



## Artículo de revisión

# El rol del ecocardiograma de contraste con solución salina agitada en el abordaje de la hipertensión pulmonar

Emilio Herrera<sup>1,2,a</sup>, Jhon F. Salamanca<sup>3,b</sup>, Luisa F. Durango<sup>1,4,b,c</sup>

Recibido: 20 de abril del 2025  
Aceptado: 01 de junio del 2025  
En línea: 16 de junio del 2025

**Filiación de los autores**

<sup>1</sup> Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Unidad Cardiovascular, Servicio de Cardiología Clínica, Clínica Medellín, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Departamento de Ecocardiografía, Ayudas Diagnósticas Cardiovasculares, Clínica CardioVID, Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Clínica CardioVID, Medellín, Colombia.

<sup>a</sup> Cardiólogo y Fellow de la especialización en Ecocardiografía.

<sup>b</sup> Cardiólogo y especialista en Ecocardiografía.

<sup>c</sup> Coordinadora Departamento de Ecocardiografía, Ayudas Diagnósticas Cardiovasculares.

**Correspondencia**

Emilio Herrera  
Transversal 32C #74D-33, Edificio Portal de Alameda, apto 304, Medellín-Colombia.

**Correo**

emilio.herrera@udea.edu.co

**Fuente de financiamiento**

Autofinanciado.

**Conflictos de interés**

Ninguno.

**Citar como**

Herrera E, Salamanca JF, Durango LF. El rol del ecocardiograma de contraste con solución salina agitada en el abordaje de la hipertensión pulmonar. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2025;6(2):90-95. doi: 10.47487/apcyccv.v6i2.486.



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

## RESUMEN

El abordaje diagnóstico de la hipertensión pulmonar mediante imágenes cardíacas, como la ecocardiografía, representa una ayuda práctica, accesible y una herramienta muy valiosa; define la probabilidad inicial diagnóstica; además, brinda parámetros pronósticos y puede ayudar en el diagnóstico etiológico. La prueba de solución salina agitada, contraste con solución salina/burbujas o prueba de burbujas por ecocardiografía puede orientar no solo en el diagnóstico, sino también en la caracterización e identificación de distintas causas de hipertensión pulmonar.

**Palabras clave:** Hipertensión Pulmonar; Ecocardiografía; Ecocardiografía de Contraste; Defectos del Tabique Interatrial (Fuente: DeCS-BIREME).

## ABSTRACT

## The role of agitated saline contrast echocardiography in the evaluation of pulmonary hypertension

The diagnostic approach to pulmonary hypertension using cardiac imaging, particularly echocardiography, provides a practical, accessible, and highly valuable tool. It helps establish the initial diagnostic probability, offers prognostic information, and supports aetiological assessment. The agitated saline contrast test, also referred to as bubble contrast echocardiography, can aid not only in confirming the diagnosis but also in characterising the condition and identifying various underlying causes of pulmonary hypertension.

**Keywords:** Pulmonary Hypertension; Echocardiography; Contrast Echocardiography; Heart Septal Defects, Atrial (Source: MeSH-NLM).

## Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es un fenómeno común que afecta a personas de todas las edades y tiene una prevalencia aproximada del 1% en la población. Debido a la mayor frecuencia de enfermedades cardíacas y pulmonares, es más frecuente en personas de más de 65 años. La causa más común es la enfermedad cardíaca izquierda, seguida de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En algunas regiones, como en el Reino Unido, su prevalencia se ha duplicado en los últimos 10 años <sup>(1)</sup>.

Dada su frecuencia y la alta carga de morbimortalidad, el diagnóstico oportuno y certero es fundamental, para lo cual la ecocardiografía es la herramienta principal. La sobrecarga de presión y volumen a la que están sometidas las cavidades derechas es el principal fenómeno que se busca identificar y caracterizar por ecocardiografía. Sin embargo, la geometría del ventrículo derecho (VD) es irregular respecto al izquierdo, y con un solo parámetro es difícil estimar su función, por lo que el análisis multiparamétrico permite una caracterización mucho más apropiada para determinar disfunción y/o sobrecarga del VD <sup>(2)</sup>. Con la información de la morfología y función de ambos ventrículos y aurículas se estiman los parámetros hemodinámicos y se contribuye al estudio de la causa de la HP, especialmente cuando su causa es intracardiaca. Con todo lo anterior, se estima la probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, para la cual el principal parámetro ecocardiográfico o medición es la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT); de allí se deriva el estimado de la presión sistólica de la arteria pulmonar, ambos subrogados de las mediciones directas con cateterismo cardíaco derecho <sup>(3)</sup> (**Figura 1**).

