

**PREDICTORES DE RECURRENCIA
CLÍNICA
EN LOS PACIENTES CON
ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO**

Tesis defendida por
FRANCISCO PURROY GARCÍA
Para aspirar al
Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE MEDICINA
Año 2005

Unitat Neurovascular, Servei de Neurologia

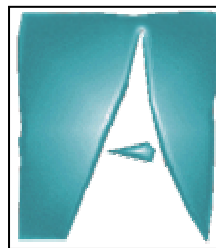
Hospital Universitari de la Vall d'Hebron



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Medicina Interna



Directors: Dr. Joan Montaner Villalonga

Dr. José Álvarez-Sabín



“Potser la nostra vida sigui un mal instrument,
però és música, viure!”

Màrius Torres (Lleida 1910 – Puig d’ Olena 1942)

A la Núria, a la futura Alba, als meus pares i germana.

Prefaci

L'amic i mestre Dr. Juan F. Arenillas començà la seva tesi doctoral referint-se a les malalties vasculars del sistema nerviós com *"una de las tragedias naturales más violentas que pueden ceñirse sobre el hombre ... que pueden acabar con la existencia humana, o bien privar al hombre de sus facultades más preciosas, e incluso despojarle de su misma esencia al arruinar la estructura de su personalidad"*. És humà empatitzar-se amb les persones a qui aquesta tragèdia és una realitat, i dedicar-hi esforços per a lluitar al seu costat. He tingut la sort d'iniciar els meus coneixements en Neurologia, en un moment de plena efervescència a la seva branca neurovascular. Els meus primers anys de residència van coincidir amb la consolidació del tractament fibrinolític. Per primer cop els neuròlegs podíem somiar amb guarir una malaltia tan devastadora. Crec que això i l'admiració per la tasca feta en el meu servei pels Drs. José Álvarez-Sabín, Carlos Molina, i Joan Montaner (que ha contribuït en el coneixement de la fisiopatologia del procés isquèmic cerebral, de la circulació intracranial i de la terapèutica) m'ha empès a endinsar-me en l'apassionant món de la Patologia Neurovascular. Els hi estic plenament agraït.

La isquèmia cerebral té un preàmbul que és l'atac isquèmic transitori. Això ens dóna una oportunitat única per a poder canviar la història natural de la malaltia. Als pacients que han patit un AIT els hi he dedicat els meus esforços els darrers anys. A ells també va dedicada aquesta tesi doctoral per saber entendre la meva curiositat científica.

L'elaboració de la tesi suposa un petit recés en un camí més llarg, que permet mirar endarrere amb gratitud. Vaig tenir la sort de tastar el món científic de ben jove, d'estudiant a la facultat de Medicina de Lleida amb els Drs. Martí Aldea, Enric Herrero i Joan Comella, i em va agradar. El Dr. Joan Montaner va saber captar de nou aquest esperit tot captivant-me amb el seu optimisme, la seva genialitat i la seva capacitat d'innovació. Li agraeixo. El Dr. José Álvarez-Sabín ha dipositat la seva confiança en mi i ha permès que formés part de la Unitat Neurovascular. Tot un privilegi. També ha dirigit conjuntament amb el Dr. Montaner la meva tesi. Li agraeixo. El camí no l'he fet sol. Al meu costat ha estat la Dra Pilar Delgado amb qui vaig començar la residència. Ella simbolitza el triomf de la senzillesa. També hi ha estat el Dr. Esteban Santamarina en qui admiro la seva capacitat d'adaptació constant. Així mateix el Dr. Raúl Pelayo amb qui vaig compartir la il·lusió del principiant. No puc oblidar els Drs. Francesc Pujadas, Dr. Agustí Codina, Pepe Gámez, Francesc Miquel, Jordi Río i Mar Tintoré pels seus coneixements transmesos. Tinc el goig d'haver vist créixer en coneixement neurològic, havent compartit moments importants de la meva vida, els actuals residents Drs. Jorge Hernández (Patxi), Àlex Quílez, Marta Rubiera, Manuel Toledo, Carmen Tur, Raquel Delgado, Joaquin Castilló, Àlex Horga i Miquel Olabarrieta. Agraeixo el seu encoratjament durant el desenvolupament de la meva tasca assistencial a la infermeria de la unitat d'ictus, a la planta de Neurologia i a les consultes externes. No puc oblidar l'optimisme i paciència d'en Manuel Quintana, el nostre mestre estadístic. Sense ell no es podria fer una tasca investigadora de qualitat. Tampoc, els Drs. Marc Ribó i Rafa Huertas amb els qui he

treballat durant la residència i aquest any de beca predoctoral. He gaudit de la companyia i el saber científic dels membres del Laboratori d'Investigació Neurovascular, Anna Rosell, Israel Fernández, Anna Penalba i Laura Ortega. La meva estada a l'Hospital m'ha brindat l'ajuda de conèixer persones extraordinàries, veritables prohoms com el Dr. Juan F. Arenillas a qui tal com dic en començar aquest prefaci considero amic i mestre.

Aquest petit recés també em fa adonar de la meva sort per la família que tinc i la família que formo. Agreixo a la Núria la seva vitalitat, paciència i el seu recolzament. Amb ella comparteixo el miracle d'una nova vida. Als meus pares per saber transmetre'm uns valors escassos en la societat actual. A la meva germana, per ensenyar-me a gaudir de les petites coses i a fer de la lluita per la diferència una quimera.

A tots ells, a la meva família i amics, gràcies.

ÍNDICE

1. ÍNDICE DE ACRÓNIMOS	9
2. INTRODUCCIÓN	11
2.1. Evolución histórica del concepto de AIT	12
2.2.1. Propuesta de una nueva definición	13
2.2. Epidemiología	18
2.2.1. Incidencia	18
2.2.2. Factores de riesgo para la aparición de un AIT	18
2.2.3. El AIT como factor de riesgo de progresión de la enfermedad vascular sistémica	20
2.2.4. Predictores de recurrencia en los pacientes con AIT	22
2.2.5. Desconocimiento del problema	29
2.3. Características clínicas	30
2.4. Fisiopatología	32
2.4.1. Aterosclerosis extracraneal	32
2.4.2. Aterosclerosis intracraneal	33
2.4.3. Embolismo cardiogénico	33
2.4.4. Enfermedad oclusiva arterial de pequeño vaso	35
2.4.5. Causas infrecuentes	35
2.4.6. La aterosclerosis como enfermedad inflamatoria: la proteína C reactiva	37
2.4.6.1. PCR en la predicción de episodios vasculares y aparición de factores de riesgo vascular	45
2.4.6.2. PCR en los pacientes con ictus isquémico	47
2.5. Diagnóstico	49
2.5.1. Diagnóstico diferencial	49
2.5.2. Exploraciones complementarias	51
2.5.2.1. La TC craneal	51
2.5.2.2. La RM craneal: secuencias de difusión	53
2.5.2.3. La ultrasonografía	60
2.6. Actitud terapéutica ante un paciente con AIT	63
2.6.1. El papel de los antihipertensivos	66
2.6.2. El control de los lípidos como prevención secundaria	68

2.6.3. Recomendaciones actuales	69
2.6.4. Actitud terapéutica en pacientes con cifras elevadas de PCR	71
3. OBJETIVOS	74
4. METODOLOGÍA	76
4.1. Selección de pacientes	77
4.2. Proceso diagnóstico	78
4.3. Muestra estudiada	79
4.4. Variables clínicas y radiológicas	81
4.5. Protocolo de RM	83
4.6. Estudio ultrasonográfico	84
4.7. Determinación de la concentración sérica de PCR de alta sensibilidad	85
4.8. Seguimiento clínico	86
4.9. Esquemas del protocolo de los tres trabajos	87
5. COPIA DE LAS PUBLICACIONES	89
5.1. Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions	90
5.2. Utilidad de la realización de un estudio ultrasonográfico precoz en el pronóstico a corto plazo de los pacientes con un ataque isquémico transitorio	98
5.3. C- Reactive Protein predicts further ischemic events in transient ischemic attacks patients	105
6. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN	113
6.1. Riesgo de sufrir episodios vasculares tras un AIT	114
6.2. La presencia de lesiones en difusión y la duración de los síntomas se relacionan con la recurrencia clínica	116
6.3. Importancia del estudio ultrasonográfico en la fase aguda del AIT	119
6.4. Importancia de la determinación de los niveles séricos de PCR en la predicción de recurrencia de los pacientes con AIT	121
7. CONCLUSIONES	123
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	125

1 ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

AIT, Ataque isquémico transitorio

AC x FA, Arritmia completa por fibrilación auricular

Apo B, Apolipoproteína B

Apo E, Apolipoproteína E

DF, Difusión por resonancia magnética (Diffusion-Weighted Imaging)

DM, Diabetes mellitus

DTC, Doppler transcraneal

EEC, Estenosis extracraneal

EIC, Estenosis intracraneal

ET, Endotelina-1

FNT, Factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor)

HDL (colesterol), Lipoproteínas de alta densidad

Hs-PCR, Proteína C reactiva de alta sensibilidad (high sensitivity)

HTA, Hipertensión arterial

ICAM-1, Intercellular adhesio molecule1, molécula de adhesión

IECA, Inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina

IL-1, Interleucina 1

IL-6, Interleucina 6

LDL (colesterol), Lipoproteína de baja densidad

NASCET, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy

NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke

OR, odds ratio

PCR, Proteína C reactiva

RM, Resonancia Magnética

Rt-PA, Activador tisular del plasminógeno recombinante

SNC, Sistema Nervioso Central

TC, Tomografía computerizada

VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1, molécula de adhesión

2 INTRODUCCIÓN

2.1 Evolución histórica del concepto de AIT

La primera descripción fisiopatológica del concepto de ataque isquémico transitorio (AIT) se hizo en 1951. Se trataba de un paciente con hemiplejía izquierda que refería haber sufrido episodios previos de pérdida de visión transitoria en el ojo derecho. Padecía un cáncer colorectal a consecuencia del cual falleció unas semanas después. La autopsia puso de manifiesto una oclusión de la arteria carótida interna derecha asociada a un infarto isquémico cerebral en todo el territorio de la arteria cerebral media derecha. Los episodios de amaurosis fugax se producían durante el periodo prodrómico a un infarto cerebral en el cual se podían establecer medidas preventivas para evitarlo (Fisher, *N Engl J Med* 2002).

Durante esa década se propusieron las primeras definiciones basadas en la duración de los síntomas del AIT. El comité de la National Institutes of Health (NIH) sugirió en 1958, siguiendo la propuesta de Fisher, que si bien los AITs podían durar hasta varias horas, la duración de los síntomas típicamente variaba desde varios segundos a 5 o 10 minutos (A classification and outline of cerebrovascular diseases, *Neurology* 1958). En 1964, Acheson y Hutchinson (Acheson et al, *Lancet* 1964) propusieron el límite temporal de una hora para diferenciar el AIT del infarto cerebral. No obstante, en ese mismo año, Marshall (Marshall, *QJM* 1964) defendió el actual criterio temporal de 24 horas. Al año siguiente, en la 4ª conferencia de Princetown

(Siekert et al, 1965), se reforzó dicho criterio. Finalmente en 1975 cuando la NIH revisó las definiciones de las enfermedades neurológicas estableció el límite de 24 horas (A classification and outline of cerebrovascular diseases. II, *Stroke* 1975). En ese momento no existían exploraciones neurodiagnósticas que discriminaran la presencia o ausencia de lesión isquémica cerebral, o la de otra patología neurológica que simulara un episodio vascular isquémico.

El criterio temporal de 24 horas es el que está aceptado actualmente. La Sociedad Española de Neurología define el AIT como la disfunción cerebral focal o monocular con una duración de los síntomas menor de 24 horas, causada por una insuficiencia vascular debida a trombosis o embolismo arterial, asociada a enfermedad arterial, cardíaca o hematológica (Arboix et al, *Neurología* 2002).

2.1.1 Propuesta de una nueva definición

A finales de 2002 (Albers et al, *N Engl J Med* 2002), se propuso la necesidad de un cambio en la definición de AIT más acorde con los datos vanguardistas. Desde 1950 hasta la actualidad se han producido avances tecnológicos y estudios epidemiológicos que han hecho replantear el criterio temporal arbitrario de 24 horas. El ataque isquémico transitorio y el infarto cerebral son entidades que comparten el mismo sustrato fisiopatológico que es la

isquemia cerebral. Su diferencia radica en la presencia o no de lesión cerebral.

La mayoría de los AIT se resuelven dentro de los primeros 60 minutos (Weisberg, *Neurology* 1991). Si los síntomas duran más de 60 minutos la probabilidad de que la clínica desaparezca a las 24 horas de su inicio es menor del 5% (Levy, *Neurology* 1988). Aproximadamente sólo el 2% de los pacientes que formaron parte de la cohorte placebo del ensayo con el activador de plasminógeno tisular recombinante, en la fase hiperaguda del ictus, resolvieron su clínica dentro de las primeras 24 horas si no lo habían hecho durante la primera hora (Marler et al, *Neurology* 2000). Otro motivo para cambiar la actual definición es la aprobación del tratamiento fibrinolítico dentro de las tres primeras horas de iniciada la clínica del ictus. El criterio temporal de 24 horas para los AITs podría crear una actitud demasiado expectante por parte del facultativo con consecuencias nefastas para el enfermo. El intervalo transcurrido hasta la instauración del tratamiento, incluso durante las primeras tres horas, tiene influencia sobre la efectividad del mismo (Marler et al, *Neurology* 2000; The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, *N Engl J Med* 1995). Si se cumpliera de forma estricta el criterio de 24 horas todos los candidatos para recibir tratamiento fibrinolítico serían potencialmente pacientes con un AIT.

Estudios con TC craneal muestran que entre el 4% (Douglas et al, *Stroke*. 2003) y el 20% (Davalos et al, *J Neurol* 1988; Dennis et al, *J Neurol* 1990; Evans et al, *Stroke*. 1991) de los pacientes con la definición tradicional de AIT tienen un infarto en el territorio vascular responsable de la clínica. Pero sobretodo la introducción de las nuevas técnicas de resonancia, las secuencias de difusión, que tienen una alta sensibilidad para detectar edema citotóxico causado por lesiones isquémicas, ha demostrado un elevado porcentaje de lesiones isquémicas agudas en los pacientes con AIT. Hasta casi un 50% de estos pacientes tienen anormalidades en las secuencias de difusión (Kidwell et al, *Stroke* 2003). La probabilidad de detectar restricción en el movimiento de las partículas de agua es más alta cuanto más dure la clínica del paciente (Crisostomo et al, *Stroke* 2003; Engelter et al, *Stroke*. 1999; Inatomi et al, *Neurology* 2004; Kidwell et al, *Stroke*. 1999; Rovira et al, *AJNR. Am J Neuroradiol*. 2002).

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, el llamado Grupo de trabajo del AIT (Albers et al, *N Engl J Med* 2002) propuso una nueva definición bajo la base de que los pacientes con un AIT no deben tener evidencia objetiva de lesión isquémica cerebral. De esta forma el AIT se define como "un episodio breve de déficit neurológico causado por isquemia focal cerebral o retiniana, cuyos síntomas clínicos típicamente se resuelven en menos de una hora, y sin infarto agudo evidente". Esta nueva definición conserva el concepto clásico de AIT excluyendo los casos en los que hay

evidencia de lesión. Intenta evitar poner un límite de tiempo máximo arbitrario. Como ejemplo, un paciente con clínica sugestiva de dos horas de evolución asociada a lesión en las secuencias de difusión debería clasificarse como infarto cerebral. Sin embargo el mismo paciente en el que la prueba de neuroimagen no evidenciase ninguna lesión debería considerarse como un AIT. Este nuevo concepto de AIT siguiendo el símil de la cardiopatía isquémica sería como el concepto de angina. Un paciente con dolor precordial sin elevación de enzimas de lesión miocárdica sería considerado como un paciente con angina, mientras que el mismo paciente con evidencia de lesión miocárdica sería un paciente con un infarto agudo de miocardio.

La nueva definición de AIT tiene como mayor limitación que un mismo paciente según como haya sido estudiado se clasificará de una forma u otra. Los autores recomiendan la realización a todos los pacientes con un AIT de una resonancia con secuencias de difusión para discriminar si se trata de un verdadero AIT o bien de un infarto cerebral. No obstante esta definición no excluye la aplicación de un marcador biológico, cuando se descubra, similar a las enzimas cardíacas que pueda discriminar entre las dos entidades. Pese a disquisiciones sobre la correcta clasificación de los pacientes no hay que olvidar que tanto si se trata de un AIT, como de un infarto cerebral, lo realmente importante, y lo que marcará el pronóstico del paciente, es la causa subyacente del episodio de déficit neurológico.

La aplicación de esta nueva definición, pendiente de validar, aboga hacia un estudio urgente y completo del paciente con AIT.

2.2 Epidemiología

2.2.1 Incidencia

En España existen pocos estudios epidemiológicos que estimen la incidencia y prevalencia de ictus y, consecuentemente, de AIT. No obstante, se cree que la incidencia de AIT varía de 35 a 280 casos por 100.000 habitantes, siendo la prevalencia de ictus de 1240 casos cada 100.000 habitantes (López-Pousa et al, *Rev Neurol.* 1995; Matias-Guiu et al, *Neuroepidemiology* 1994; Sempere et al, *Stroke.* 1996). En Estados Unidos entre 200.000 y 500.000 pacientes con AIT acuden al médico (Johnston, *N Engl J Med.* 2002), siendo la incidencia media de 64 casos cada 100.000 habitantes (Ovbiagele et al, *Stroke.* 2003). Considerando que la población en Catalunya es de 6.700.000 habitantes (INE et al, *Web de la Generalitat de Catalunya* 2004), en un año sufrirán un AIT aproximadamente 4288 personas.

