 55%	9,5	3,4-26,5

La historia de hipertensión arterial, la reactividad cerebrovascular < 55% y el tabaquismo condicionan de forma significativa un mayor riesgo para un primer infarto lacunar sintomático.

Por otro lado, el análisis de regresión logística puso de manifiesto que la historia de hipertensión arterial (OR 7,24; 95%IC 2,95- 17,79) y la reactividad cerebrovascular (OR 0,8; 95%IC 0,81-0,93) predicen de forma significativa e independiente el riesgo de presentar un primer infarto lacunar sintomático. Observándose una relación inversa entre la reactividad cerebrovascular y el riesgo de presentar un primer infarto lacunar sintomático.

Por último, el tratamiento de la hipertensión arterial también contribuye en el riesgo para presentar un infarto lacunar. De esta manera, los pacientes con hipertensión arterial no tratada o tratada de forma irregular muestran un mayor riesgo (OR 4,42; 95% IC 1,58-33,66) que los tratados de forma regular, y éstos a su vez un mayor riesgo (OR 2,24; 95%IC 1,55-9,17) que los normotensos.

Bibliografia.

1. Hudentz AG. Cerebral microcirculation. In Primer on Cerebrovascular Diseases.
2. Traystman RJ. Regulation of cerebral blood flow by carbon dioxide. In Primer on cerebrovascular diseases.
3. Pickard JD, MacKenzie ET. Inhibition of prostaglandin synthesis and response of baboon cerebral circulation to carbon dioxide. *Nature* 1973;245,187-188.
4. Iadecola C. Does nitric oxide mediate the increases in cerebral blood flow elicited by hypercapnia? *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:3913-3916.
5. Wang Q, Paulsen OB, Lassen NA. Effect of nitric blockade by N-nitro-L-arginine on cerebral blood flow response to changes in carbon dioxide tension. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:947-953.
6. McPherson RW, Kirsch JR, Ghaly RF, Traystman RJ. Effect of nitric oxide synthesis inhibition on the vascular cerebral response to hypercapnia in primates. *Stroke* 1995;26:682-687.
7. Adachi T, Inanami O, Sato A. Nitric oxide is involved in increased cerebral cortical blood flow following stimulation of nucleus basalis of Meynert in anesthetized cats. *Neurosci.* 1992;139:201-204.

8. Fisher CM. Lacunes: small deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965;15:774-784.
9. Arboix J
10. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow Ch. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1987;18:545-551.
11. Ricci S, Celani MG, Guercini G. First-year results of a community-based study of stroke incidence in Umbria. Italy. *Stroke* 1989;20:853-857.
12. Sacco SE, Whisnant JP, Broderick JP. Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population. *Stroke*. 1991;22:1236-1241.
13. Minematsu Kazuo. Lacunar Stroke. In Clinical atlas of cerebrovascular disorders. Marc Fisher ed. 1994;8: 1-18 Mosby-Year book Europe..
14. Pullicino PM, Caplan LR, Hommel M. *Cerebral small artery disease*. New York: Raven Press, 1993.
15. Tuszynski MH, Petito CK, Levy DE. Risk factors and clinical manifestations of pathologically verified lacunar infarctions. *Stroke* 1989; 20:990-999.
16. Pullicino P, Balos-Miller L, Alexandrov A. Cerebral microvascular disease. In Batjer HH, Caplan LR, Friberg L, Greenlee RG, Kopitnik TA, Young WL eds. *Cerebrovascular Diseases* 1997;4:53-63. Lippincott-Raven Publishers.

17. Pullicino P, Zammit A. Small deep cerebral infarctions: is there synergism between hypertension and diabetes? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993;3:189-192.
18. Makus HS, Barley J, Lunt R. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism. A new risk factor for lacunar stroke but not carotid atheroma. *Stroke* 1995;26:1329-1333.
19. Fisher CM. Lacunar infarcts: a review. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:311-320.
20. Blackwood W, Hallpike JF, Kocen RS, Mair WGP. Atheromatous disease of carotid arterial system and embolism from the heart in cerebral infarction: a morbid anatomical study. *Brain* 1969;92:897-910.
21. Laloux P, Brucher JM. Lacunar infarctions due to cholesterol emboli. *Stroke* 1991;22:1440-1444.
22. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Henin D, Bousser M-G, Hauw JJ. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992;326:221-225.
23. Richter RW, Brust JCM, Bruun B, Shafer SQ. Frequency and course of pure motor hemiparesis: a clinical study. *Stroke*. 1977;8:58-60.
24. Melo TP, Bogousslavsky J, Vaan Melle G, Regli F. Pure motor stroke: a reappraisal. *Neurology* 42:789-798.