Luego de descartar las dos causas más comunes de HP ya expuestas previamente, la enfermedad cardíaca congénita ocupa un lugar importante y la ecocardiografía es fundamental en este punto del algoritmo diagnóstico. Es en este escenario que la prueba de burbujas o ecocardiografía de contraste con solución salina agitada tiene su mejor desempeño, ya sea para identificar cortocircuitos de derecha a izquierda o para mejorar la señal del

Doppler espectral y optimizar las mediciones de las velocidades tricuspídeas y pulmonares <sup>(4)</sup> (**Figura 2**).

### La prueba de burbujas

El fenómeno acústico de las burbujas optimiza la imagen y ayuda a delimitar mucho mejor las estructuras, los bordes endocárdicos y las velocidades de flujo. Las macroburbujas o burbujas de aire, con un diámetro mayor a 10  $\mu\text{m}$ , no atraviesan los capilares pulmonares (a diferencia de las microburbujas, de 2-4  $\mu\text{m}$ ).

A medida que las burbujas oscilan, las ondas que las transmiten cambian rápidamente (así como su forma, de manera asimétrica), a diferentes frecuencias y ángulos de insonación, produciendo vibraciones y microcavitaciones que terminan siendo las responsables de generar el ecopotenciado de la imagen <sup>(5)</sup>. Con distintas técnicas, como el uso de armónicas y Doppler, se eliminan algunos artefactos y se eleva la calidad de la imagen (inversión de pulso por Doppler, modulación de poder, secuencia de contraste de pulso) <sup>(6)</sup>.

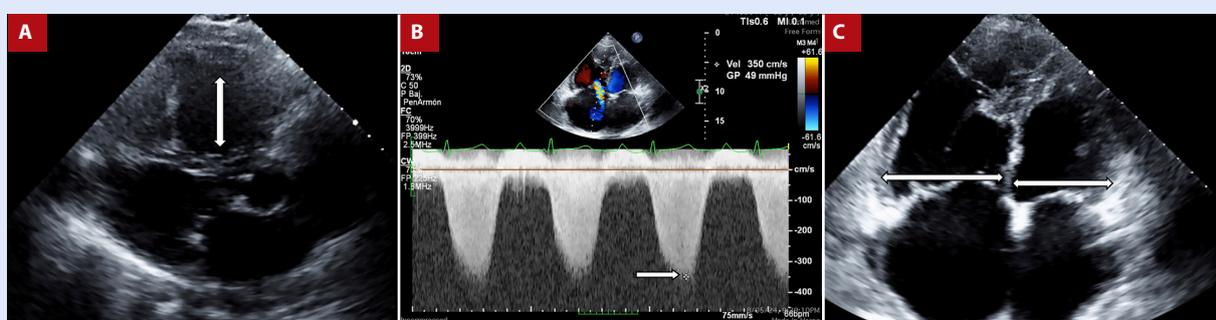
### Aspectos preprocedimentales

Una buena técnica aséptica del sitio de punción venosa, un apropiado conocimiento de la anatomía (por ejemplo, se debería inyectar en ambos brazos cuando se sospecha de una vena cava superior izquierda persistente o un seno coronario destechado), la explicación detallada del procedimiento y el consentimiento informado son aspectos que se deben tener siempre en cuenta para el procedimiento. Se necesita un equipo de venopunción, llave de tres vías, 10 o 20 mL de solución salina al 0,9% (SSN) y la coordinación precisa de los tiempos de infusión e imagen, junto con la localización de las estructuras de interés, usualmente en zoom de ventana apical o en ventana subxifoidea, con énfasis en el septum interatrial.