2.2.2 Factores de riesgo para la aparición de un AIT

Como sucede en los pacientes con patología isquémica cerebral el principal factor de riesgo vascular sobre el que se puede actuar es la hipertensión arterial. Un control adecuado de la presión arterial, por debajo de 130/80 mmHg, podría prevenir el 75% de los ictus (Fisher, *N Engl J Med* 2002). Otros factores de riesgo son la DM, la dislipemia, la edad, la obesidad, el tabaco, la homocisteína, el sexo masculino,... (Figura 1). Sin embargo,

existen pocos trabajos dirigidos al estudio de los factores de riesgo asociados a la aparición de un AIT, en comparación con el número de estudios que analizan el riesgo de aparición de ictus tras un AIT y los factores de riesgo asociados (Sacco, *Neurology* 2004). Un reciente estudio que compara las características clínicas y los factores de riesgo vascular entre pacientes con AIT y pacientes con infarto cerebral isquémico, pone en evidencia la mayor edad y el mayor número de factores de riesgo vascular en los segundos. En los pacientes que han sufrido un AIT existe un mayor porcentaje de episodios de etiología indeterminada (Daffertshofer et al, *Stroke* 2004).

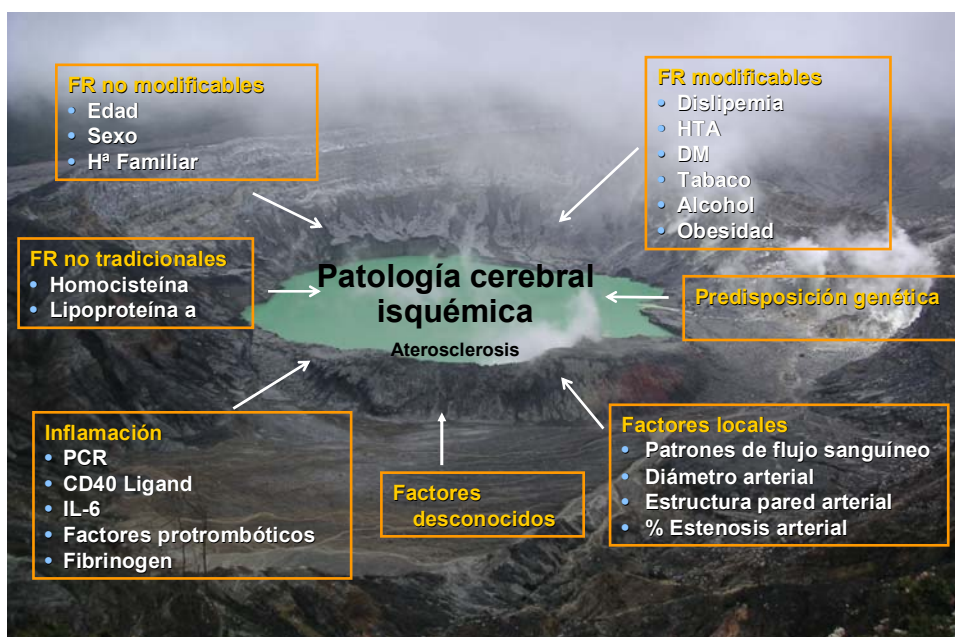


Figura 1. Factores de riesgo en la patología cerebral isquémica

2.2.3 El AIT como factor de riesgo de progresión de la enfermedad vascular isquémica.

Aproximadamente entre el 15% y el 26% de los pacientes que han sufrido un infarto cerebral refieren haber presentado previamente un AIT (Gladstone et al, *CMAJ* 2004; Rothwell et al, *Neurology* 2005). Los trabajos clásicos estiman la tasa anual de mortalidad entre el 4,4 y el 5,0% en cohortes hospitalarias (Hankey et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; Howard et al, *Stroke*. 1987; Sorensen et al, *Acta Neurol Scand* 1989), y del 7,0% en cohortes comunitarias (Dennis et al, *Stroke* 1990). A los 10 años, entre el 40% y el 54% de los pacientes con un AIT ha presentado un infarto de miocardio, un infarto cerebral, o bien ha muerto por una causa vascular (Clark et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; Dennis et al, *Stroke* 1990; Van Wijk et al, *Lancet* 2005). El riesgo de recurrencia es mayor durante el seguimiento precoz. Así, estudios de reciente publicación estiman el riesgo de ictus tras AIT del 8 al 9% a los siete días y del 12% al mes (Coull et al, *BMJ* 2004; Lovett et al, *Stroke*. 2003). Estos datos apoyan la importancia de un diagnóstico y tratamientos precoces. Más aún si tenemos en cuenta que el riesgo es todavía más alarmante en los pacientes que tienen una estenosis extracraneal grave sintomática. En éstos el riesgo de ictus dentro de los primeros 90 días de seguimiento asciende hasta el 20.1%, siendo del 5.5% dentro de las primeras 48 horas (Eliasziw et al, *CMAJ* 2004).

Considerando los datos antes expuestos, de los supuestamente 4288 casos de AIT en Catalunya durante un año, 429 presentarán un ictus al mes de seguimiento, la mitad durante las primeras 48 horas y 215 habrán muerto durante el primer año por una causa vascular.

La rápida recuperación de los pacientes con un AIT no implica un mejor pronóstico respecto a los pacientes con un infarto (Grotta et al, *Stroke*. 2001). El riesgo de recurrencia es mayor en los primeros. En el estudio NASCET, a los 90 días, el riesgo en los pacientes con infarto isquémico es del 2.3%, frente al 20,1% antes expuesto (Eliasziw et al, *CMAJ* 2004). De igual modo, si se comparan los pacientes que participaron en el estudio NINDS para el tratamiento con fibrinolíticos en la fase aguda del ictus (Johnston et al, *Stroke*. 2003), la recurrencia a los 90 días fue mayor en los pacientes que sufrieron un AIT (30%), que en los que sufrieron un infarto cerebral(10%). En los pacientes con un AIT, el tejido cerebral que se ha recuperado todavía está en riesgo. Si la causa de la clínica es una placa aterosclerótica inestable, ésta tendrá una mayor capacidad de producir nuevos episodios sintomáticos en los pacientes con AIT que en aquellos pacientes en los que el territorio afecto ya esté infartado (Johnston, *N Engl J Med*. 2002). Si por ejemplo una placa rota es la responsable de un infarto en el territorio vascular distal, las trombosis adicionales se desarrollarán probablemente de forma asintomática, siendo esta situación clínicamente estable. Otra posible causa de la rápida resolución de la clínica es la

presencia de un buen flujo colateral. Esta situación de colateralidad suele ser inestable y aumentar así el riesgo de recurrencia. Incluso después de un episodio cardioembólico el riesgo de recurrencia es mayor tras una recuperación precoz pues una nueva focalidad es más obvia (Johnston et al, *Stroke*. 2003).

2.2.4 Predictores de recurrencia en los pacientes con AIT

La alta tasa de recurrencia de ictus y el riesgo elevado de presentar un episodio de cardiopatía isquémica o muerte vascular durante el seguimiento, sobretodo durante los primeros días, justifican la importancia de descubrir factores predictivos para seleccionar los casos de alto riesgo. Sin embargo, los estudios realizados no han identificado un único factor predictivo fuerte y los resultados son difícilmente aplicables de unas cohortes a otras (Hankey et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; Kernan et al, *Stroke*. 2000). Las tablas 4 y 5 muestran el resumen de los principales estudios sobre el pronóstico de los pacientes con AIT.

Seguimiento precoz

Si valoramos el seguimiento precoz, uno de los trabajos más importantes y más citados es el de Johnston y colaboradores. Fue de los primeros que demostraron la alta tasa de episodios vasculares durante el seguimiento a corto plazo. Sobre una cohorte de 1707 pacientes, el 10,5% sufrió un nuevo

ictus a los 90 días, la mitad de los cuales durante las primeras 48 horas. Por orden de importancia, la alteración de lenguaje en el episodio índice, el déficit motor, la duración de los síntomas mayor a 10 minutos, el antecedente de diabetes y la edad fueron identificados como factores predictores independientes de nuevos ictus isquémicos (Johnston et al, *JAMA* 2000). Estudios posteriores muestran un riesgo de recurrencia precoz similar entre el 9,5% y el 17,3% (Coull et al, *BMJ* 2004; Coull et al, *Stroke* 2004; Daffertshofer et al, *Stroke* 2004; Hill et al, *Neurology* 2004; Lovett et al, *Neurology* 2004). Sin embargo no encuentran ningún factor clínico predictor de infartos cerebrales durante los primeros 90 días de seguimiento. En el subanálisis de los pacientes con AIT que se incluyeron en el estudio NASCET, la presencia de lesión isquémica en la TC y la coexistencia de estenosis intracraneal en tandem identificaron los pacientes de mayor riesgo (Eliasziw et al, *CMAJ* 2004). Tanto en este estudio como en el inicial de Johnston y colaboradores, la odds ratio (OR) de los factores identificados como predictores independientes no supera el 2,1 (Tabla 1).

Seguimiento a largo plazo

En los estudios realizados a largo plazo existe una gran diversidad de variables útiles en el pronóstico de estos pacientes, pero como en las cohortes de seguimiento a corto plazo las Odds ratio son débiles. Además, la mayoría incluye pacientes con infarto cerebral isquémico menor (con mínimo

deficit residual). Respecto a la recurrencia de ictus, la edad (The Dutch TIA Trial Study Group, *Stroke* 1993; Evans et al, *Mayo Clin Proc* 1994; Hill et al, *Neurology* 2004) y el antecedente de DM (The Dutch TIA Trial Study Group, *Stroke* 1993; Hill et al, *Neurology* 2004) son factores predictivos comunes en casi todos ellos. Después existen diversas variables que según los estudios adquieren o no importancia en el pronóstico de estos pacientes, como la edad, el sexo varón, el antecedente de cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica, los episodios múltiples, las alteraciones electrocardiográficas, ... (The Dutch TIA Trial Study Group, *Stroke* 1993; Evans et al, *Mayo Clin Proc* 1994; Hankey et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; Hankey et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; Hankey et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; van Latum et al, *Stroke* 1995).

Los intentos de extrapolar los resultados de unas cohortes a otras han sido infructuosos (Dippel et al, *Stroke* 1997; Hankey et al, *BMJ* 1993; Hankey et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; Hill et al, *Neurology* 2004). Así, la aplicación de los factores pronósticos detectados en la cohorte de Oxford no sirvió para calcular de forma adecuada el riesgo de nuevos episodios vasculares en la cohorte del estudio inglés de la aspirina, ni en el estudio comunitario de Oxfordshire. Únicamente pudo discriminar de forma correcta los pacientes de bajo riesgo pero no los de alto riesgo (Hankey et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993). De forma similar se intentó crear un modelo predictivo a partir de los datos obtenidos del estudio holandés sin

éxito (Dippel et al, *Stroke* 1997). Estos fracasos en parte se pueden justificar por el diferente periodo de inclusión de los pacientes en los distintos estudios (varía desde los tres días tras el episodio hasta los 25), la diversidad en los factores pronósticos, la inclusión de pacientes con infarto cerebral y el bajo poder pronóstico de las variables seleccionadas (OR máxima de 2,3).

Estos datos insatisfactorios respecto a las variables clínicas pronósticas y el elevado riesgo de sufrir un episodio vascular animan a la búsqueda de nuevos factores predictores (marcadores biológicos, datos neuroimagen, ultrasonográficos) que ayuden a una mejor discriminación de los pacientes con mayor riesgo.

Autor y año	N	2d	7d	30d	90d		1 año			
		Ictus	Ictus	Ictus	Ictus		Ictus		Cualquier episodio vascular	
		%	%	%	%	FR	%	FR	%	FR
Northern California (Johnston et al, <i>JAMA</i> 2000; Johnston et al, <i>Neurology</i> 2003b)	1707	5,3	-	-	10,5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ >60^a (OR 1,8) ▪ DM (OR 2) ▪ >10' (OR 2,3) ▪ Paresia (OR 1,9) ▪ Alt lenguaje (OR1,5) 	-	-	-	-
OCSF (Lovett et al, <i>Stroke</i> . 2003)	209	-	8,6	12,0	-	-	-	-	-	-
Canadá (Hill et al, <i>Neurology</i> 2004)	2285	1,4	-	6,7	9,5	HTA	14,5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HTA (HR1,5) ▪ DM (HR1,4) ▪ Edad>65 (HR 1,3) 	21,8	-
OxVASC (Coull et al, <i>BMJ</i> 2004)	87	-	8,0	11,5	17,3	-	-	-	-	-
NASCET (Eliasziw et al, <i>CMAJ</i> 2004)	603	5,5	-	-	20,1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infarto cerebral en prueba neuroimagen (OR 2,1) ▪ EIC (OR 1,9) 	-	-	-	-
Houston- texas (Lisabeth et al, <i>Stroke</i> 2004)	612	1,64	1,97	3,15	4,03	∅	7,27	∅	-	-
GCNKSS (Kleindorfer et al, <i>Stroke</i> 2005)	927	3,9	7	11,2	14,6	-	-	-	-	-

OCSF: Oxfordshire Community Stroke Project. OxVASC: Oxford Vascular. NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. GCNKSS: Greater. Study Cincinnati/northern Kentucky Stroke Study

Tabla 1. Resumen de los principales estudios de seguimiento precoz

Introducción

		The Dutch TIA Trial (Stroke 1993)	OXFORD COMMUNITY STROKE PROJECT (Dennis et al, Stroke 1990)	Mayo Clinic Rochester-Minesota (Evans et al, Mayo Clin Proc 1994)	Edimburgo (Hankey et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; Hankey et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992)	North Carolina (Howard et al, Stroke. 1987)	European Atrial Fibrillation Trial (van Latum et al, Stroke 1995)
	Nº pacientes	997 AIT+2130 minor stroke	184	330	469	451	375
	Tº seguimiento	2,6a	3,7a	10a	4,1a	8a	1,6 a
Recurrencia de episodios vasculares	Muerte	9,65% (3,71% anual)	26,63% (6,3% anual)	6%/primer año 13%/5 años	17,48% (4,5% anual)	5%/1a-8%/2a- 20%/5a-38%/7 ^a	-
	Muerte vascular	6,77% (2,61anual)	17,39% (4,70% anual)	-	12,36%	-	-
	Ictus	8,70% (3,34% anual)	24,25% (11,6% anual)	-	13,43% (6,6%/primer año 3,4% anual)	-	-
	Isquemia cardiaca	6,40% (2,46% anual)	9,23% (2,50% anual)	-	12,37% (3,1% anual)	-	-
	Cualquier episodio vasc	15% (5,76% anual)	31,1% (8,4% anual)	-	25,15% (6,5% anual)	-	-
Factores deRiesgo	Muerte	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad (1,06) ▪ Tabaco (2,01) ▪ Ictus previo (2,12) ▪ Card isq (2,21) ▪ DM (2,11) 	-
	Ictus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hombre (1,3) ▪ >65a (1,9) ▪ Disartria (1,4) ▪ Ataques múltiples (1,4) ▪ DM (2,3) ▪ Claudicacion int (1,5) ▪ Hto > 0,45 (1,5) 	-	- Edad (1,45)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad (1,49) ▪ Arteriopatía periférica ▪ AITs recurrentes en los últimos 3 meses (1,04) 	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antecedente tromboembolismo (1,7) ▪ TA>160 (1,7) ▪ Lesión isquémica crónica en TC (2,1) ▪ Cardiomegalia (1,9) ▪ Duración>1h(2,3)

Introducción

		The Dutch TIA Trial (Stroke 1993)	OXFORD COMMUNITY STROKE PROJECT (Dennis et al, Stroke 1990)	Mayo Clinic Rochester-Minesota (Evans et al, Mayo Clin Proc 1994)	Edimburgo (Hankey et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; Hankey et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992)	North Carolina (Howard et al, Stroke. 1987)	European Atrial Fibrillation Trial (van Latum et al, Stroke 1995)
Factores de Riesgo	Isquemia cardiaca	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad (1,08) ▪ Hombre (3,46) ▪ AIT carotideo o VB (2,9) 	-	-
	Cualquier episodio vasc (HR)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 65 a (1,8) ▪ Hombre (1,5) ▪ Disartria (1,3) ▪ DM (2,1) ▪ CI intermitente (1,7) ▪ Infarto en TC (1,3) ▪ ECG: infarto anteroseptal, ST depresión, HVI, BAV (max 1,7) ▪ T negativa (1,6) ▪ HVI (3,2) 	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hombre (3,9) ▪ Insuf cardiaca congestiva (4,03) ▪ DM (6,44) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad (1,06) ▪ AITs recurrentes en los 3 m previos(1,01) ▪ HTA (1,49) ▪ Cardiopatía isquémica (1,56) ▪ Hombre (2,12) ▪ Art. perifer (1,98) ▪ AIT carotideo-Vb (2,0) ▪ A,maurosis fugax (-0,50) 	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antecedente cardiopatía isquémica(1,5)(van Latum et al, Stroke 1995) ▪ Antecedente tromboembolismo (1,5) ▪ HTA>160 (1,8) ▪ Duración AcxFA >1a (1,5) ▪ Tc crónico (2,3) ▪ Cardiomegalia (1,6) ▪ Presencia Tromboauricular en ecocardiograma (4,6)

Tabla 2. Resumen de los principales estudios a largo plazo. Entre paréntesis se expresan las OR de los diferentes factores predictores independientes.