25. Besson G, Hommel M. Lacunar syndromes. En Pullicino PM, Caplan LR, Hommel M eds. *Cerebral small artery disease*. New York: Raven Press, 1993.
26. Chamorro A, Sacco RL, Mohr JP. Clinical-computed tomographic correlations of lacunar infarction in the Stroke Data Bank. *Stroke* 1991;22:175-181.
27. Samuelsson M, Soderfeldt B, Olsson GB. Functional outcome in patients with lacunar infarction. *Stroke* 1996;27:842-846.
28. Miyao A, Teramoto J, Takahashi A. Leucoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke* 1992;23:1434-1438.
29. Boiten J, Lodder J. Prognostic for survival, handicap and recurrence in lacunar and superficial infarction. *Cerebrovasc Dis* 1993;3:221-226.
30. Salgado AV, Ferro JM, Oliveira AG. Long-term prognosis of first-ever lacunar strokes: A hospital-based study. *Stroke* 1996;27:661-666.
31. Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM. Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individual and patients with internal carotid occlusions. *Stroke* 1988;19:963-969.
32. Ringelstein EB, Otis SM. Physiological testing of vasomotor reserve. En Newell DW and Aaslid R (eds.): *Transcranial Doppler*. Raven Press Ltd. New York 1992, pp 83-99.

33. Bishop CCR, Powell S, Insall M, Rutt D, Browse NL. Effect of internal carotid artery occlusion on middle cerebral artery blood flow at rest and in response to hypercapnia. *Lancet* 1986;1:710-712.
34. Bishop CCR, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: A validation study. *Stroke* 1986;17:913-915.
35. Kleiser B, Krapf H, Widder B. Carbon dioxide reactivity and patterns of cerebral infarction in patients with carotid occlusion. *J Neurol* 1991;238:392-394.
36. Widder B, Kleiser B, Krapf H. Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusions. *Stroke* 1994;25:1963-1967.
37. Kazumata K, Tanaka N, Ishikawa T, Kuroda S, Houkin K, Mitsumori K. Dissociation of vasoreactivity to acetazolamide and hypercapnia. Comparative study in patients with chronic occlusive major cerebral artery disease. *Stroke* 1996;27:2052-2058.
38. Markus HS, Clifton A, Buckenham T, Taylor R, Brown MM. Improvement in cerebral hemodynamics after carotid angioplasty. *Stroke* 1996;27:612-616.
39. Hauser D, Astrup J, Lassen NA, Betz E. Brain carbonic acid acidosis after acetazolamide. *Acta Physiol Scand* 1975;93:385-390.
40. Bickler PE, Litt L, Banville DL, Severinghaus JW. Effects of acetazolamide on cerebral acid-base balance. *J Appl Physiol* 1988;65:422-427.

41. Markus HS, Harrison MJG. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of Breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992;23:668-673.
42. Piepgras A, Schmiedek P, Leinsinger G, Haberl RL, Kirsch CM, Einhäupl KM. A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke* 1990;21:1306-1311.
43. Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Bakke SJ. Cerebral vasoreactivity in unilateral carotid disease. A comparison of blood flow velocity and regional cerebral blood flow measurements. *Stroke* 1994;25:621-626.
44. Ringesltein EB, Van Eyck S, Mertens I. Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: Comparison of CO₂ to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:162-168.
45. Ratnatunga C, Adiseshiah M. Increase in middle cerebral artery velocity on breath-holding: A simplified test of cerebral perfusion reserve. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:519-523.
46. Stoll M, Treib J, Hamann G, Jost V, Argyropulu RBO, Haass A. Comparison of different TCD tests in assessment of the cerebrovascular reserve capacity. *Ultraschall Med* 1994;15:243-247.

- 47.** Stoll M, Seidel A, Treib J, Hamann GF. Influence of different techniques of breath holding on the measurement of cerebrovascular reserve in carotid artery disease. *Stroke* 1996;27:1132-1133(letter).
- 48.** Adiseshiah M. The breath-holding test. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:375(letter)
- 49.** Treib J, Stoll M, Hamann GF, Jost V, Haass A. Hemodynamics and breath-holding test. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:47-48 (letter).
- 50.** Widder B. Use of breath holding for evaluating cerebrovascular reserve capacity. *Stroke* 1996;23:1680-1681(letter).
51. Treib J, Stoll M, Hamann G, Jost V, Haass A, Schimrigk K. Hemodynamics and breath holding test: cerebrovascular diseases. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:47-48.
52. Aaslid R, Lindegaard K-F, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989;20:45-52.
53. Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick P, McEroy H, Rutkowska H, Pickard JD. Assessment of cerebral autoregulation using a carotid artery compression. *Stroke* 1996;27:2197-2203.
54. Titianova EB, Velcheva IV, Mateev PS. Effects of aging and the hematocrit on cerebral blood flow velocity in patients with unilateral cerebral infarctions: a transcranial Doppler evaluation. *Angiology* 1993;44:100-106.
55. Steinmeier R, Laumer R, Bourdar J. Cerebral hemodynamics in subarachnoid hemorrhage evaluated by transcranial Doppler sonography,

part 2,. Pulsatility indices: normal reference values and characteristics in subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1993;33:1-19.