### Indicaciones

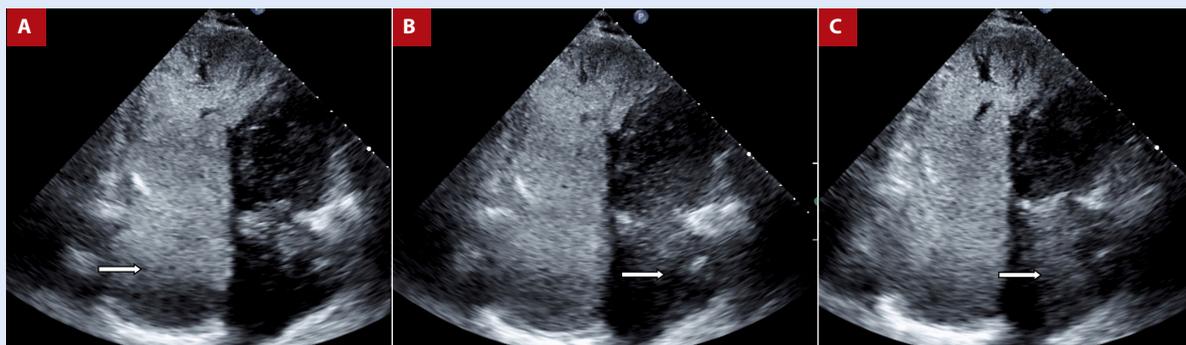
¿En qué pacientes con hipertensión pulmonar debería realizarse la prueba de burbujas/ecocardiograma de contraste con solución salina agitada?

Como se mencionó, esta prueba es útil especialmente para la detección de cortocircuitos izquierda-derecha (I-D) que puedan



**Figura 1.** Datos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar.

**A.** Paraesternal largo, se evidencia el VD dilatado en su tracto de salida. **B.** Doppler continuo válvula tricúspide, velocidad de regurgitación de esta >3,4 m/s. **C.** Apical cuatro cámaras, con relación VD:VI >1



**Figura 2.** Ecocardiografía de contraste con solución salina agitada: ventana apical cuatro cámaras con énfasis en el septum interauricular.

**A.** Inyección inicial, burbujas en AD. **B.** Se ve el paso de burbujas a RV desde el primer latido. **C.** Mayor paso de burbujas que en B. Para observar toda la prueba completa, ver **video 1**.

ser una causa potencial de HP. Además, puede mejorar la señal espectral Doppler para el *jet* de VRT y las velocidades en la arteria pulmonar<sup>(7)</sup>.

Algunos elementos que deben despertar la sospecha de cortocircuito y el posible beneficio de la prueba de burbujas son: aneurisma del septum interatrial<sup>(8)</sup>, dilatación de cavidades derechas desproporcionada para la severidad de la HP, embolia paradójica (accidente cerebrovascular criptogénico previo principalmente)<sup>(9)</sup>, particularmente si esta se manifiesta en presencia de trombosis venosa, hipoxemia refractaria, sobre todo en pacientes agudamente enfermos<sup>(10)</sup>, y si después de descartar motivaciones más comunes de HP su causa aún no es clara, se debería considerar en todos los pacientes<sup>(11)</sup>.

Un interrogante razonable a este respecto es si la presencia de HP aumenta las tasas de detección de cortocircuitos, principalmente foramen oval permeable (FOP)<sup>(12)</sup>, dado que es un orificio fisiológico y el aumento del gradiente de presión D-I en la HP podría magnificar el número de casos o tener un mejor pronóstico (al comportarse como una septostomía); sin embargo, la evidencia ha mostrado que las tasas de FOP en pacientes con HP son similares a las de la población normal, y que su pronóstico tampoco difiere significativamente<sup>(13)</sup>.

### Aspectos de seguridad

A pesar de que no existen contraindicaciones absolutas para la prueba, sí pueden existir complicaciones asociadas y grupos de pacientes en los que se tiene menos experiencia. El riesgo más importante, dada la inyección de aire (lo recomendado es máximo 1 mL de aire) en la circulación venosa, y la posibilidad de su paso a la circulación arterial, es el accidente cerebrovascular isquémico<sup>(14)</sup>. Afortunadamente, es muy infrecuente; se ha reportado hasta en el 0,15% de los casos. Usualmente se manifiesta por síntomas leves y transitorios, y son infartos pequeños cuando se han revisado con resonancia cerebral. No se han reportado muertes relacionadas con la prueba. En pacientes embarazadas y pacientes pediátricos no existe mayor evidencia; sin embargo, estudios pequeños no han mostrado mayor riesgo que el resto de la población<sup>(15)</sup>.