2.2.5 Desconocimiento del problema.

Pese a estas cifras alarmantes, el AIT es el gran desconocido o el menor considerado de los ictus, tanto por parte de la población general como por parte, lamentablemente, del personal sanitario (Shelton et al, *Va Med Q* 1995). Se estima que hasta el 45% de los pacientes con ACxFA candidatos a la prevención primaria con anticoagulantes no lo hacen (Albers et al, *Arch Intern Med* 1996), y que un alto número de pacientes con estenosis grave carotídea que han debutado con un AIT (hasta 2/3) no reciben tratamiento quirúrgico (Bernade et al, *Stroke*. 2002). Hasta un tercio de los pacientes atendidos inicialmente en primaria no son correctamente estudiados (Goldstein et al, *Arch Intern Med* 2000). Un artículo de reciente publicación sobre el conocimiento y manejo de los pacientes con AIT por parte de los médicos de familia divulga datos poco esperanzadores (Nguyen-Huynh et al, *Neurology* 2003). Sólo el 43% de los médicos encuestados conocía las características clínicas y de duración para que un episodio transitorio sea considerado un AIT. Apenas un 37% consultaba a un neurólogo. De igual modo, los pacientes no entienden la urgencia de un AIT. La transitoriedad de la clínica hace que no perciban la necesidad de una evaluación urgente. Apenas el 9% de los participantes en un estudio americano identificaron los síntomas compatibles con un AIT (Johnston et al, *Neurology* 2003a).

2.3 Características clínicas

Las características clínicas del AIT dependen evidentemente del lecho vascular afectado (Tabla 3). Existen más de 17 posibles arterias afectadas en ambos hemisferios. Las posibilidades clínicas son múltiples, desde una disartria asociada a torpeza de la mano, hasta una hemiplejía con afasia y hemianopsia. Clásicamente se dividen los territorios vasculares en dos, el anterior y el posterior. Aproximadamente el 80% de los AITs corresponden al territorio carotídeo, mientras el 20% restante a la circulación posterior o vértebrobasilar. Los AITs de territorio anterior pueden cursar con déficits motores y sensitivos de un hemicampo, junto con afectación del lenguaje si se afecta el hemisferio izquierdo, o bien, con presencia de negligencia o agnosias si se afecta el hemisferio no dominante. Los déficits visuales si están presentes suelen ser en forma de hemianopsia o extinción visual. Los AITs de territorio posterior se manifiestan en forma de déficit motor que puede afectar hasta las cuatro extremidades, déficits sensitivos de igual distribución, alteraciones visuales que pueden ir desde la hemianopsia hasta la ceguera cortical, alteración de la motilidad ocular,... Existen diferentes signos y síntomas que deben ser identificados dentro de un síndrome isquémico cerebral siempre y cuando se manifiesten de forma combinada y no aislada: vértigo, disfagia, ataxia, diplopia y disartria. Los episodios secundarios a isquemia retiniana, habitualmente asociados a patología aterosclerótica carotídea, se manifiestan como amaurosis fugax.

El término de AIT “crescendo” se utiliza para describir múltiples episodios recurrentes de AIT durante horas e incluso días. No define un grupo de enfermos con un mecanismo fisiopatológico común. Este tipo de AITs pueden ser producidos tanto por estenosis carotídeas críticas, como por una fuente cardioembólica, patología de pequeño vaso,...(Johnston et al, *CMAJ* 2004); pero habitualmente implican un proceso inestable sobre el que actuar con prontitud (Fisher, *N Engl J Med* 2002).

Síntomas sugestivos de territorio anterior
<p>Amaurosis fúgax</p> <p>Hemiparesia contralateral</p> <p>Hemihipoestesia o parestesias contralaterales</p> <p>Afasia si afectación del hemisferio dominante</p> <p>Déficit campimétrico homónimo contralateral</p> <p>Agnosia</p> <p>Disartria (si aparece en combinación con otro síntoma o signo)</p>
Síntomas sugestivos de territorio posterior
<p>Déficit motor usualmente bilateral</p> <p>Déficit sensitivo bilateral, unilateral o cruzado</p> <p>Déficit campimétrico homónimo bilateral o contralateral</p> <p>Pérdida de visión binocular</p> <p>Dos o más de los síntomas siguientes: vértigo, diplopia, disfagia, disartria y ataxia.</p>
Síntomas no sugestivos de AIT
<p>Síncope, rotación de objetos, confusión, incontinencia de esfínteres, debilidad generalizada.</p> <p>La aparición aislada de vértigo, diplopia, disfagia, ataxia, tinnitus, amnesia, drop attacks o disartria.</p>

Tabla 3. Sintomatología de los AITs y síntomas no sugestivos de isquemia cerebral.

2.4 Fisiopatología

El AIT, al igual que el ictus isquémico, es una entidad muy heterogénea en lo que hace referencia a su etiopatogenia. A continuación se citan las principales etiologías y mecanismos fisiopatológicos por los que se manifiestan:

2.4.1 Aterosclerosis extracraneal

Se considera que la patología carotídea aterosclerótica es el responsable del 15 al 25% de los AITs o ictus de la circulación anterior (Bogousslavsky et al, *Stroke*. 1988; Kolominsky-Rabas et al, *Stroke*. 2001). Como ya se ha mencionado, se asocia a un alto riesgo de aparición de infarto isquémico sobretodo durante el seguimiento precoz, por lo que la indicación de tratamiento de recanalización (endarterectomía o angioplastia) se debe realizar lo más tempranamente posible (Eliasziw et al, *CMAJ* 2004; Rothwell et al, *Lancet* 2004). Los mecanismos fisiopatológicos por los que se produce la sintomatología son el embolismo arterio-arterial o el fenómeno hemodinámico. El primero consiste en el desprendimiento de elementos que integran la placa de ateroma o material trombótico depositado sobre la misma y su embolización a ramas arteriales más distales. El segundo, en la disminución del flujo sanguíneo en el territorio distal a la estenosis en el

contexto de una pobre circulación colateral o en situaciones de descenso de la presión de perfusión cerebral.

2.4.2 Aterosclerosis intracraneal

La aterosclerosis intracraneal es la principal causa de ictus en los países asiáticos. Hasta el 50% de los AITs son causados por estenosis intracraneales (Huang et al, *Neurology* 1997; Wong et al, *Neurology* 1998). En el mundo occidental está constituyendo una causa emergente de forma paralela a los avances técnicos (angioTC, angioRM, Doppler y duplex transcraneal). Varios estudios coinciden en señalar que las estenosis intracraneales causan entre el 6 y el 10% de todos los infartos cerebrales. La mitad de las estenosis intracraneales sintomáticas lo son en forma de AIT o de clínica fluctuante. En estos casos el mecanismo de producción del AIT es también por embolismo arterio-arterial o por compromiso hemodinámica (Arenillas et al, *Stroke* 2003; Arenillas Lara, 2003).

2.4.3 Embolismo cardiogénico

El embolismo cardiogénico significa una importante causa de ictus isquémico (entre el 20 y el 40% según las series). Las situaciones que potencialmente pueden causar un embolismo se dividen en dos categorías: las de alto riesgo, en las que está más que justificado iniciar tratamiento anticoagulante, si no existe contraindicación, y las de menor riesgo en las que el riesgo de ictus es

menos evidente y el tratamiento con anticoagulante es más discutible (Tabla 4) (Adams et al, *Stroke*. 1993).

Alto riesgo cardioembólico	Bajo riesgo cardioembólico
Enfermedad valvular reumática Válvulas protésicas mecánicas Enfermedad valvular no reumática Endocarditis Miocardiopatía dilatada ACxFA Síndrome del seno enfermo Infarto de miocardio anterior reciente Infarto de miocardio crónico con aneurisma de septo o acinesia Mixoma auricular	Foramen oval permeable Prolapso mitral Ateroma del arco aórtico Rotura cuerdas de la válvula mitral Aneurisma del septo interauricular Calcificación anillo mitral Otras enfermedades valvulares menores Anormalidad en el movimiento de la pared ventricular izquierda

Tabla 4. Clasificación de las causas cardioembólicas

El cardioembolismo es más frecuente en los pacientes con un infarto cerebral que en los que han sufrido un AIT (Whisnant et al, *Neurology* 1999). Si ponemos como ejemplo la ACxFA, que es la causa de cardioembolismo más frecuente, los ictus isquémicos provocados por ésta son más graves que los de otras etiologías, porque el trombo generado en el atrium izquierdo suele ser de tamaño grande y generalmente afecta a pacientes de edad más avanzada (Donnan et al, *Lancet Neurol* 2004).

2.4.4 Enfermedad oclusiva arterial de pequeño vaso

Aunque la enfermedad arterial de pequeño vaso o enfermedad lacunar constituye una de las principales causas de infarto cerebral (25%) (Norrving, *Lancet Neurol* 2003), el diagnóstico de AIT lacunar debe ser un diagnóstico de exclusión después de haberse descartado otras causas de forma exhaustiva. El AIT lacunar en todo caso debería diagnosticarse en el paciente que hubiese presentado uno de los síndromes lacunares típicos (hemiparesia pura, hemiparesia atáxica, disartria mano-torpe, síndrome sensitivo puro y el síndrome hemisensitivo motor) y una vez descartada la patología de arteria grande, si el paciente tiene uno o más de los factores de riesgo vascular clásicos (edad avanzada, DM, HTA). Como ejemplo más típico de clínica transitoria por enfermedad cerebral de pequeño vaso destaca el síndrome de alerta capsular. Se trata de episodios autolimitados, repetidos en forma de síndrome lacunar por obstrucción reversible de arterias perforantes, y que de forma inexorable pese al tratamiento (40% a los 10 días) desemboca en un infarto lacunar establecido (Donnan et al, *Neurology* 1993).

2.4.5 Causas infrecuentes

Como en los infartos cerebrales, existen causas menos frecuentes que también pueden cursar en forma de AIT. Entre ellas, la enfermedad carotídea cervical no aterosclerótica es la más frecuente (diseción arterial

traumática o espontánea, displasia fibromuscular,...). Las vasculitis que afectan el sistema nervioso central, tanto las primarias como las secundarias a vasculitis sistémicas, en algunas ocasiones pueden cursar con sintomatología transitoria. En estos casos es necesaria la realización de pruebas diagnósticas más agresivas, como la arteriografía e incluso la biopsia cerebral. Las alteraciones hematológicas son el responsable de aproximadamente un 1% de todos los ictus. Éstas incluyen las hemoglobinopatías y los estados de hipercoagulabilidad. Si el ictus se da en el adulto joven estas etiologías son más frecuentes y obligadas de buscar.

Causas infrecuentes de ictus isquémico	
Enfermedad carotídea cervical no aterosclerótica	Hiperviscosidad
Dissección arterial traumática o espontánea	Policitemia vera
Displasia fibromuscular	Trombocitosis primaria
Enfermedades del colágeno	Anemia de células falciformes
Vasculitis del SNC	Mieloma múltiple
Primaria	Vasoespasmos
Secundaria a vasculitis sistémicas	Enfermedades hereditarias
Alteraciones de la coagulación	CADASIL
Resistencia a la proteína V activada	Enfermedad de Fabry
Déficit de antitrombina III, proteínas C y S, factor VIII	Enfermedad de Marfan
Mutación del gen de la protrombina	Pseudoxantoma elástico
	Angiopatia por radiación
	Síndrome de Sneddon
	Enfermedad de moyamoya
	Hiperhomocisteinemia
	Mitocondriopatías
	Eclampsia

Tabla 5. Causas infrecuentes de ictus isquémico

En resumen, las principales etiologías de los AITs son la patología aterosclerótica extracraneal e intracraneal, el cardioembolismo y la enfermedad de pequeño vaso. En la mayoría de las cohortes, la etiología aterosclerótica es la más frecuente.

2.4.6 La aterosclerosis como enfermedad inflamatoria: La proteína C reactiva

La enfermedad vascular y la aterosclerosis, como fenómeno fisiopatológico responsable, suponen un problema sanitario importante en nuestra sociedad actual. Constituyen la segunda causa de muerte en el mundo. En el año 2020 se estima que el 40% de las muertes serán producidas por la enfermedad vascular (Willerson et al, *Circulation* 2004). Actualmente existe la suficiente evidencia como para afirmar que la inflamación juega un papel protagonista en el desarrollo y progresión de la enfermedad vascular. Sin embargo históricamente ésto no ha sido así. Hace dos siglos, el Dr. William Osler postuló la hipótesis de la edad que fue plenamente aceptada. La longevidad era una cuestión vascular. La edad de la persona se medía por la edad de sus arterias. El proceso aterosclerótico avanzaba de forma paralela a la edad del individuo. Esta hipótesis fue suplantada por la de los lípidos. La dieta alta en colesterol y la predisposición genética eran claves para el desarrollo de la aterosclerosis. En los últimos 30 años la dislipemia ha sido considerada el principal factor de riesgo para la muerte de causa vascular, sin embargo hasta casi el 50% de los pacientes con cardiopatía isquémica no

tiene cifras elevadas de LDL. Ésto y el descubrimiento de los factores de crecimiento y sus receptores ayudó a no considerar el proceso aterosclerótico como un fenómeno únicamente mediado por el metabolismo lipídico sino como un fenómeno de lesión-respuesta, en el que los lípidos producirían en un primer estadio la lesión sobre la pared vascular que sería la espoleta para todo el proceso. El actual conocimiento del proceso inflamatorio y sus mediadores ha desembocado en la postulación de la hipótesis inflamatoria que englobaría a las anteriores (Yeh, *Circulation* 2004).

De acuerdo con la hipótesis inflamatoria (Figura 2), un estímulo inflamatorio local como las LDL oxidadas, partículas de un agente infeccioso o una agresión provocan una alteración del endotelio que segrega y expresa moléculas de adhesión y quimiocinas. Los monocitos circulantes interaccionan con las selectinas, VCAM-1, ICAM-1 y se adhieren al endotelio. Al mismo tiempo la interacción con las moléculas de adhesión y el efecto de las citocinas activan los monocitos que atraviesan el endotelio entrando en la pared arterial inflamada. Esta secuencia de acciones constituye la fase inicial de la lesión con la formación de la estría grasa. En este estadio los macrófagos ingieren los lípidos oxidados convirtiéndose en células espumosas que mediante fenómenos apoptóticos acabarán formando un nicho necrótico. Paralelamente se produce un reclutamiento de células musculares lisas en la íntima que participarán en la reparación de la lesión produciendo una capa fibrosa sobre el tejido necrótico. Las células T

reclutadas modularán el proceso inflamatorio mediante la secreción de citocinas. En las situaciones en las que la reparación es incompleta la capa fibrosa acabará rompiéndose provocando la formación de un trombo que ocluirá la luz vascular. (Hansson, *N Engl J Med* 2005; Yeh, *Circulation* 2004)

De las citocinas producidas por los monocitos, células T y células musculares lisas, IL-6 es la principal citoquina procoagulante. Incrementa las concentraciones de fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I y de la PCR, que como se expone más adelante, amplificarán la respuestas inflamatorias y procoagulante. La IL-1 y el factor de necrosis tumoral inducen la expresión de moléculas de adhesión celular que median la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular. Los monocitos expresan factor tisular, una glicoproteína imprescindible en la cascada de la coagulación. En el sitio de la lesión vascular decae la producción de óxido nítrico (ON). Éste es un péptido vasoactivo que ayuda a mantener el tono vascular inhibiendo la adhesión y agregación de las plaquetas, la vasoconstricción y reduciendo la capacidad de adhesión de los leucocitos. De forma inversa, la ET-1 y la angiotensina con efectos antagónicos al ON incrementan sus niveles (Hansson, *N Engl J Med* 2005; Ross, *N Engl J Med*. 1999; Willerson et al, *Circulation* 2004; Yeh, *Circulation* 2004). Recientemente se ha postulado que la vía de la 5-lipooxigenasa que juega un papel clave en la patogenia del asma bronquial, también puede tener importancia en la génesis de la aterosclerosis. Esta enzima producida

de forma selectiva por células de la estirpe monocítica cataboliza la formación de leucotrienos que a su vez median las reacciones inflamatorias en enfermedades autoinmunes y sobretodo en la génesis del asma bronquial. Los leucotrienos median la activación y atracción de monocitos y células inflamatorias e incrementan la permeabilidad vascular. Estos fenómenos son fundamentales en la respuesta inflamatoria de la aterosclerosis. Estudios en modelos animales han demostrado que ratones carentes del gen de la lipoxigenasa eran más resistentes al desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Además, diferentes variantes en el promotor del gen de la lipoxigenasa que se asocian a la diferente sensibilidad a las drogas antiasmáticas también influyen de diferente manera en la génesis de la aterosclerosis (De Caterina et al, *N Engl J Med.* 2004).

Otro dato que apoya la hipótesis inflamatoria es la gran similitud entre los mecanismos desarrollados en la aterosclerosis y las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. En ambas enfermedades existe un incremento en la activación de los monocitos, y linfocitos T y B. La activación endotelial también es común y en ambas hay un incremento de los niveles de PCR (Pasceri et al, *Circulation* 1999).