56. Aneriso SF, Sanger P, Fisher M. Age hypertension and cerebral vasomotor reactivity. *Am Neurol* 1993;34:254-256.
57. Matteis M, Troisi E, Monaldo B, Caltagirone C, Silvestrini M. Age and sex differences in cerebral hemodynamics. Atranscranial Doppler study. *Stroke* 1998;29:963-967.
58. Giller CA, Lam M, Roseland A .Periodic variations in transcranial Doppler mean velocities. *J Neuroimaging* 1993;3:160-162.
59. Dumville J, Panerai RB, Lannard NS, Naylor AR, Evans DH. Can cerebrovascular reactivity be assessed without measuring blood pressure in patients with carotid artery disease. *Stroke* 1998;29:968-974.
60. Ameriso SF, Mohler JG, Suarez M, Fisher M. Morning reduction of cerebral vasomotor reactivity. *Neurology* 1994;44:1907-1909.
61. Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology* 1998;51:1051-1056.
62. Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke* 1987;18:771-775.
63. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990;2:161-192.

64. Yokota C, Hasegawa Y, Minematsu K, Yamaguchi T. Effect of acetazolamide reactivity and long-term outcome in patients with major cerebral artery occlusion or severe disease *Stroke* 1998;29:640-644.
65. Provinciali L, Ceravolo MG, Minicotti P. A transcranial Doppler study of vasomotor reactivity in symptomatic carotid occlusion. *Cerebrovasc Dis* 1993;3:27-35.
66. Levine RL. Blood flow reactivity to hypercapnia in strictly unilateral carotid disease: preliminary results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:204-209.
67. Karnik R. Evaluation of vasomotor reactivity by transcranial Doppler and acetazolamide test before and after extracranial-intracranial bypass in patients with internal carotid artery occlusion *Stroke* 1992;23:812-817.
68. Vorstrup S, Brun B, Lassen NA. Evaluation of the cerebral vasodilatory capacity by the acetazolamide test before EC-IC bypass surgery in patients with occlusion of the internal carotid artery *Stroke* 1986;17:1291-1298.
69. Miller JD, Smith RR, Holaday HR. Carbon dioxide reactivity in the evaluation of cerebral ischemia. *Neurosurgery* 1992;30:518-521.
70. Powers WJ, Grubb RL. The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation. *Am Intern Med* 1987;25:325-330.

71. Klingelhofer J, Sander D. Doppler CO₂ test as an indicator of cerebral vasoreactivity and prognosis in severe intracranial hemorrhages *Stroke* 1992;23:962-966.
72. Shinoda J. Acetazolamide reactivity on cerebral blood flow in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wein)* 1991;109:102-108.
73. Nelson RJ. Transcranial Doppler ultrasound studies of cerebral autoregulation and subarachnoid hemorrhage in the rabbit. *J Neurosurg* 1990;73:601-610.
74. Yamamoto M, Meyer JS, Sakai F, Yamaguchi F. Aging and cerebral vasodilator responses to hypercarbia-responses in normal aging and in persons with risk factors for stroke. *Arch Neurol* 1980;37:489-496.
75. Troisi E, Attanasio A, Matteis M, Bragoni M, Monaldo BC, Caltagirone C, Silvestrini M. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. *J Neurol Sci* 1998;159:115-119.
76. Fujii K, Weno BL, Baumbach GL, Heistad DD. Effects of antihypertensive treatment on focal cerebral infarction. *Hypertension* 1992;19:713-716.
77. Nakane H, Ibayashi S, Fujii K, Irie K, Sadoshima S, Fujishima M. Cerebral blood flow and metabolism in hypertensive patients with cerebral infarction. *Angiology* 1995;46:801-810.
78. Rodriguez G, Arvigo F, Marengo S, Novili F, Romano P, Sandini G, Rosadini G. Regional cerebral blood flow in essential hypertension: data evaluation by mapping system. *Stroke* 1987;18:13-20.