### Protocolo de la prueba

- Explicación y consentimiento informado.
- Paciente acostado en la camilla de ecocardiografía.
- Se requieren 8 mL de SSN, 1 mL de sangre opcional, 1 mL de aire, llave de tres vías, equipo de venopunción (idealmente N.º 18, para un adecuado pasaje de burbujas) y dos jeringas de 10 cc<sup>(16)</sup>.
- Un extremo de la llave de tres vías va a la vena del paciente, usualmente antecubital, pero ya se describieron otras opciones como la femoral. Los otros dos van a las jeringas, una con la SSN mezclada con 1 cc de sangre y 1 cc de aire, y otra sin nada. Se bloquea la salida a la vena del paciente.
- Previa ubicación de la ventana ecocardiográfica necesaria, se agitará la SSN, al menos 10 a 20 veces en un minuto, pasándola de una jeringa a otra, vigorosamente, hasta observar abundantes burbujas en las jeringas, color blanco.
- Se abre la vía que va a la vena del paciente y se inyecta la SSN agitada aproximadamente a 1 mL/segundo.
- Como se mencionó previamente, usualmente en el ecocardiograma TT se usan las ventanas apical cuatro cámaras con zoom en el septum interatrial, o subxifoidea, y en ecocardiograma TE a nivel medio esofágico en eje corto de grandes vasos o en bicavo, entre 30 y 100°, se recomienda grabar 10 latidos o 20 segundos<sup>(17)</sup>.

### Intervenciones que mejoran el desempeño de la prueba

Múltiples variables (hemodinámicas, técnicas, preprocedimentales) pueden influir a la hora de realizar la prueba. En los casos en los que persista la duda clínica, algunas intervenciones que optimizan el desempeño son:

- Adicionar sangre: (10% sangre, 10% aire y 80% SSN) produce microburbujas más pequeñas y concentradas.
- Toser, maniobra de Valsalva o compresión abdominal: (durante la opacificación completa de la aurícula derecha) aumentan transitoriamente el gradiente de presión de la aurícula derecha a la izquierda.
- Maniobra de Valsalva: esta debe realizarse una vez que las burbujas han opacado completamente las cavidades derechas.

Se le pide al paciente que tome una inspiración normal o profunda y luego una espiración forzada con la vía aérea cerrada (con tensión de los músculos respiratorios), y que lo sostenga por 15 a 20 s (garantizando una adecuada opacificación o llenado de burbujas de la aurícula derecha). Una forma fácil de comprobar que la maniobra fue efectiva es observar el abombamiento del septum interauricular hacia la izquierda.

- Inyección en la vena femoral: (en vez de usar el brazo) el flujo de la vena cava inferior se dirige más hacia el septum interatrial, mientras que el de la vena cava superior se dirige más hacia la válvula tricúspide.
- Se han descrito otras maniobras, como la inspiración profunda, la espiración forzada o la inclinación de la camilla <sup>(18)</sup>.

**Posibles resultados de la prueba**

La prueba es positiva cuando se observa el paso de microburbujas a la aurícula izquierda (Figura 2 y Video 1). Se puede realizar semicuantificación; se cuentan en el frame donde más se visualicen (pequeño <10 microburbujas, moderado entre 10 y 30 y severo >30) para hablar de la magnitud del cortocircuito, y según el momento del paso de las burbujas (antes o después del quinto latido) se puede establecer el origen del cortocircuito, siendo los tempranos (antes del quinto latido) intracardiacos y los tardíos extracardiacos <sup>(19)</sup>, excepto en situaciones de alto gasto cardiaco y malformaciones arteriovenosas pulmonares de gran tamaño o conectadas a las venas pulmonares directamente, especialmente a las inferiores; aunque existe alguna controversia al respecto. En este punto, es importante realizar una buena maniobra de

Valsalva, evidenciando el desplazamiento del septum hacia la izquierda. En la figura 3 se propone un algoritmo diagnóstico con el uso del test de burbujas. Es importante aclarar que los puntos de corte establecidos para la positividad, tanto en magnitud como en origen del cortocircuito, se basan principalmente en reportes y series de casos, y no en ensayos clínicos, pero aún en la actualidad son los aceptados.