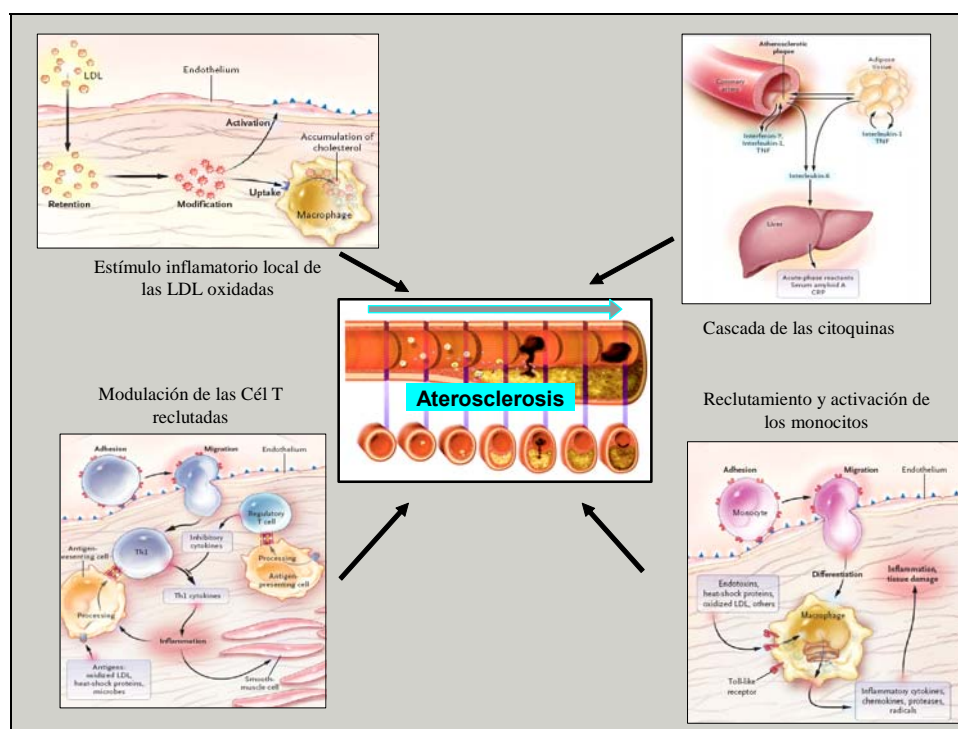


Figura 2. Resumen de la fisiopatología de la aterosclerosis.

La proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína definida clásicamente como un reactante de fase aguda. Se sintetiza por el hígado tras la inducción por citoquinas de fase aguda como la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) (Elgharib et al, *Postgrad Med* 2003). Se trata de una pentraxina compuesta por 5 unidades de 23 kDa cada una, que desarrolla un papel importante en la inmunidad innata mediante la activación del complemento por varias vías. Su nombre deriva de su capacidad para unirse al polisacárido C de la pared del neumococo. Es un marcador muy sensible aunque poco específico de inflamación sistémica (Ridker et al, *N Engl J Med.* 2000). Estudios recientes demuestran su

importante papel como predictor de riesgo coronario y de aparición de episodios isquémicos cerebrales. Su capacidad pronóstica excede incluso a la de los tradicionales factores de riesgo vascular del estudio Framingham (Ridker et al, *Circulation* 2004b). Todo ello ha contribuido a que la American Heart Association haya incluido la medición de esta molécula como parte del protocolo de predicción de riesgo vascular (Pearson et al, *Circulation* 2003).

La PCR (Figura 3) se había considerado como un marcador de inflamación sistémica que predecía el riesgo de complicaciones vasculares isquémicas en pacientes con o sin antecedentes de dicha patología. Sin embargo, semejante a su capacidad para reconocer y unirse a la molécula fosforilcolina de los microorganismos e iniciar la cascada del complemento, la PCR oxida las moléculas LDL y las células apoptóticas (Zebrack et al, *J Am Coll Cardiol* 2002). También puede alterar la homeostasis endotelial (Szmitko et al, *Circulation* 2003) disminuyendo la secreción de óxido nítrico desregulando la transcripción de la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) (Verma et al, *Circulation* 2002). Sincrónicamente favorece la síntesis de ET-1, la liberación de IL-6, la activación de moléculas de adhesión y la estimulación de la proteína quimioattractiva 1 que beneficia la captación de moléculas oxidadas de LDL. La PCR tiene además un efecto inhibitor de la angiogénesis y facilita la apoptosis de las células del endotelio. Muchos de sus efectos proaterogénicos se producen por la vía de la regulación del factor nuclear κ B que facilita la transcripción de muchos genes proateroscleróticos (Sattler et

al, *Stroke* 2005; Szmítko et al, *Circulation* 2003; Verma et al, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003). Igualmente se postula que puede ejercer su efecto deletéreo en la aterosclerosis mediante su conocida capacidad de activar la cascada del complemento (Wolbink et al, *J Immunol* 1996). En las placas de ateroma se han detectado componentes de la cascada como MAC y C5b-9 que provocarían la activación celular incrementando las moléculas de adhesión y las quimioquinas que desencadenan la lisis celular (Yasojima et al, *Am J Pathol* 2001). Por otro lado la PCR recombinante humana, a niveles que predicen efectos vasculares adversos en estudios clínicos, inhibe directamente las células progenitoras endoteliales (Verma et al, *Circulation* 2004).

La PCR parece alterar la hemostasis inhibiendo la fibrinólisis y favoreciendo así la aterotrombosis. Este efecto podría estar modulado por la inducción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) (Devaraj et al, *Circulation* 2003).

El efecto directo que la PCR desempeña en la aterosclerosis se ha corroborado recientemente mediante estudios in vivo. Ratones transgénicos que expresan PCR presentan mayores tasas de trombosis arterial que los ratones no modificados genéticamente (Danenberg et al, *Circulation* 2003). Igualmente estos ratones transgénicos tienen una aterosclerosis aórtica acelerada comparada con ratones carentes de ApoE (Paul et al, *Circulation*

2004). La inyección de PCR incrementa hasta en un 40% el tamaño del infarto en ratones en los que se les ha ocluido una arteria coronaria a través de un mecanismo complemento dependiente (Griselli et al, *J Exp Med.* 1999). La apoptosis de las células musculares lisas de las arterias, que aparte de su acumulación en la íntima contribuyen a la progresión de la enfermedad aterosclerótica, también puede estar mediada por la PCR merced a su capacidad para la inducción de la expresión de genes inductores de apoptosis (Blaschke et al, *Circulation* 2004). Se ha detectado la formación de PCR mediante anticuerpos monoclonales en las capas media e íntima de las células musculares lisas en los injertos venosos de las arterias coronarias arterioscleróticas (Jabs et al, *Circulation* 2003). La producción de PCR es estimulada por la exposición a IL-1 β /IL-6 combinada, FNT-alfa o lipopolisacárido en las células musculares lisas de las arterias coronarias humanas. En cambio, las citocinas inflamatorias no tienen ningún efecto sobre las células musculares lisas del endotelio de venas umbilicales humanas. Todo ello sugiere que la PCR estimulada en las células musculares lisas por citocinas inflamatorias tiene un papel protagonista en la aterogénesis y el desarrollo de complicaciones vasculares isquémicas (Ridker, *Am Heart J.* 2004).

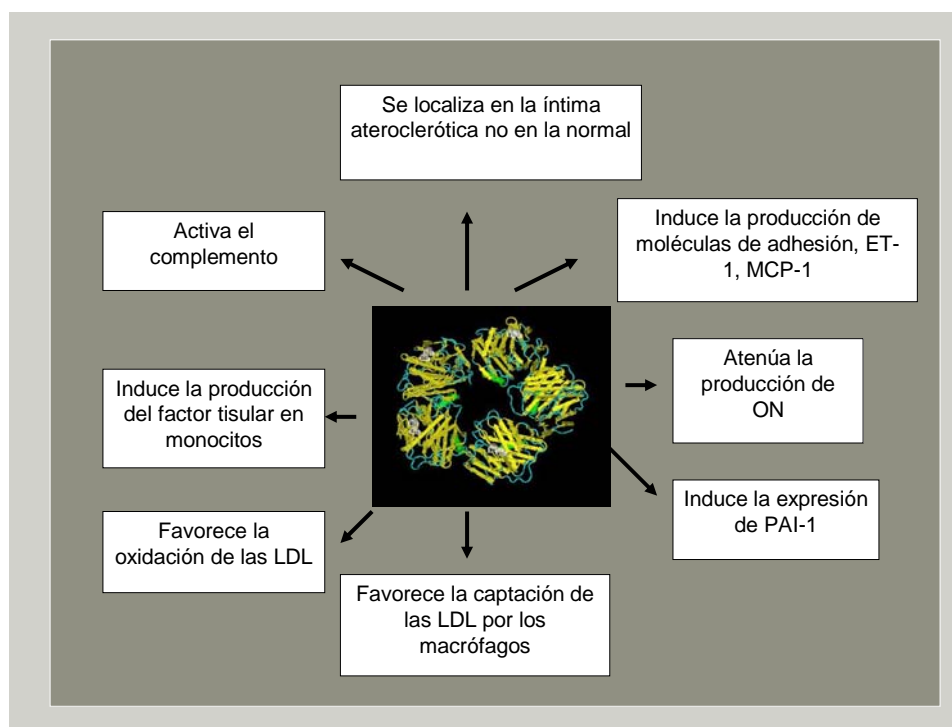


Figura 3. Patogénesis de la PCR en la aterosclerosis

2.4.6.1 PCR en la predicción de episodios vasculares y aparición de factores de riesgo vascular

La concentración plasmática de la PCR ha demostrado ser un predictor independiente potente de sufrir un episodio coronario isquémico en personas sanas, tanto en hombres (Ridker et al, *N Engl J Med.* 1997) como en mujeres (Ridker et al, *Circulation* 1998a; Ridker et al, *N Engl J Med.* 2000) y en la vejez (Kop et al, *Am J Cardiol* 2002; Tice et al, *Am J Med.* 2003; Tracy, *Am J Geriatr Cardiol* 2002; Tracy et al, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997). Su valor pronóstico excede incluso el del colesterol de baja densidad (LDL) (Ridker et al, *N Engl J Med* 2005; Ridker et al, *N Engl J Med.* 2002) y el de otros marcadores biológicos como la IL-6, la lipoproteína(a), la homocisteína, el ICAM-1, la proteína amiloidea sérica, la ApoB y la HDL (Ridker et al, *N Engl*

J Med. 2000). No sólo predice el riesgo de futuros episodios de cardiopatía isquémica si no también el de isquemia cerebral (Ridker, *Circulation* 2003), muerte vascular, muerte súbita (Albert et al, *Circulation* 2002; Harris et al, *Am J Med.* 1999) y arteriopatía periférica (Ridker, *Circulation* 2003; Ridker et al, *JAMA* 2001). Se correlaciona también con el desarrollo de hipertensión arterial (Sesso et al, *JAMA* 2003) y diabetes mellitas (Pradhan et al, *JAMA* 2001). De igual forma puede ayudar a seleccionar los individuos que durante el seguimiento tendrán resistencia a la insulina y obesidad abdominal (Chambers et al, *Circulation* 2001). Los niveles de PCR plasmáticos son capaces de predecir la progresión de la aterosclerosis subclínica en diferentes territorios vasculares: carotídeo, ilíaco y extremidades inferiores (Van Der Meer et al, *Stroke.* 2002).

En pacientes con episodios coronarios agudos (Biasucci et al, *Circulation* 1999; Lindahl et al, *N Engl J Med.* 2000; Liuzzo et al, *N Engl J Med* 1994; Morrow et al, *J Am Coll Cardiol* 1998; Toss et al, *Circulation* 1997), angina estable (Haverkate et al, *Lancet* 1997) e historia de cardiopatía isquémica (Ridker et al, *Circulation* 1998b), la producción de PCR aumenta el riesgo de padecer nuevos episodios cardiacos (Ridker et al, *Circulation* 1998a). Sus cifras medidas durante el episodio índice y a los 30 días también predicen la muerte en estos pacientes (Suleiman et al, *Am J Med.* 2003). Su poder predictivo es independiente de los niveles de troponina (Morrow et al, *J Am Coll Cardiol* 1998; Sabatine et al, *Circulation* 2002) y de la carga de aterosclerosis (Zebrack et al, *J Am Coll Cardiol* 2002). La mayoría de estos

estudios se basan en un seguimiento a largo plazo, pero esta asociación también se ha demostrado en estudios intrahospitalarios (Benamer et al, *Am J Cardiol* 1998; Morrow et al, *J Am Coll Cardiol* 1998; Pearson et al, *Circulation* 2003; Rebuzzi et al, *Am J Cardiol* 1998). En pacientes con infarto agudo de miocardio la formación de un trombo en el ventrículo izquierdo se asocia a niveles séricos altos de PCR (Anzai et al, *Chest* 2004).

En el síndrome metabólico (definido como la presencia de tres o más de las siguiente características: obesidad, hipertrigliceridemia, HDL baja, hipertensión arterial y glicemias elevadas) la medición de PCR añade una importante información pronóstica sobre el riesgo subyacente de episodios vasculares isquémicos durante un seguimiento a largo plazo (Ridker et al, *Circulation* 2003; Rutter et al, *Circulation* 2004).

La determinación de PCR parece ser útil en la predicción de la progresión precoz de la aterosclerosis carotídea en pacientes hipertensos independientemente de los niveles de presión arterial sistólica (Hashimoto et al, *Stroke* 2004).

2.4.6.2 PCR en los pacientes con ictus isquémico

Existen tres estudios que valoran la PCR en el pronóstico de los pacientes que han sufrido un ictus isquémico. Tras un infarto cerebral los niveles de

PCR aumentan considerablemente durante las primeras 48 horas (Winbeck et al, *Stroke*. 2002). Haciendo determinaciones seriadas, Winbeck et al. demostraron que los niveles elevados basales, entre las 12 y las 24 horas y a las 48 horas, se correlacionaban con un peor resultado funcional. Además, los niveles elevados en el intervalo comprendido entre las 12 y las 24 horas presentaron una mayor incidencia de nuevos episodios vasculares al año de seguimiento (Winbeck et al, *Stroke*. 2002). Di Napoli et al también postularon la funcionalidad de su determinación dentro de la fase precoz (primeras 24 horas) (Di Napoli et al, *Stroke*. 2001b) y en el momento de alta (Di Napoli et al, *Stroke*. 2001a). Previamente, Muir et al demostraron la validez de su determinación a las 72 horas para la predicción de la supervivencia de estos pacientes (Muir et al, *Stroke*. 1999).

La PCR también vaticina la aparición de nuevos episodios vasculares isquémicos tanto cerebrales como de otros territorios vasculares en pacientes afectados de enfermedad esteno-oclusiva de gran vaso intracraneal demostrando la implicación de la inflamación en su progresión y complicación (Arenillas et al, *Stroke*. 2003).

2.5 Diagnóstico

El diagnóstico correcto de un paciente con AIT en muchas ocasiones resulta difícil y requiere la utilización de avanzadas técnicas diagnósticas. La dificultad estriba en que existen muchas entidades de etiología completamente diferente a la isquemia cerebral que simulan un AIT. Éste se asocia a un elevado riesgo de aparición de patología vascular durante el seguimiento precoz, por lo que prima la pronta instauración de medidas adecuadas de prevención secundaria. Estas medidas no sólo han de ser para la patología isquémica cerebral, sino también para otros lechos vasculares, sobretodo el cardiaco.

2.5.1 Diagnóstico diferencial

Las patologías que cursan con clínica transitoria de disfunción neurológica, en muchas ocasiones de instauración brusca y que deben incluirse en el diagnóstico diferencial del AIT son: las crisis comiciales focales con parálisis de Todd secundaria, la migraña con aura, la alteraciones metabólicas (la hipoglucemia, la hiperglucemia, la hiponatremia,...), las anormalidades estructurales como los tumores de SNC y el hematoma subdural, los síndromes conversivos, los síndromes confusionales, los microsangrados en la angiopatía amiloidea, el síncope, la amnesia global transitoria,... (Johnston et al, *CMAJ* 2004) (Figura 4).

Un estudio reciente sobre pacientes con clínica neurológica autolimitada que acudieron a urgencias mostró que la entidad que con más frecuencia simulaba un AIT era la neoplasia de SNC, tanto primaria como metastásica (García-Monco et al, *Neurología* 2002). Según un trabajo de Johnston, existen ciertas características clínicas que sugieren una etiología no isquémica del episodio de déficit neurológico transitorio. Los pacientes con sintomatología sensitiva aislada que se resuelve antes de los 10 minutos tienen a los 90 días una alta posibilidad de recurrencia de clínica (hasta un 40%) sin presentar infartos isquémicos establecidos durante el seguimiento, lo que sugiere una etiología no isquémica (Johnston et al, *Neurology* 2003b).