79. Hegedus K, Fekete I, Molnar L. Effects of carbon dioxide inhalation on cerebral blood flow and oxygen tissue level in spontaneously hypertensive rabbits. *Stroke* 1992;23:569-575.
80. Fulesdi B, Limburg M, Bereczki D, Michels RP, Neuwirth G, Legemate D, Valikovics A, Csiba L. Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes. *Diabetes* 1997;46:1840-1845.
81. Lippera S, Gregorio F, Ceravolo MG, Lagalla G, provinciali L. Diabetic retinopathy and cerebral hemodynamic impairment in type II diabetes. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:156-162.
82. De Reuck J, Van Aken J, Decoo D, Strijckmans K, Lemahieu I. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in leuko-araiosis: a positron emission tomographic study. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:25-30.
83. Fazekas F. Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals: their incidence and functional correlates. *Eur Neurol* 1989;29:164-168.
84. Kobayashi S, Okada K, Yamashita K. Incidence of silent lacunar lesions in normal adults and its relation to cerebral blood flow and risk factors. *Stroke* 1991;22:1379-1383.
85. Bakker SLM, de Leeuw F-E, de Groot JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology* 1999;52:578-583.

86. Turc JD, Chollet F, Berry I. Cerebral blood flow, cerebral blood flow reactivity to acetazolamide, and cerebral blood volume in patients with leucoaraiosis. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:287-293.
87. Isaka Y, Okamoto M, Ashida K, Imaizumi M. Decreased cerebrovascular dilatory capacity in subjects with asymptomatic periventricular hyperintensities. *Stroke* 1994;25:375-381.
88. Oishi M, Mochizuki Y, Takasu T. Blood flow differences between leukoaraiosis with and without lacunar infarction. *Can J Neurol Sci* 1998;25:70-74.
89. Maeda H, Matsumoto M, Handa N, Hougaku H, Ogawa S, Itoh T, Tsukamoto Y, Kamada T. Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in various type of ischemic cerebrovascular disease: evaluation by the transcranial Doppler method. *Stroke* 1993;24:670-675.
90. Matsuhita K, Kuriyana Y, Nagatsuka K, Nakamura M, Sawada T, Omae T. Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autorregulation in hypertensive patients. *Stroke* 1994;23:565-568.
91. Chamorro A, Saiz A, Vila N, Ascaso C, Blanc R, Alday M, Pujol J. Contribution of arterial blood pressure to the clinical expression of lacunar infarction. *Stroke* 1996;27:388-392.
92. Chamorro A, Pujol J, Saiz A, Vila N, Vilanova JC, Alday M, Blanc R. Periventricular white matter lucencies in patients with lacunar stroke: a marker of too high or too low blood pressure?. *Arch Neurol* 1997;54:1284-1288.

93. Ley-Pozo J, Ringelstein EB. Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery. *Am Neurol* 1990;28:640-647.
94. Dahl A, Russell D, Rootwelt K, Nyberg-Hasen R, Kerty E. Cerebral vasoreactivity assessed with transcranial Doppler and regional cerebral blood flow measurement. *Stroke* 1995;26:2302-2306.
95. Karnik R, Valentin A, Winkler WB, Khaffaf N, Donath P, Slany J. Sex-related differences in acetazolamide-induced cerebral vasomotor reactivity. *Stroke* 1996;27:56-58.
96. Magness RR, Parker CR, Rosenfeld CR. Systemic and uterine responses to chronic infusion of estradiol-17B. *Am J Physiol* 1993;265:690-698.
97. Reis SE, Gloth ST, Blumenthal RS, Resar JR, Zacur HA, Gerstenblith G, Brinker JA. Ethinyl estradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. *Circulation* 1994;89:52-60.
98. Penotti M, Farina M, Sinori L, Barletta L, Gabrielli L, Vignali M. Cerebral artery blood flow in relation to age and menopausal status. *Obstet Gynecol* 1996;88:106-109.
99. Wren BG. Hypertension and thrombosis with postmenopausal estrogen therapy. En: Studd JWW, Whitehead MI, eds. *The menopause*. Oxford, England: Blackwell scientific Publications, Inc; 1988:181-189.

100. Huang A, Sun D, Koller A, Kaley G. Gender difference in miogenic tone of rat arterioles is due to estrogen-induced, enhanced release of NO. *Am J Physiol* 1997;272:804-809.
101. Adams MR, Kaplan JR, Koritnik PR, Clarkson TB. Pregnancy associated inhibition of coronary artery atherosclerosis in monkeys. *Arteriosclerosis* 1987;7:378-384.
102. Fukuda H, Kitani M. Differences between treated and untreated hypertensive subjects in the extent of periventricular hyperintensities observed on brain MRI. *Stroke* 1995;26:1593-1597.
103. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kimura J.
104. Boiten J, Lodder J, Kessels F. Two clinically distinct lacunar infarcts entities? A hypothesis. *Stroke* 1993;24:652-656.
105. Van Zagten M, Boiten J, Kessels F, Lodder J. Significant progression of white matter lesions and small deep (lacunar) infarcts in patients with stroke. *Arch Neurol* 1996;53:650-655.
106. Shintani S, Shiigai T, Arinami T. Subclinical cerebral accumulation on serial magnetic resonance imaging (MRI) in patients with hypertension: risk factors. *Acta Neurol Scand* 1998;97:251-256.