**Falsos positivos**

Valsalva prolongada, pseudocontraste en la aurícula izquierda y válvula de Eustaquio prominente. Posibles soluciones pueden ser repetir Valsalva sin contraste y usar punción femoral.

**Falsos negativos**

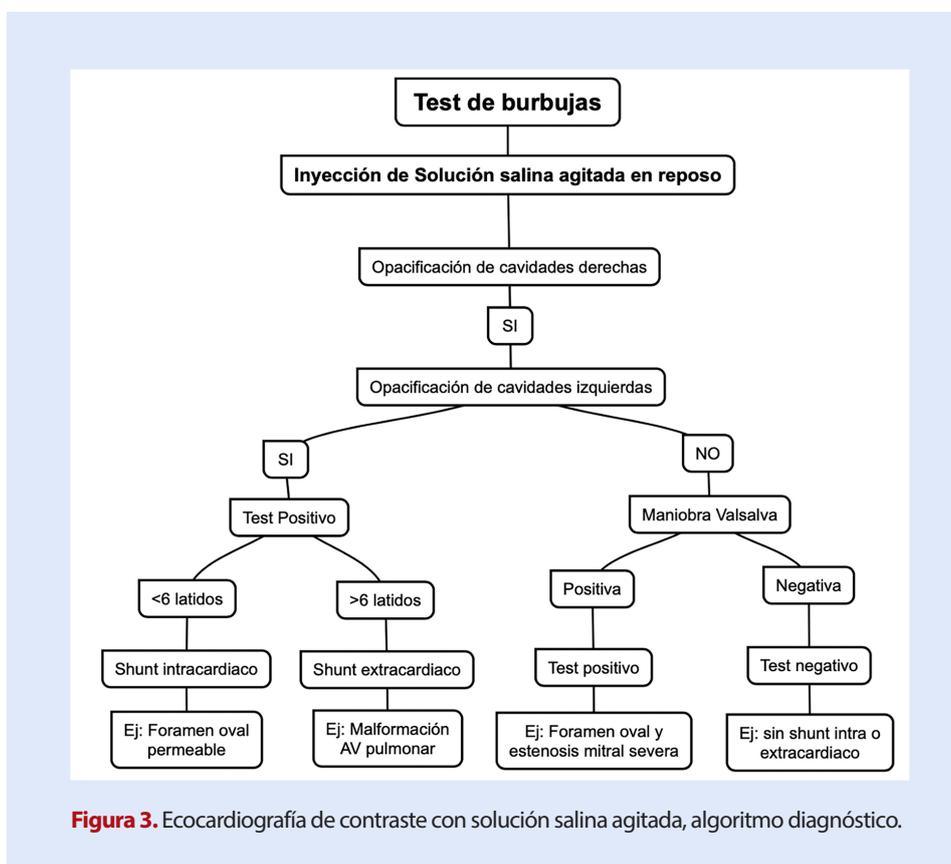
Inyección inadecuada del contraste, maniobra de Valsalva inadecuada, válvula de Eustaquio prominente y situaciones clínicas de aumento de presiones en cavidades izquierdas, como las valvulopatías mitrales severas <sup>(20)</sup>.

**Contraste negativo**

Es un resultado inusual; se observa un chorro de lavado delgado por el borde derecho del septum interatrial, que indica un cortocircuito de izquierda a derecha, aunque la sensibilidad de este hallazgo es baja.

**Otros resultados**

El resultado esperado y más frecuente cuando hay cortocircuito es el paso de burbujas de la aurícula derecha (AD) a la aurícula izquierda (AI), pero con menor frecuencia se ve el paso en sentido inverso o a la misma vez.