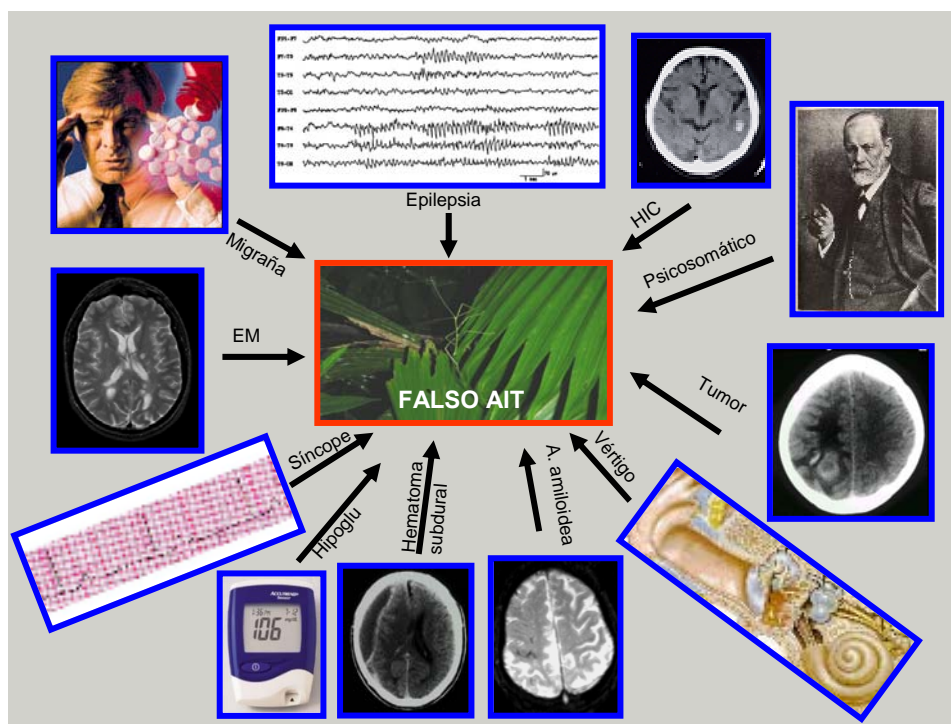


Figura 4. Diagnóstico diferencial del AIT.

2.5.2 Exploraciones complementarias

En los pacientes con un AIT se debe realizar de forma rutinaria un estudio de laboratorio para descartar situaciones metabólicas que potencialmente puedan simularlo como: la hipoglicemia, la hiponatremia, la trombocitosis,...

La práctica de un electrocardiograma es imprescindible para detectar la presencia de una arritmia cardíaca o de un infarto de miocardio reciente que sugiera una etiología cardioembólica o bien para descubrir signos de cardiopatía isquémica silente sobre la que actuar. Un estudio cardiológico más amplio con ecocardiograma transtorácico o transesofágico y Holter-ECG, sería aconsejable en casos más seleccionados en los que existiese una alta sospecha clínica de cardioembolismo o en los de etiología criptogenética (presencia de signos corticales en ausencia de aterosclerosis de gran vaso).

Un estudio de neuroimagen por TC y/o RM craneal no debe faltar en el protocolo de actuación en estos pacientes tanto para discriminar otros procesos simuladores de AIT como para orientar hacia el mecanismo fisiopatológico.

2.5.2.1 La TC craneal

La TC craneal, una prueba asequible hoy en día en todos los centros hospitalarios, permite descartar otras etiologías distintas a la isquémica tales como: tumores, abscesos y hematomas subdurales (entre el 1 y el 5% de los

casos) (Garcia-Monco et al, *Neurología* 2002; Weisberg, *South Med J* 1986). Además puede descubrir signos de patología cerebral isquémica que apoyarían esta etiología. Entre el 12% y el 35% de los pacientes con AIT tienen lesiones isquémicas que se identifican en la TC craneal (Bogousslavsky et al, *Neurology* 1985; Davalos et al, *J Neurol* 1988; Dennis et al, *J Neurol* 1990; Eliasziw et al, *Neurology* 1995; Koudstaal et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; Murros et al, *J Neurol* 1989; Perrone et al, *Eur Neurol* 1979; Van Swieten et al, *Ann Neurol* 1992). Existen estudios que demuestran un correlación entre la presencia de lesiones isquémicas en la TC y la aparición de nuevos ictus, infarto agudo de miocardio o muerte vascular durante el seguimiento a largo plazo (más de dos años). El primero, realizado sobre una cohorte de pacientes con AIT de Rochester, Minesota (Evans et al, *Stroke*. 1991), obtuvo un incremento del 70% en el riesgo de muerte a los dos años en los pacientes con infartos isquémicos en la TC. El segundo, el estudio holandés realizado sobre un total de 606 pacientes (Van Swieten et al, *Ann Neurol* 1992), demostró que la presencia de lesiones isquémicas era un predictor independiente a los 2,6 años de nuevos episodios vasculares. Esta asociación también se aprecia en el seguimiento precoz, dentro de los primeros 90 días, donde el riesgo de recurrencia es mayor. Y en el tercero, un estudio realizado en el Norte de California sobre 322 pacientes, la aparición de una nueva lesión isquémica en la TC craneal (presente en el 4% de ellos) se correlacionó con un mayor riesgo de sufrir un ictus isquémico (Douglas et al, *Stroke*. 2003).

La realización de una TC de forma precoz se incluye en las guías diagnósticas actuales del paciente con AIT (Culebras et al, *Stroke*. 1997; Feinberg et al, *Circulation* 1994).

2.5.2.2 La RM craneal: Secuencias de difusión

La RM craneal convencional y sobretodo las nuevas secuencias de difusión tienen claramente mayor sensibilidad que la TC para la detección de infartos cerebrales (Kidwell et al, *Stroke* 2003) y caracterizan mejor la etiología del proceso isquémico (Kidwell et al, *Stroke*. 1999). Las secuencias convencionales detectan lesiones isquémicas en cualquier localización del cerebro entre en un 77 y un 81% de los pacientes con un AIT (Awad et al, *Stroke* 1986; Fazekas et al, *Stroke* 1996; Salgado et al, *Ann Neurol* 1986; Saver et al, *Neurology* 2004). Sin embargo, resulta difícil discriminar cuales de las lesiones localizadas en la región neuroanatómica relacionada con la clínica son coetáneas del episodio y verdaderamente responsables del síndrome cerebrovascular agudo (Saver et al, *Neurology* 2004). Existen ciertas características que ayudan a discriminar temporalmente las lesiones isquémicas, como la captación de contraste, el efecto de masa o la densidad de la intensidad de la señal en las secuencias potenciadas en T2, pero su verdadero valor predictivo es incierto (Fazekas et al, *Stroke* 1996; Saver et al, *Neurology* 2004).

Son las secuencias de difusión (DF) las que han revolucionado el diagnóstico por imagen en el ictus isquémico. Tienen una gran sensibilidad para detectar el edema citotóxico, que cursa con restricción en el movimiento de las moléculas de agua, como consecuencia de la isquemia cerebral aguda.

La DF proporciona imágenes basadas en la valoración cuantitativa de la difusión protónica del agua en el cerebro. Las moléculas de agua libre están en continuo movimiento debido a la agitación térmica. Bajo este movimiento las moléculas de agua cambian su orientación y su posición aleatoriamente. Durante la isquemia el movimiento de protones de agua está disminuido por el paso de las moléculas de agua del espacio extracelular al espacio intracelular (edema citotóxico), donde sus desplazamientos están limitados. En la isquemia hay un fallo de las bombas iónicas transmembrana produciéndose un cambio en la permeabilidad de la membrana que condiciona una alteración en la homeostasis iónica permitiendo el paso de agua al interior de las células. El grado de restricción de la difusión de los protones de agua se cuantifica con el parámetro ADC (apparent diffusion coefficient). Los valores de ADC disminuyen de forma brusca tras el infarto cerebral y permanecen bajos durante 7-10 días (Warach et al, *Neurology* 1992).

Autor (año)	n	DF + %	Predictores independientes de lesión en difusión
(Rovira et al, <i>AJNR. Am J Neuroradiol.</i> 2002)	58	67	Duración síntomas
(Takayama et al, <i>No To Shinkei</i> 2000)	19	36.84	Duración síntomas
(Ay et al, <i>Cerebrovasc Dis</i> 2002)	57	47	Antecedente AIT Síntomas motores Mecanismo isquémico identificado
(Kidwell et al, <i>Stroke.</i> 1999)	67	48	Duración síntomas
(Inatomi et al, <i>Neurology</i> 2004)	129	44	Duración síntomas Alteración funciones corticales
(Crisostomo et al, <i>Stroke</i> 2003)	78	21	Duración $\geq 1h$ Déficits motores Afasia <small>Combinación de los tres= 100% especificidad</small>
(Engelster et al, <i>Stroke.</i> 1999)	40	35	Duración síntomas
(Kamal et al, <i>AJNR Am J Neuroradiol</i> 2002)	28	46,42	-
(Winbeck et al, <i>Stroke</i> 2004)	60	30	-
(Ay et al, <i>Ann Neurol</i> 2005)	87	41,3	-
(Inatomi et al, <i>Cerebrovasc Dis</i> 2005)	21	52,38	-
(Restrepo et al, <i>AJNR Am J Neuroradiol</i> 2004)	22	59,09	-
<i>Global</i>	<i>666</i>	42,49 IC95%: 38,73-46,24	

Tabla 6. Resumen artículos sobre DF y AIT.

Entre un 21% y un 67% de los pacientes que han sufrido un AIT tienen lesiones en DF por RM (Tabla 6) (Ay et al, *Cerebrovasc Dis* 2002; Crisostomo et al, *Stroke* 2003; Engelster et al, *Stroke.* 1999; Inatomi et al, *Neurology* 2004; Inatomi et al, *Cerebrovasc Dis* 2005; Kamal et al, *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; Kidwell et al, *Stroke.* 1999; Restrepo et al, *AJNR Am J*

Neuroradiol 2004; Rovira et al, *AJNR. Am J Neuroradiol.* 2002; Takayama et al, *No To Shinkei* 2000; Winbeck et al, *Stroke* 2004). A mayor duración de la clínica del paciente, parece existir mayor probabilidad de aparición de lesión (Crisostomo et al, *Stroke* 2003; Engelter et al, *Stroke.* 1999; Inatomi et al, *Neurology* 2004; Rovira et al, *AJNR. Am J Neuroradiol.* 2002). Además, si se combinan ciertos síntomas como déficits motores y afasia con la duración de la clínica mayor a una hora, la especificidad es del 100% (Crisostomo et al, *Stroke* 2003). No obstante no existe una relación matemática entre la duración de la clínica y la aparición de lesión. Existen pacientes con duración extensa, incluso entre 12 y 24 horas que no tienen alteraciones en la difusión, mientras que otros, con duración de la clínica menor de 5 minutos, sí la presentan (Crisostomo et al, *Stroke* 2003; Engelter et al, *Stroke.* 1999; Inatomi et al, *Neurology* 2004; Kidwell et al, *Stroke.* 1999).

No todos los pacientes con restricción de la movilidad de las moléculas de agua detectada por DF en la fase aguda del AIT mostrarán lesiones permanentes durante el seguimiento en la RM convencional. Durante el seguimiento sólo se observan lesiones en las secuencias potenciadas en T2 en la mitad de los pacientes con lesiones iniciales en DF (Kidwell et al, *Stroke.* 1999). Estudios con animales también demuestran la reversibilidad de las lesiones en difusión que está en íntima relación con el tiempo de oclusión arterial (Li et al, *Stroke.* 2000). Teniendo en cuenta estos datos, se pueden plantear tres situaciones en función de los hallazgos de neuroimagen que

reflejan los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en la isquemia cerebral (Saver et al, *Neurology* 2004). La primera es consecuencia de un periodo de isquemia focal breve y de baja intensidad. Se produce una alteración en la transmisión sináptica que conduce a la aparición de síntomas neurológicos transitorios sin causar edema citotóxico ni necrosis tisular. En esta situación tanto las secuencias de DF como el T2 retardado no mostrarán lesiones. Únicamente si se realizase un estudio de perfusión en el momento de la clínica se observarían alteraciones en el lecho vascular afectado. En la segunda situación, cuando el insulto es más grave se produce una alteración en el estado energético que conduce a la alteración en el gradiente iónico celular produciéndose un edema citotóxico que tiene traducción en DF. Si se produce una restauración precoz del flujo cerebral evitándose la necrosis del tejido afecto la imagen en T2 no llegará a mostrar lesiones durante el seguimiento. En la tercera situación, si la falta de flujo sanguíneo es lo suficientemente prolongado se producirá un insulto isquémico intenso que llevará a la pérdida de la integridad de la membrana celular con edema citotóxico asociado y lesión permanente del parénquima. La clínica será transitoria gracias a la neuroplasticidad, neuroreparación o al reclutamiento precoz de redes neuronales alternativas, pero existirá lesión tanto en la DF como en las secuencias de T2 (Figuras 5 y 6).

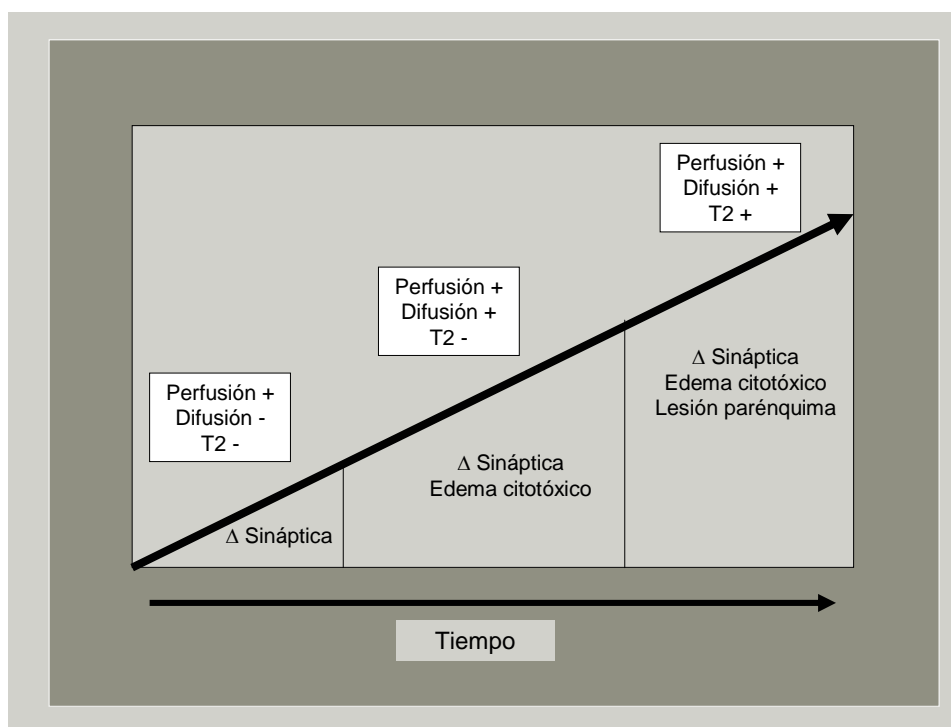


Figura 5. Alteraciones potenciales en las distintas secuencias de RM en los pacientes con AIT.

Recientemente Winbeck ha demostrado la utilidad de estas secuencias para pronosticar si un paciente con un síndrome cerebrovascular isquémico agudo tendrá una resolución espontánea de la clínica, es decir un AIT. Incluso dentro de las seis primeras horas de evolución de la clínica, los pacientes que sufrirán un déficit permanente, un infarto cerebral, tienen una mayor intensidad de señal en la DF. Este hallazgo puede ser de gran utilidad en el manejo de la fase aguda del ictus isquémico facilitando la selección del paciente que se beneficiará del tratamiento fibrinolítico y evitando una actitud pasiva con consecuencias devastadoras para el paciente (Winbeck et al, *Stroke* 2004).

Todavía queda por determinar el papel pronóstico de la anomalía en las secuencias de difusión en los pacientes con AIT. Tampoco se ha determinado la importancia de la distribución de estas lesiones. Probablemente la duración de la clínica tenga una importancia relativa, siendo el mecanismo responsable de la isquemia el que juegue el principal papel.

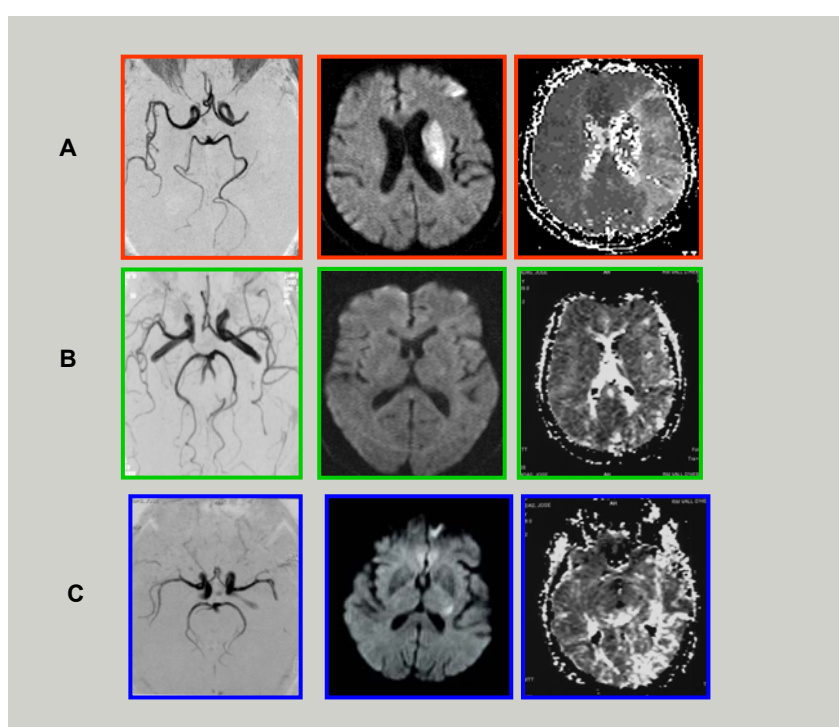


Figura 6. El caso A, ejemplifica un caso típico de paciente a quien se le ha realizado una RM craneal hiperaguda que muestra oclusión proximal de la arteria cerebral media izquierda asociada a lesión en difusión ubicada en territorio profundo de dicha arteria junto con defecto de perfusión en todo el territorio de la arteria cerebral media izquierda. El caso B, identifica a un individuo sin alteraciones angiográficas ni defectos en la difusión pero con defecto en la perfusión. El caso C, un individuo con defecto en perfusión y difusión. Ambos (caso B y C) corresponden a pacientes con AIT. El caso C sería el paciente AIT tipo o verdadero en que pese a haber sufrido un episodio de isquemia cerebral no tiene afectación del parénquima.