**Figura 3.** Ecocardiografía de contraste con solución salina agitada, algoritmo diagnóstico.

Algunos cortocircuitos menos frecuentes generan este tipo de resultado en la prueba. Por ejemplo, si las burbujas aparecen antes o simultáneamente en la AI, sugieren defecto tipo seno venoso (SV) o vena cava superior (VCS) izquierda persistente, y mucho menos común, cortocircuito de la vena cava inferior (VCI) a la AI. En el caso de los primeros, si se ven las burbujas cuando se inyecta desde miembros inferiores, únicamente se debe sospechar defecto tipo SV inferior, y lo contrario desde miembros superiores. En el caso del defecto tipo VCS izquierda persistente, se observa solo cuando se inyecta desde el miembro superior izquierdo. Los defectos por cortocircuito VCI a la AI son de dos tipos: congénitos o después de cirugía de corrección de comunicación interauricular (CIA). Allí también se observa el paso de burbujas primero a la AI cuando se inyecta desde miembros inferiores.

Otros posibles resultados son el paso de burbujas a la VI y después a la VD, en casos de comunicación interventricular con HP, y el paso a la aorta descendente después de la VD, en casos de ductus arterioso persistente con HP (y en ambos casos antes que la AI) <sup>(21)</sup>.

### Perspectivas

Los patrones temporales de aparición de las burbujas, según el origen del cortocircuito, pueden variar. Probablemente imperceptibles al ojo humano, algunos estudios con algoritmos de inteligencia artificial usan patrones de intensidad acústica para discernir el posible origen de los cortocircuitos <sup>(22)</sup>; esto puede mejorar el desempeño diagnóstico de la ecocardiografía de contraste y, en un futuro, puede tener otros usos, como el apoyo para residentes en el aprendizaje de ecocardiografía <sup>(23)</sup>.

### Caso clínico ejemplo

Mujer de 63 años, sin antecedentes cardiovasculares de importancia, se presenta en urgencias por dolor de pecho, sin cambios significativos en el electrocardiograma y con troponinas negativas. Se considera infarto agudo de miocardio y se realiza un ecocardiograma transtorácico. La función del ventrículo izquierdo es normal; sin embargo, tiene alta probabilidad de HP (Figura 1). Destaca un aneurisma del septum interatrial y dilatación de las cavidades derechas. En la búsqueda de la causa de HP, se realiza la prueba de burbujas, la cual es positiva (Figura 2 y Video 1). Se documenta una comunicación interauricular tipo ostium secundum y se indica cierre por vía percutánea. La paciente evoluciona favorablemente en el seguimiento.

### Conclusiones

La prueba de solución salina agitada o prueba de burbujas es una herramienta valiosa en la ecocardiografía de contraste. Accesible, económica, segura y sencilla de realizar, es útil en el estudio de cortocircuitos intra o extracardíacos, y en el escenario de HP puede ser la pieza clave en casos en los que se sospechen estos como causa. Algunos datos clínicos que orientan a sospecharlo son la disfunción del ventrículo derecho desproporcionada para el grado de HP, el aneurisma del septum interauricular, el accidente cerebrovascular criptogénico, la hipoxemia refractaria, entre otros.

### Contribución de los autores

**EH:** administración del proyecto, conceptualización, escritura del manuscrito original y revisión, visualización, supervisión. **LFD:** conceptualización, escritura del manuscrito original y revisión, validación, visualización. **JFS:** conceptualización y revisión.

### Referencias bibliográficas

- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.
- Farber HW, Foreman AJ, Miller DP, McGoon MD. REVEAL Registry: Correlation of Right Heart Catheterization and Echocardiography in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: right heart catheterization vs echocardiography in PAH. *Congest Heart Fail*. 2011;17(2):56-64. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00202.x.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
- Cordina RL, Playford D, Lang I, Celermajer DS. State-of-the-Art Review: Echocardiography in Pulmonary Hypertension. *Heart Lung Circ*. 2019;28(9):1351-64. doi: 10.1016/j.hlc.2019.03.003.
- Waggoner AD, Ehler D, Adams D, Moos S, Rosenbloom J, Gresser C, et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: Recommendations of the American Society of Echocardiography Council on Cardiac Sonography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14(5):417-20. doi: 10.1067/mje.2001.113817.
- Porter TR, Abdelmoneim S, Belcik JT, McCulloch ML, Mulvagh SL, Olson JJ, et al. Guidelines for the Cardiac Sonographer in the Performance of Contrast Echocardiography: A Focused Update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(8):797-810. doi: 10.1016/j.echo.2014.05.011.
- Mattioli A. Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. A multicentre study. *Eur Heart J*. 2001;22(3):261-8. doi: 10.1053/euhj.2001.2293.
- Natanzon A, Goldman ME. Patent foramen ovale: Anatomy versus pathophysiology—which determines stroke risk? *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(1):71-6. doi: 10.1067/mje.2003.34.
- Marriott K, Manins V, Forshaw A, Wright J, Pascoe R. Detection of Right-to-Left Atrial Communication Using Agitated Saline Contrast Imaging: Experience with 1162 Patients and Recommendations for Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(1):96-102. doi: 10.1016/j.echo.2012.09.007.
- Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, Burkule NJ, Fleishman CE, Hijazi ZM, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(8):910-58. doi: 10.1016/j.echo.2015.05.015.
- Soliman O, Geleijnse M, Meijboom F, Nemes A, Kamp O, Nihoyannopoulos P, et al. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr*. 2007;8(3):S2-12. doi: 10.1016/j.euje.2007.03.006.

12. Sharan L, Stackhouse K, Awerbach JD, Bashore TM, Krasuski RA. Effect of Patent Foramen Ovale in Patients With Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol*. 2018;122(3):505-10. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.04.014.
13. Nootens MX, Berarducci LA, Kaufmann E, Devries S, Rich S. The Prevalence and Significance of a Patent Foramen Ovale in Pulmonary Hypertension. *Chest*. 1993;104(6):1673-5. doi: 10.1378/chest.104.6.1673.
14. Bernard S, Churchill TW, Namasivayam M, Bertrand PB. Agitated Saline Contrast Echocardiography in the Identification of Intra- and Extracardiac Shunts: Connecting the Dots. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(1):1-12.
15. Romero JR, Frey JL, Schwamm LH, Demaerschalk BM, Chaliki HP, Parikh G, *et al*. Cerebral Ischemic Events Associated With 'Bubble Study' for Identification of Right to Left Shunts. *Stroke*. 2009;40(7):2343-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.549683.
16. Jeon DS, Luo H, Iwami T, Miyamoto T, Brasch AV, Mirocha J, *et al*. The usefulness of a 10% air-10% blood-80% saline mixture for contrast echocardiography: Doppler measurement of pulmonary artery systolic pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(1):124-9. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01698-9.
17. Attaran RR, Ata I, Kudithipudi V, Foster L, Sorrell VL. Protocol for Optimal Detection and Exclusion of a Patent Foramen Ovale Using Transthoracic Echocardiography with Agitated Saline Microbubbles. *Echocardiography*. 2006;23(7):616-22. doi: 10.1111/j.1540-8175.2006.00272.x.
18. Wei D, Ju Y. Importance of an Adequately Performed Valsalva Maneuver for Detecting a Right-to-Left Shunt Indicating Foramen Ovale Reopening. *J Ultrasound Med*. 2015;34(5):879-83. doi: 10.7863/ultra.34.5.879.
19. Montrieff T, Alerhand S, Denault A, Scott J. Point-of-care echocardiography for the evaluation of right-to-left cardiopulmonary shunts: a narrative review. *Can J Anesth Can Anesth*. 2020;67(12):1824-38. doi: 10.1007/s12630-020-01813-2.
20. Freeman JA, Woods TD. Use of Saline Contrast Echo Timing to Distinguish Intracardiac and Extracardiac Shunts: Failure of the 3- to 5-Beat Rule. *Echocardiography*. 2008;25(10):1127-30. doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00741.x.
21. Deri A, English K. Echocardiographic assessment of left to right shunts: atrial septal defect, ventricular septal defect, atrioventricular septal defect, patent arterial duct. *Echo Res Pract*. 2018;5(1):R1-16. doi: 10.1530/ERP-17-0062.
22. Rasalingam R, Novak E, Rifkin RD. Improved differential diagnosis of intracardiac and extracardiac shunts using acoustic intensity mapping of saline contrast studies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(3):307-317. doi: 10.1093/ehjci/jez129.
23. Yang J, Zhang S, Zhou Y, Yu H, Zhang H, Lan T, *et al*. The efficiency of a Machine learning approach based on Spatio-Temporal information in the detection of patent foramen ovale from contrast transthoracic echocardiography Images: A primary study. *Biomed Signal Process Control*. 2023;84:104813. doi: 10.1016/j.bspc.2023.104813.