2.5.2.3 La ultrasonografía

La alta recurrencia de ictus isquémico en los pacientes con AIT y patología aterosclerótica de gran vaso, sobretodo durante el seguimiento a corto plazo, justifica el estudio vascular de forma precoz (Eliasziw et al, *CMAJ* 2004). Tanto el dúplex como la angio-resonancia constituyen una prueba segura con una alta sensibilidad (83-86%) (Bamford, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001) para la detección de estenosis crítica de la arteria carótida extracraneal. La angiografía, considerada como el "gold-standard", por su morbi-mortalidad (2%) se reserva a casos seleccionados en los que haya discordancia entre los resultados de las pruebas no invasivas (Back et al, *J Vasc Surg* 2000; Friese et al, *J Neurol* 2001; Johnston et al, *Neurology* 2001).

La aterosclerosis de gran vaso intracraneal se está convirtiendo en una causa de ictus cada vez más prevalente gracias a los adelantos técnicos. El DTC es un test ampliamente aprobado para la detección de estenosis intracraneales (Wijamn et al, *Cerebrovasc Dis* 2001). Se trata de una prueba rápida con alta sensibilidad (73-100%) y especificidad (89-99%) en manos expertas (Babikian et al, *J Neuroimaging* 1993; Baumgartner et al, *Stroke*. 1999; Demchuk et al, *J Neuroimaging* 2000; Rorick et al, *Stroke*. 1994). De igual modo al estudio extracraneal, la angio-resonancia constituye también una muy buena herramienta para el estudio de los vasos intracraneales. Según

las series su sensibilidad varía entre el 62 y el 100%; y la especificidad entre el 11 y el 96% (Korogi et al, *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; Oelerich et al, *Neuroradiology* 1998; Stock et al, *Radiology* 1995; Wentz et al, *Radiology* 1994). La angiografía también es la prueba de referencia a la que se recurre en los casos de discordancia entre el estudio sonográfico y de neuroimagen, cuando se emplea con finalidades terapéuticas como la implantación de stents o bien diagnósticas de causas inhabituales de ictus (Figuras 7 y 8).

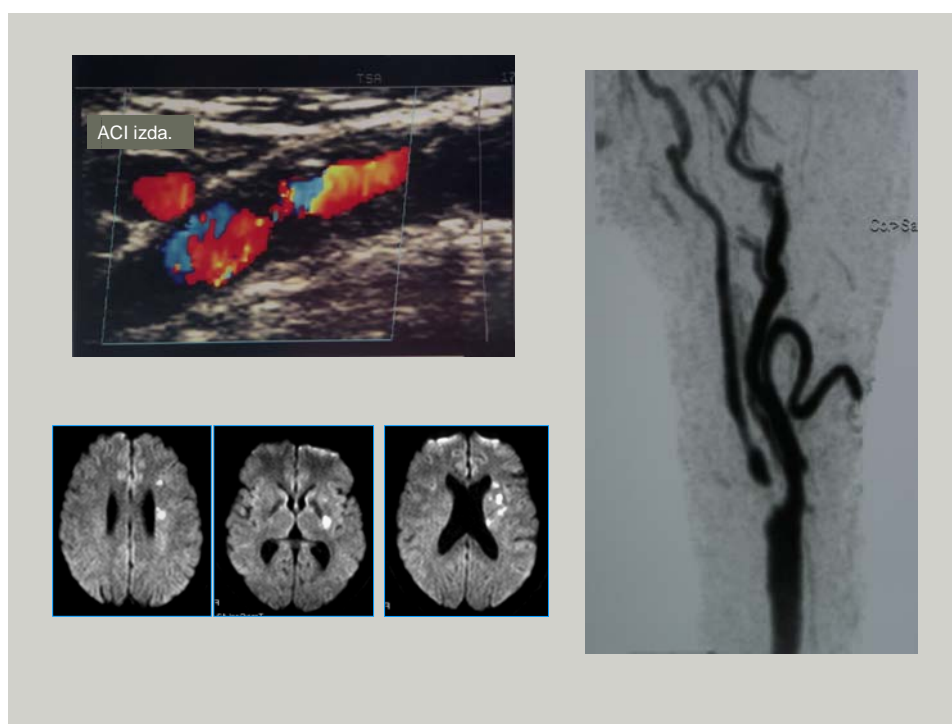


Figura 7. Paciente con afasia y hemiparesia derecha de 1,5 h de duración asociado a estenosis de la arteria carótida interna izquierda detectada por estudio ultrasonográfico y confirmada por angiRM. La secuencia de difusión muestra lesiones múltiples en territorio frontera entre ramas profundas y superficiales de la arteria cerebral media izquierda.

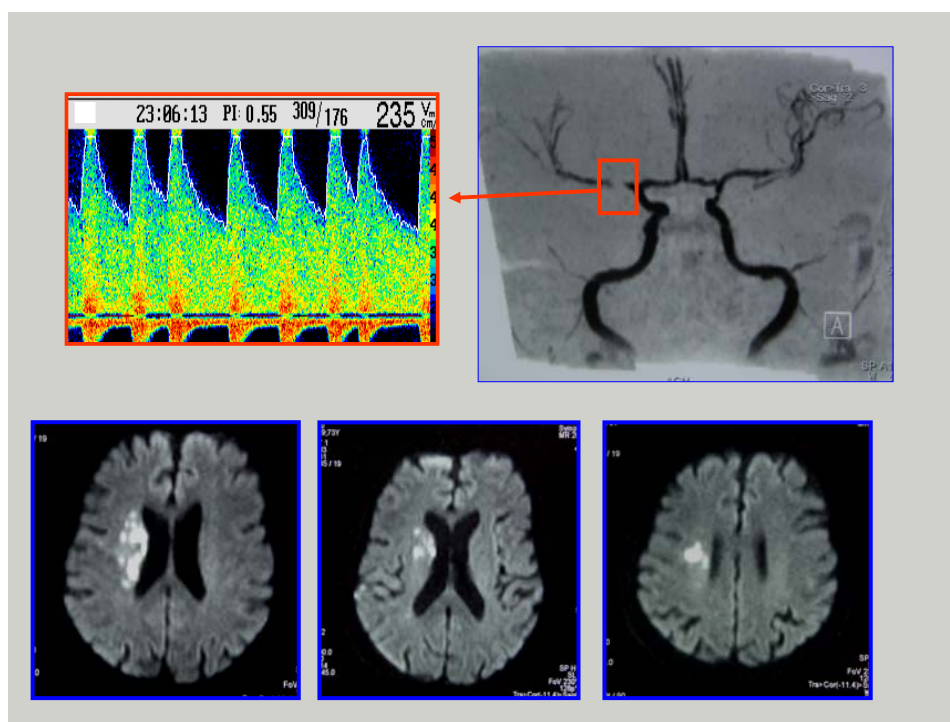


Figura 8. Paciente con AIT in crescendo secundario a estenosis grave de la arteria cerebral media derecha.

En la fase aguda del ictus el estudio ultrasonográfico precoz tiene un impacto favorable en la fiabilidad diagnóstica. Su aplicación puede llegar a producir un cambio en el diagnóstico clínico inicial en el 13% de los casos. Por otro lado a parte de ayudar a seleccionar los pacientes candidatos a terapia fibrinolítica, monitoriza la eficacia del mismo (Chernyshev et al, *Stroke* 2005; Molina et al, *Neurología* 2005).

2.6 Actitud terapéutica ante un paciente con AIT

Aunque no existe ningún estudio de prevención secundaria exclusivo para enfermos con AIT, la mayoría de ellos los incluyen.

- Antiagregación

La aspirina reduce el riesgo de recurrencia de ictus y de episodios vasculares en un 22% a largo plazo (Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients, *BMJ* 2002). Sin embargo su beneficio en la fase aguda del ictus es menor por el riesgo de hemorragia (Chen et al, *Stroke*. 2000). La dosis óptima todavía está por establecer. Un amplio rango de dosis, entre 75mg y 1300mg, ha demostrado efectividad siendo las complicaciones hemorrágicas menores a menor dosis. El clopidogrel tiene mayor efectividad que la aspirina (reducción relativa del 8% en el riesgo de episodios vasculares graves) con menor riesgo de hemorragias (CAPRIE Steering Committee, *Lancet* 1996). La ticlopidina, que como el clopidogrel tienen su efecto antiagregante por la vía del adenosin difosfonato (ADP), también tiene mejores resultados que la aspirina pero con más efectos secundarios en forma de diarrea y sobretodo neutropenia, por lo que no se recomienda su uso (Hass et al, *N Engl J Med* 1989). El trifusal no ha demostrado

mejores resultados que la aspirina aunque sí un menor riesgo de hemorragias (Matias-Guiu et al, *Stroke* 2003). La asociación de aspirina y dipyridamol parece ser más efectiva que el tratamiento con aspirina sola (Diener et al, *J Neurol Sci* 1996). Recientemente se han publicado los resultados del estudio MATCH que valora el beneficio de la asociación de aspirina y clopidogrel. A diferencia de estudios previos en coronariopatía, la combinación no mejoró los resultados obtenidos mediante el tratamiento aislado con clopidogrel (Diener et al, *Lancet* 2004; Hankey et al, *Neurology* 2005).

- Anticoagulación

En los casos de ACXFA, como ejemplo de etiología cardioembólica más frecuente, el tratamiento con anticoagulantes supera claramente la efectividad de la prevención secundaria con antiagregantes. El uso de warfarina correctamente ajustado como prevención primaria reduce en un 62% el riesgo de ictus con una reducción del riesgo absoluto por año del 2,7%. Su papel en prevención secundaria también está demostrado. La disminución del riesgo relativo en el estudio europeo fue del 62% con una reducción del riesgo absoluto del 8,4% por año. En cambio la aspirina sólo reduce el riesgo relativo en un 22% y el absoluto en un 1,5% (Donnan et al, *Lancet Neurol* 2004). Un metaanálisis reciente no encuentra suficiente evidencia para recomendar la anticoagulación en los

pacientes con AIT de etiología no cardioembólica. (Algra et al, *Stroke*. 2003)

- Tratamiento de repermeabilización vascular carotídea

La endarterectomía es beneficiosa en los pacientes con estenosis grave de la arteria carótida interna sintomática (Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, *N Engl J Med*. 1991; MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, *Lancet* 1991). Acorde con la alta recurrencia a corto plazo la intervención no debería demorarse (Eliasziw et al, *CMAJ* 2004), más aún teniendo en cuenta que el riesgo de hemorragia intracraneal en un paciente con AIT es muchísimo menor que en un paciente con un infarto cerebral extenso (Johnston, *N Engl J Med*. 2002). Un estudio sobre 5893 pacientes, incluidos en el European Carotid Surgery Trial (ECST) y en el NASCET, demuestra que el beneficio de la endarterectomía no sólo depende del grado de estenosis sino de la demora en su aplicación. De forma ideal el procedimiento debería realizarse dentro de los primeros 15 días tras el episodio índice (Rothwell et al, *Lancet* 2004). La angioplastia con colocación de endoprótesis metálica (stent) no parece tener resultados inferiores a los de la endarterectomía (Yadav et al, *N Engl J Med* 2004).

Suele reservarse para aquellos pacientes en que esté contraindicada la endartectomía (Goldstein, *Stroke* 2003).

2.6.1 El papel de los antihipertensivos

Existen tres estudios recientes en pacientes con patología vascular previa (The perindopril protection against recurrent stroke study, *Lancet* 2001; Yusuf et al, *N Engl J Med.* 2000) y sin ella (Dahlof et al, *Lancet* 2002) que demuestran la efectividad de la modulación del eje renina-angiotensina-aldosterona como prevención de ictus incluso independientemente de la reducción de las cifras tensionales (Sokol et al, *Lancet* 2004) (Tabla 7). El estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) (Yusuf et al, *N Engl J Med.* 2000) que evalúa el efecto de ramipril junto con vitamina E versus placebo sobre un total de 9297 pacientes con cardiopatía isquémica, ictus isquémico, enfermedad vascular periférica o más de un factor de riesgo vascular, demuestra una reducción del riesgo relativo de padecer un ictus del 32% y del 22% para la aparición de cualquier episodio vascular. En el subgrupo de pacientes con infarto cerebral o AIT la administración del IECA, independientemente del antecedente de HTA, también resulta beneficiosa reduciendo el riesgo relativo en un 25%. El estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study) (Dahlof et al, *Lancet* 2002) de prevención primaria en pacientes hipertensos con Losartan demuestra una disminución del riesgo relativo de ictus del 25%. Finalmente

el estudio realizado únicamente con una población de ictus isquémico, el estudio PROGRESS (The perindopril protection against recurrent stroke study, *Lancet* 2001) también demuestra una reducción del riesgo relativo de nuevos episodios de isquemia cerebral en un 28%. Este estudio testa la eficacia de un IECA, el perindopril, asociado a un diurético tiazida-like, indapamida. En este caso la reducción en la incidencia de ictus se correlacionó con la disminución de las cifras tensionales independientemente del antecedente de HTA. Un subanálisis ha desvelado la capacidad de este fármaco para mejorar la circulación cerebral gracias al incremento de la reserva cerebral de perfusión demostrado mediante tomografía para emisión de positrones (Hatazawa et al, *Stroke* 2004).

Extrapolando estos datos, la inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona parece resultar beneficiosa en los pacientes con AIT independientemente del antecedente de HTA.

	HOPE (Yusuf et al, <i>N Engl J Med.</i> 2000)	LIFE (Dahlof et al, <i>Lancet</i> 2002)	PROGRESS (<i>Lancet</i> 2001)
N	9297	9193	6105
Características población a estudio	H ^a enfermedad vascular, ictus, arteriopatía periférica, DM+ otro FR	HTA, HVI por ECG	Antecedente ictus
Fármaco	Ramipril 10 mg	Losartan 50 mg vs atenolol 50mg	Perindopril 4 mg ± indapamida vs placebo
Cualquier episodio vascular	RRR 22% RRA 3,8% NPPT 26	RRR 13% RRA 2% NPPT 50	RRR 28% RRA 4% NPPT 25
Ictus	RRR 32% RRA 1,5% NPPT 67	RRR 25% RRA 1,7% NPPT 59	-

RRR=Reducción del riesgo relativo. RRA= Reducción del riesgo absoluto. NPPT= N° pacientes necesarios para tratar. HVI= Hipertrofia ventricular izquierda. FR= Factor de riesgo vascular

Tabla 7. Resumen estudios tratamiento antihipertensivo para prevención de ictus

2.6.2 El control de los lípidos como prevención secundaria

De igual manera a lo que ocurre en los pacientes con enfermedad vascular o infarto cerebral, los pacientes que han sufrido un AIT se beneficiarán del control ajustado de los niveles de colesterol. Las estatinas reducen el riesgo relativo de episodios vasculares en pacientes con enfermedad coronaria en un 29% incluso en ausencia de dislipemia, por lo que se postula que este tipo de agentes pueden tener efectos pleiotrópicos (Byington et al, *Circulation* 2001; Hebert et al, *JAMA* 1997). El objetivo en estos pacientes es mantener cifras de LDL <100 mg/dL, sobretudo si existe el antecedente de cardiopatía isquémica o la presencia de una estenosis carotídea sintomática

(Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program, *JAMA* 2001; Goldstein et al, *Circulation* 2001; Gorelick et al, *JAMA* 1999).

2.6.3 Recomendaciones actuales

La AHA (American Heart Association) recomienda modificar los factores de riesgo vascular. Así si el paciente que ha sufrido un AIT es diabético, deberá mantener sus cifras de tensión arterial por debajo de 130/85 mmHg. Respecto a los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) siguiendo los estudios de prevención secundaria en cardiopatía isquémica, deberá iniciarse tratamiento farmacológico si éstos están por encima de 100mg/dl. Respecto a la glucemia, ésta no deberá exceder los 126mg/dL. También cree imprescindible la abstinencia del hábito tabáquico, iniciar el tratamiento de la cardiopatía isquémica si se detecta, abstenerse del abuso de alcohol y mantener una actividad física regular como mínimo 30-60 minutos de tres a cuatro veces a la semana (Albers, *Neurology* 2004; Albers et al, *Stroke*. 1999).

Los pacientes con un AIT de causa no cardioembólica deberán iniciar tratamiento de prevención secundaria con antiagregantes. Su primera opción es la aspirina. El tratamiento anticoagulante es el ideal para los pacientes con etiología cardioembólica, siendo el objetivo mantener un INR (international normalized ratio) de 2.5. La AHA cree indicado la realización de una

endarterectomía a todo paciente en el que se haya detectado una estenosis grave carotídea (>70%).

La ACCP (American College of Chest Physicians) publicó en 2001 unas nuevas recomendaciones terapéuticas muy similares a las de la AHA. Considera tanto la aspirina, como la combinación de aspirina con dipiridamol (25mg+200mg) o el clopidogrel como primera opción en el inicio del tratamiento antiagregante. La Ticlopidina no se recomienda por sus efectos secundarios. Recomienda el tratamiento con aspirina antes y después de la endarterectomía carotídea (Albers et al, *Chest* 2001).

Respecto a la enfermedad de vaso grande intracraneal, existía una dicotomía entre los defensores del tratamiento anticoagulante (The warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease, *Stroke* 1998; Chimowitz et al, *Neurology* 1995; Millikan et al, *Trans Am Neurol Assoc* 1955; Thijs et al, *Neurology* 2000) y los del tratamiento antiagregante, que parece haberse decantado hacia los segundos tras la publicación en marzo de 2005 de un estudio sobre un total de 569 pacientes con estenosis intracraneales sintomáticas, que aboga por el tratamiento antiagregante con aspirina en detrimento del tratamiento anticoagulante por sus efectos adversos (hemorrágicos) (Chimowitz et al, *N Engl J Med* 2005; Koroshetz, *N Engl J Med* 2005; Mohr et al, *N Engl J Med* 2001).

2.6.4 Actitud terapéutica en los pacientes con cifras elevadas de PCR

La American Heart Association desde 2003 (Pearson et al, *Circulation* 2003) recomienda la medición de la PCR de alta sensibilidad para la detección del riesgo coronario en los pacientes sin enfermedad vascular conocida y en los individuos con riesgo intermedio. De esta manera divide a los pacientes en tres grupos: los de bajo riesgo si $< 1,0$ mg/L, los de riesgo moderado entre $1,0$ mg/L y $3,0$ mg/L y los de riesgo elevado si $> 3,0$ mg/L. Recientemente Ridker y Cook han demostrado la utilidad de los valores extremos de PCR ($<0,5$ mg/L y >10 mg/L) en el pronóstico del riesgo vascular. Éste incrementa de forma lineal desde los valores más bajos hasta el extremo más alto, incluso ajustándolo por los factores de riesgo clásicos del estudio Framingham (Ridker et al, *Circulation* 2004a). Hasta la fecha existían dudas de la utilidad de los valores extremos demasiado elevados (>10 mg/L) - pues podían representar una inflamación no específica sin valor predictivo positivo- y de los valores demasiado bajos ($<0,5$ mg/L) si coexistían con factores de riesgo vascular clásicos en un mismo paciente.

Existen diversos ensayos terapéuticos que evalúan la efectividad clínica del fármaco de forma paralela a su acción sobre los niveles de PCR (Elgharib et al, *Postgrad Med* 2003).

- Tratamiento con estatinas

Un ensayo con pravastatina demostró la reducción de los niveles de PCR a las 12 y 24 semanas independientemente de los niveles de LDL,

lo que sugiere un efecto antiinflamatorio de esta estatina (Albert et al, *JAMA* 2001). La lovastatina también ha demostrado su capacidad para reducir los niveles de PCR hasta un 14.8% de forma paralela a la reducción de los episodios coronarios durante un seguimiento de cinco años en un estudio de prevención primaria (Ridker et al, *N Engl J Med*. 2001). La monitorización del efecto beneficioso del tratamiento con estatinas debería realizarse no sólo con los niveles séricos de LDL, sino también con los de PCR (Ridker et al, *N Engl J Med* 2005).

- Tratamiento con antiagregantes

Ridker y colaboradores fueron los primeros en demostrar el efecto de la aspirina en la reducción del riesgo de desarrollar enfermedad vascular isquémica en pacientes aparentemente sanos que tenían niveles elevados de PCR (Ridker et al, *N Engl J Med*. 1997). Estos datos han sido corroborados posteriormente en prevención secundaria. Ikonomidis y colaboradores han documentado la reducción de PCR y otras citocinas proaterogénicas como la IL-6 y el factor estimulante de colonias de macrófagos en pacientes con antecedentes de enfermedad vascular mediante la administración de aspirina (Ikonomidis et al, *Circulation* 1999). Finalmente, Kennon y colaboradores han demostrado la disminución de los niveles plasmáticos de PCR en pacientes hospitalizados con un síndrome coronario agudo (Kennon et al, *J Am Coll Cardiol* 2001). El tratamiento con Tirofiban, un inhibidor

de la glicoproteína IIb/IIIa, tiene unos efectos similares a los de la aspirina sobre la PCR en pacientes con infarto de miocardio sin elevación del ST (Ercan et al, *Am Heart J.* 2004).

- Tratamiento con inhibidores del enzima conversor de la angiotensina

Existe un único estudio sobre un total de 507 pacientes con ictus isquémico agudo que demuestra que el efecto beneficioso de los IECAS es paralelo a la disminución de la respuesta inflamatoria medida a través de los niveles plasmáticos de PCR (Di Napoli et al, *Stroke.* 2003).

- Cambio estilo de vida

En ausencia de un proceso inflamatorio agudo la concentración de PCR es estable. Su nivel incrementa con la edad (Mendall et al, *BMJ* 1996), el sexo (Pankow et al, *Atherosclerosis* 2001), el tabaco (Koenig et al, *Circulation* 1999) y el índice de masa corporal (Mendall et al, *Bmj* 1996). Por consiguiente la abstención del hábito tabáquico y el ejercicio frecuente son beneficiosos para disminuir los niveles de PCR.

3 OBJETIVOS

Los objetivos principales de la presente tesis son:

- 1.** Determinar el riesgo de recurrencia de isquemia cerebral y de desarrollar nuevos episodios vasculares en una población de pacientes con AIT atendidos en el servicio de urgencias de un hospital terciario.
- 2.** Determinar el valor pronóstico de la presencia de lesiones en DF por RM, realizada dentro de los primeros siete días tras el inicio de los síntomas en pacientes que han sufrido un AIT.
- 3.** Valorar la utilidad de la realización de un estudio ultrasonográfico precoz (<24h) en el pronóstico a corto plazo de los pacientes con un AIT.
- 4.** Estudiar la relación existente entre la concentración sérica de PCR de alta sensibilidad, determinada en las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas en pacientes con AIT atendidos en urgencias y el riesgo de recurrencia de isquemia cerebral y/o de cualquier nuevo episodio vascular.

4 METODOLOGÍA

4.1 Selección de pacientes

En los tres trabajos se han estudiado pacientes con un AIT atendidos en el servicio de urgencias de nuestro centro. En el primero de ellos se valoró la presencia de lesiones en las secuencias de difusión de la RM realizada dentro de los primeros siete días tras el inicio de los síntomas, en el segundo se valoró la utilidad de la realización de un estudio ultrasonográfico dentro de las primeras 24 horas de iniciada la clínica en el pronóstico precoz de estos pacientes y en el tercero se determinó la concentración sérica de PCR de alta sensibilidad dentro de las primeras 24 horas. A continuación se exponen los criterios de inclusión y exclusión comunes en los tres trabajos.

4.1.1 Criterios de inclusión

1. Diagnóstico de AIT en el servicio de urgencias siguiendo el criterio del Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (Arboix et al, *Neurología* 2002).
2. Realización de una prueba de neuroimagen dentro de las primeras 24 horas del inicio de la clínica.
3. Ausencia de todos los criterios de exclusión.

4.1.2 Criterios de exclusión.

1. Edad inferior a 18 años.

2. Exclusión de otras causas que cursan con un déficit cerebral transitorio de menos de 24 horas y que simulan un verdadero AIT.

4.2 Proceso diagnóstico

Para asegurar un correcto diagnóstico y una aproximación sobre la etiología del proceso, los pacientes fueron sometidos a las siguientes exploraciones:

- Historia clínica.
- Exploración física.
- Analítica general incluyendo hemograma y bioquímica.
- Electrocardiograma.
- Radiografía de tórax.
- Estudio del parénquima cerebral mediante TC craneal durante las primeras 24 horas del inicio de los síntomas.
- Exploración Doppler de troncos supraóxicos y Doppler transcraneal realizado durante las primeras 24 horas desde la llegada a urgencias.
- Estudio para descartar la existencia de una cardiopatía embolígena en función de los casos mediante ecocardiografía transtorácica y/o transesofágica, ECG-Holter, y estudio de detección de shunt derecha-izquierda por DTC.

4.3 Muestra estudiada

En el primer trabajo en el que se valora el papel de las secuencias de difusión y la duración del episodio en el pronóstico de los pacientes con AIT, estudiamos 83 pacientes consecutivos a los que se les pudo realizar una RM craneal dentro de los primeros siete días tras el inicio de la clínica. Previamente se excluyeron cuatro pacientes por las siguientes causas: epilepsia (dos casos), tumor cerebral (un caso) y mielopatía cervical (un caso).

En el segundo trabajo, se estudiaron de forma prospectiva 327 pacientes consecutivos, atendidos por el Neurólogo de Guardia en el servicio de urgencias de nuestro centro, que sufrieron déficits neurológicos transitorios de duración menor a 24 horas. Se rechazaron 16 pacientes con déficits de etiología diferente a la isquemia cerebral: hipoglucemia (4 casos), tumores craneales (4 casos), crisis comiciales (4 casos), angiopatía amiloidea (2 casos) y hematoma subdural (2 casos). Finalmente se incluyeron en el estudio 311 pacientes.

En el tercer trabajo, de un total de 142 pacientes consecutivos a los que se les pudo determinar la concentración sérica de PCR de alta sensibilidad dentro de las primeras 24 horas de iniciada la clínica, ocho fueron excluidos.

Metodología

Tres casos por epilepsia, dos por tumor cerebral, uno por mielopatía cervical y otros dos por hipoglucemia. Se incluyeron 135 pacientes en el estudio.

4.4 Variables clínicas y radiológicas

En los trabajos se analizaron las mismas variables clínicas que se definen de forma apropiada en el apartado *Patients and Methods* de las tres publicaciones. En el primer trabajo se valoró la presencia o no de lesiones crónicas y agudas en las secuencias de la RM craneal, mientras que en el segundo y tercero la presencia de lesiones isquémicas en la TC realizada. Las principales variables se exponen a continuación:

- Edad, sexo y factores de riesgo vascular.
- Etiología del AIT según la clasificación TOAST (Adams et al, *Stroke*. 1993).
- Territorio vascular responsable de la clínica.
- Presencia de lesiones isquémicas crónicas en la RM en el primer trabajo y en la TC en el segundo.
- Evidencia de lesiones en las secuencias de difusión en el primer trabajo.
- Presencia de estenosis extra o intracraneales.
- Presencia de alteraciones en el ECG definidos como bloqueo aurículo ventricular, signos de hipertrofia ventricular izquierda, onda Q de necrosis y evidencia de ACxFA.

- Duración de la clínica. Se clasificaron los pacientes en dos grupos teniendo en cuenta si la duración de los síntomas fue mayor o menor a una hora.
- Repetición del AIT dentro de la primera semana.

4.5 Protocolo de RM

En el primer trabajo se siguió el protocolo de RM cuya descripción detallada puede encontrarse en el apartado *MRI protocol* (figura 9) . Los pacientes se clasificaron en función de la presencia o no de alteraciones en las secuencias de difusión y de la presencia o no de lesiones isquémicas crónicas en las imágenes en T2.

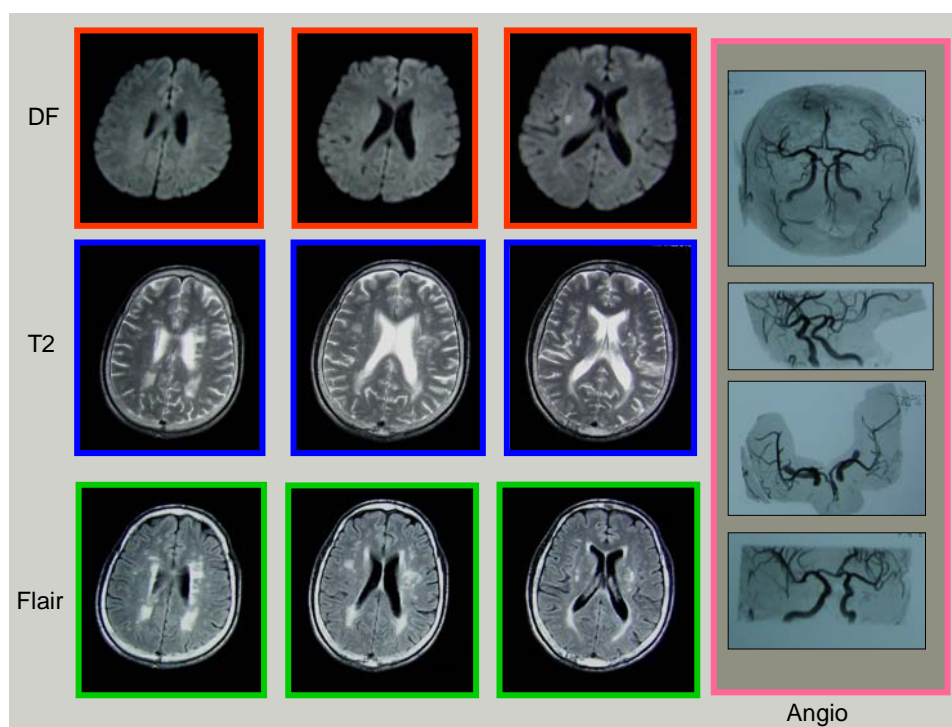


Figura 9. Se muestran las secuencias de RM craneal realizadas a un paciente de 49 años hipertenso y dislipémico que sufrió un episodio de hemiparesia faciobraquiocrural izquierda y trastorno sensitivo ipsilateral de tres horas de duración. Las secuencias flair y T2 muestran múltiples lesiones focales hiperintensas en la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales. En DF se observa una imagen hiperintensa localizada en núcleo lenticular derecho compatible con una lesión isquémica subaguda. No se aprecian alteraciones significativas en el estudio angiográfico intracraneal.

4.6 Estudio ultrasonográfico

El protocolo de estudio ultrasonográfico (figura 10), consistente en Doppler transcraneal y de troncos supraaórticos realizados dentro de las primeras 24 horas tras el inicio de la clínica, está expuesto en los tres trabajos en el apartado *Patients and methods*. Ante la presencia de estenosis graves sintomáticas, tanto extracraneales como intracraneales en ausencia de una fuente cardioembólica conocida los pacientes se clasificaron dentro de la categoría etiológica de aterotrombosis de gran vaso.

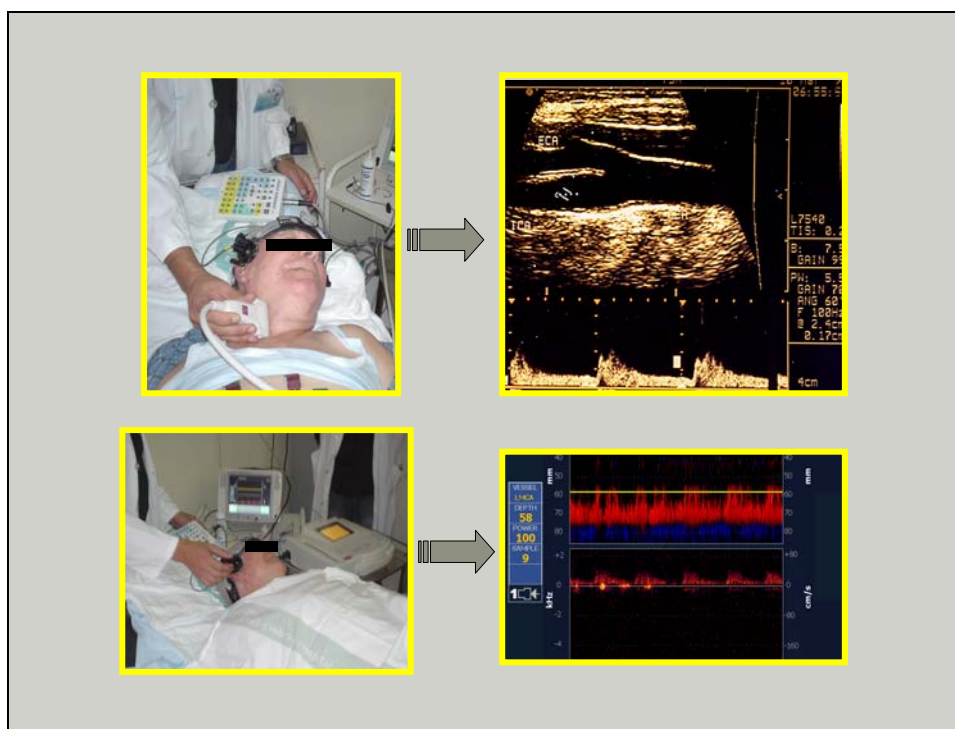


Figura 10. Esquema del protocolo ultrasonográfico.

4.7 Determinación de la concentración sérica de PCR de alta sensibilidad

En el segundo trabajo las muestras fueron obtenidas durante su estancia en urgencias dentro de las primeras 24 horas del inicio de los síntomas. Para la determinación de la concentración sérica de PCR de alta sensibilidad se siguió el siguiente protocolo:

- Extracción de sangre de una vena antero cubital en ayunas que se dejó reposar a temperatura ambiente durante unos 15 minutos.
- Centrifugación a 3500 rpm a 4°C durante 15 minutos.
- Pipeteado del suero en alícuotas. Etiquetado mediante códigos que aseguran un posterior análisis ciego de las muestras.
- Almacenamiento en un congelador a -80° hasta su análisis posterior.
- Determinación de la concentración de PCR de alta sensibilidad empleando un analizador por nefelometría Boehringer. La concentración se expresa en mg/L.

4.8 Seguimiento clínico

Se analizan los mismos episodios clínicos durante el seguimiento que se consideran como objetivos principales en los tres trabajos:

- Nuevo ictus isquémico: infarto cerebral en cualquier momento del seguimiento o AIT posterior a los siete primeros días tras el episodio índice.
- Cualquier episodio vascular definido como nuevo ictus isquémico, episodio de cardiopatía isquémica, aparición de clínica compatible con arteriopatía periférica no conocida previamente o muerte de origen vascular.

4.9 Esquema del protocolo de estudio de los tres trabajos

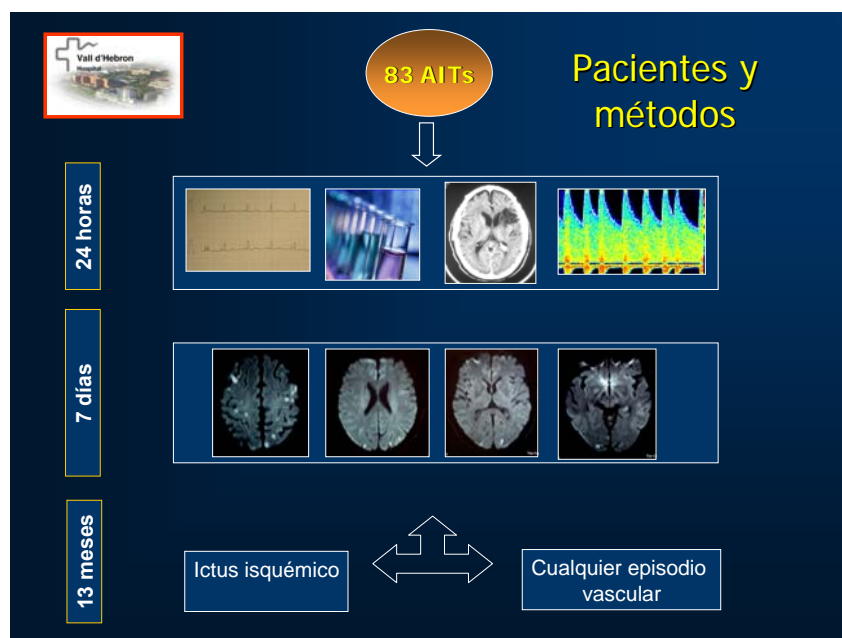


Figura 11. Protocolo de estudio del primer trabajo - *Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions* -



Figura 12. Protocolo de estudio del segundo trabajo - *Utilidad de la realización de un estudio ultrasonográfico precoz en el pronóstico a corto plazo de los pacientes con un ataque isquémico transitorio.* -

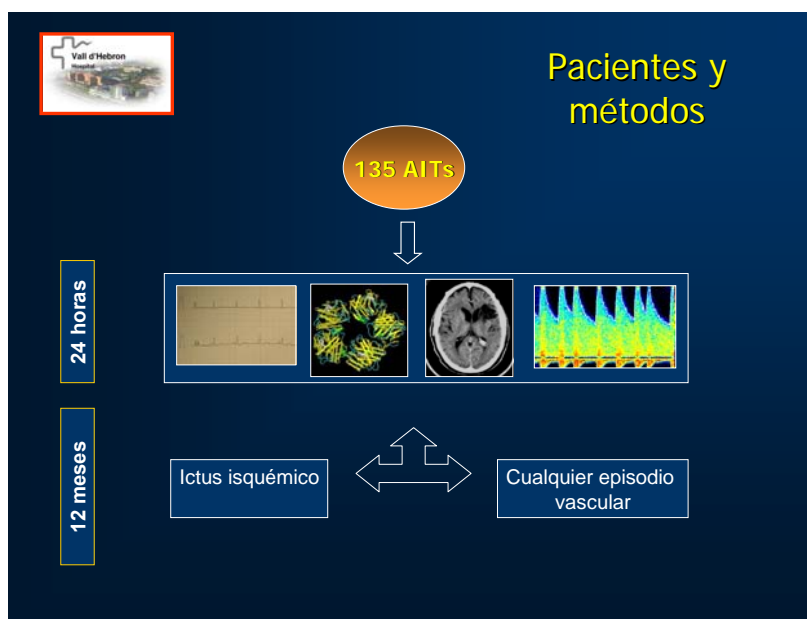


Figura 13. Protocolo estudio del tercer trabajo – *C-Reactive protein predicts further ischemic events in transient ischemic attacks patients.* -

5 COPIA DE LAS PUBLICACIONES

5.1 Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions.

***Stroke.* 2004; 35:2313-2319.**

Higher Risk of Further Vascular Events Among Transient Ischemic Attack Patients With Diffusion-Weighted Imaging Acute Ischemic Lesions

Francisco Purroy, MD; Joan Montaner, MD, PhD; Álex Rovira, MD; Pilar Delgado, MD; Manuel Quintana; José Álvarez-Sabín, MD, PhD

Background and Purpose—Recently, a new definition of transient ischemic attack (TIA) has been proposed based on the duration of symptoms and diffusion-weighted imaging (DWI) findings. We investigate the value of temporal and neuroimaging data on the prognoses of TIA patients.

Methods—Clinical data, symptom duration, DWI, and ultrasonographic findings were collected in 83 consecutive classical TIA patients attended in the emergency department. Stroke recurrence, myocardial infarction, or any vascular event was recorded at follow-up (mean of 389 days).

Results—A total of 27 (32.5%) patients revealed focal abnormalities on DWI, whereas 37(44.6%) had symptoms lasting >1 hour. Large-artery disease was detected in 37 (44.6%) patients. Twenty (24.1%) patients experienced an endpoint: 2 (2.4%) myocardial infarctions, 16 (19.3%) cerebral ischemic events, and 2 cases (2.4%) of peripheral arterial disease. Cox proportional hazards multivariate analyses identified the association of symptoms >1 hour with DWI abnormalities as independent predictors of further cerebral ischemic events or any vascular event (hazard ratio [HR], 5.02; CI, 1.37 to 18.30; $P=0.015$; and HR, 3.77; CI, 1.09 to 13.00; $P=0.029$). Large-artery occlusive disease also remained an independent predictor of both endpoints (HR, 4.22; CI, 1.17 to 15.22; $P=0.028$; and HR, 3.60; CI, 1.14 to 11.39; $P=0.0293$).

Conclusions—TIA patients with DWI abnormalities associated with duration of symptoms >1 hour and those with large-artery occlusive disease have a higher risk of further vascular events. Routine use of DWI and Doppler ultrasonographic examinations will be useful for identifying TIA patients at high risk to plan aggressive prevention therapies. (*Stroke*. 2004;35:2313-2319.)

Key Words: cerebral ischemia, transient ■ magnetic resonance imaging, diffusion-weighted ■ outcome ■ ultrasonography, Doppler

Transient ischemic attacks (TIA) are defined classically as reversible episodes of neurologic deficits of vascular origin that resolve completely within 24 hours.^{1,2} This long-standing definition has been based on the assumption that TIA are associated with a complete resolution of brain ischemia occurring rapidly enough to cause only transient symptoms and no permanent brain injury. After a first TIA, 10.5% of patients have a stroke within the next 90 days, and for 50% of these, the stroke occurs within the first 24 to 48 hours after the event.³ Consequently, TIA must be considered a medical emergency.

However, only a small number of clinical factors have been found to be weakly associated with an increased risk of stroke after TIA: advanced age, diabetes mellitus, symptoms lasting >10 minutes, weakness, and impaired speech.^{3,4} Recently, a new definition of a TIA has been proposed, based on the

duration of symptoms and imaging data.⁴ Most TIA are resolved within 60 minutes, and the likelihood that symptoms will be completely resolved is <15% if symptoms last for >1 hour.⁴ New magnetic resonance imaging (MRI) techniques like diffusion-weighted imaging (DWI), which are very sensitive for determining brain ischemia, facilitate the correct diagnosis. Aggregate DWI data from studies performed in the past few years have clearly demonstrated that almost half of all patients with clinical TIA syndrome have a DWI abnormality (range, 35% to 67%), with the probability of DWI positivity increasing with the duration of the symptoms.^{1,5-12} Taking these data into account, TIA may be defined as a brief episode of neurologic dysfunction caused by focal brain or retinal ischemia, with clinical symptoms typically lasting <1 hour, and without neuroimaging evidence of acute infarction.⁴

Received May 24, 2004; final revision received July 7, 2004; accepted July 14, 2004.

From the Neurovascular Unit, Department of Neurology (F.P., J.M., P.D., M.Q., J.A.-S.), and the Magnetic Resonance Unit, Department of Radiology (A.R.), Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain.

Correspondence to Dr Francisco Purroy García, Neurovascular Unit, Department of Neurology, Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. E-mail 34271fpg@comb.es

© 2004 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://www.strokeaha.org>

DOI: 10.1161/01.STR.0000141703.21173.91

TABLE 1. Descriptive Analyses of TIA Patients

Past history	
Previous stroke	15 (18.1)
Coronary disease	13 (25.3)
Cardiac insufficiency	1 (1.2)
Peripheral arterial disease	7 (8.4)
Atrial fibrillation	9 (10.8)
Valvular heart disease	3 (3.6)
Risk factor of vascular disease	
Hypertension	45 (54.2)
Alcohol	1 (1.2)
Diabetes mellitus	21 (25.3)
Smoking	19 (22.9)
Hypercholesterolemia	27 (32.5)
Cause	
Large-artery atherosclerosis	30 (36.1)
Small-vessel atherosclerosis	5 (6.0)
Cardioembolic	15 (18.1)
Undetermined etiology	33 (39.8)
ECG abnormalities	
Atrioventricular block	1 (1.2)
Left ventricular hypertrophy	6 (7.2)
Q wave	6 (7.2)
Atrial fibrillation	6 (7.2)
T wave	5 (6.0)
Discharge treatment	
Anti-aggregation	60 (72.3)
Anticoagulation	24 (28.8)
Carotid endarterectomy	5 (6.0)
Statins	26 (31.3)
Antihypertensive drugs	20 (24.1)
Follow-up endpoint	
Any vascular event	20 (24.1)
Heart ischemic disease	2 (2.4)
Cerebral ischemic event	16 (19.3)
Vascular death	2 (2.4)

Percentages are shown in parentheses as appropriate.
ECG indicates electrocardiogram.

In this study we aimed to determine whether there were differences in the risk of further ischemic events among patients with TIA by taking into account temporal and neuroimaging data, together with ultrasonographic findings.

Patients and Methods

Patient Selection

We targeted TIA patients who were attended to within 24 hours by the neurologist in the emergency room. In this study, we have prospectively included 87 classical TIA patients who received an MRI as part of the study protocol within 7 days of the onset of symptoms. Four patients were excluded for the following reasons: epilepsy, 2 cases; cerebral tumor, 1 case, and cervical myelopathy, 1 case. Examinations during admission included medical history; physical examination; routine blood biochemistry; electrocardio-

gram (ECG), chest x-ray; transthoracic echocardiography and Holter ECG when indicated; cervical carotid ultrasound and transcranial Doppler ultrasonography; and computed tomography (CT) scan and cranial MRI with DWI sequences.

Baseline Vascular Risk Factors and Clinical Variables

Hypertension was defined as a systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg or diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg or current use of antihypertensive medications. Cigarette smoking was defined as present if the patient reported smoking cigarettes during the past 5 years. Hypercholesterolemia was defined as a total cholesterol concentration ≥ 220 mg/dL or the current use of lipid-lowering agents. Diabetes mellitus was defined by history of fasting glucose ≥ 126 mg/dL or the current use of hypoglycemic medication. History of diagnosed coronary artery disease, peripheral arterial disease, atrial fibrillation, and valvular heart disease were also recorded.

Ultrasound Protocol

Transcranial Doppler recordings were performed on admission, within 1 day of the onset of symptoms, with the use of a Multi-Dop-X/TCD device (DWL Elektronische Systeme GmbH). Intracranial stenoses were diagnosed if the mean blood flow velocity at a circumscribed insonation depth was >80 cm/s, with side-to-side differences >30 cm/s and signs of disturbed flow. Attending the velocity values, intracranial stenoses were classified as follows: mild stenoses (80 to 120 cm/s), moderate stenoses (120 to 140 cm/s), and severe stenoses (>140 cm/s).

Baseline cervical internal carotid artery (ICA) atherosclerosis was categorized by echo Doppler as follows: absent; mild, if 1 or both ICA had $<50\%$ stenoses; moderate, when any of the ICA presented a moderate $<70\%$ stenoses; and severe, if any ICA had a severe stenoses or there was a history of carotid surgery.

Patients were classified as having large-artery occlusive disease if a moderate to severe intracranial or extracranial stenoses was recorded after ultrasonography study.

Electrocardiogram Protocol

An ECG was performed within 1 day of the onset of symptoms. Abnormal ECG findings included any of the following diagnoses: atrial fibrillation, atrioventricular block, left ventricular hypertrophy, T wave abnormality, or Q wave.

MRI Protocol

All patients were evaluated with MRI within 7 days of the onset of symptoms. Eight patients (9.6%) were imaged within the first 2 days after symptom onset, 54 patients (65.1%) between the second and fifth day, and the remaining 21 (25.3%) after the sixth day. In every case, MRI was performed before a new follow-up stroke.

Before the MR examination, all cases had been studied with nonenhanced CT, and patients who presented a nonischemic brain lesion that could explain the acute patient symptoms were excluded.

All MRI was performed with a 1.5-T whole-body imager system with 24-mT/m gradient strength, 300-ms rise time, and an echo-planar-capable receiver equipped with a gradient overdrive (Magnetom Vision Plus; Siemens Medical Systems).

The images obtained included axial T2-weighted turbo spin-echo [(3700/90/2) (TR/TE/excitations)], T1-weighted spin-echo [(550/14/2)], turbo fluid-attenuated inversion recovery [(9000/110/2)], and echo-planar diffusion images [(6500/120)]. The DWI were obtained with a single-shot spin-echo echo-planar pulse sequence with diffusion gradient b values of 0, 500, and 1000 sec/mm² along all 3 orthogonal axes over 15 axial sections, using 5-mm-thick sections, an interslice gap of 1.5 mm, a field of view of 230 mm, and 96 \times 128 matrix. The acquisition time for the DWI equalled 56 seconds. To minimize the effects of diffusion anisotropy, the diffusion-weighted data were automatically processed to yield standard isotropic DWI. Tissue abnormality was defined as areas of high signal intensity on isotropic DWI (reflecting decreased water motion) reflecting an acute ischemic lesion. For the study aims, we classified the patients

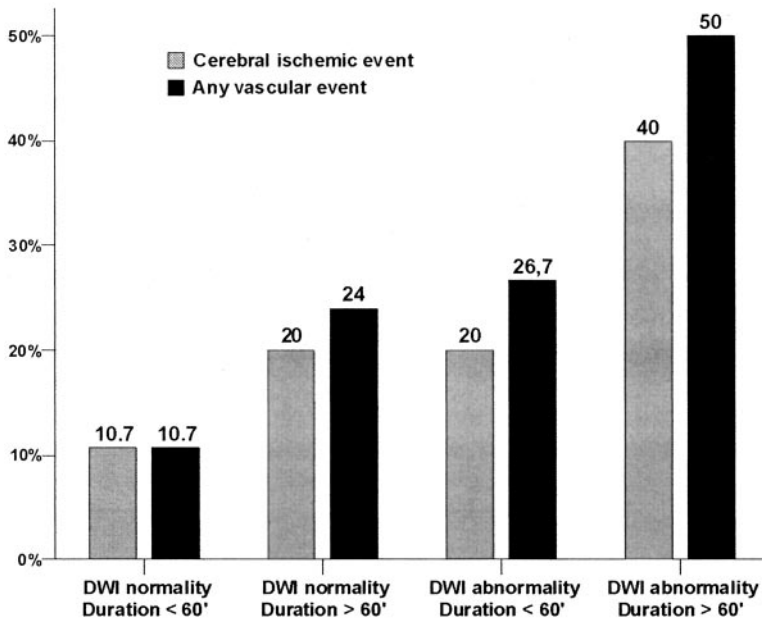


Figure 1. Graded risk of futures vascular events and the combination of TIA duration and DWI findings.

depending on the presence or absence of tissue abnormality on isotropic DWI.

Classification of Stroke Subtypes and New TIA Definition

TIA cause was classified prospectively according to the Trial of ORG 10172¹³ as large-artery atherosclerosis, small-vessel stroke, cardioembolic, and inhabitual and undetermined cause.

We classified patients according to the new criteria as follows: patients with the duration of symptoms lasting <60 minutes, patients without DWI abnormalities, and patients with the duration of symptoms lasting <60 minutes and without DWI abnormalities.

Clinical Endpoints

Patients were followed-up for a mean of 389 days. Clinical interviews were performed every 3 months during the follow-up. End-point events included stroke or classical TIA, coronary ischemic event, peripheral arterial disease, and mortality.

Statistical Analysis

Analyses were performed with the SPSS statistical package version 10.0. Statistical significance for intergroup differences was assessed by the χ^2 test for categorical variables and the Student *t* and Mann–Whitney *U* tests for continuous variables. Univariate analyses were performed to detect variables associated with the occurrence of vascular endpoints. Cox proportional hazards multivariate analyses were used to identify predictors for further cerebral ischemic events or any major vascular event, in which age, sex, vascular risk factors, and variables showing *P*<0.1 on univariate testing were included. Finally, cumulative event-free rates for the time of an ischemic event were estimated by the Kaplan–Meier product limit method, and patients with symptoms lasting for <60 minutes and without DWI abnormalities were compared with patients who did not fulfill the 2 new criteria definition of TIA by the log-rank test. *P*<0.05 was considered to be significant.

Results

A total of 83 patients were included in the study. Table 1 shows baseline characteristics of the study population. Mean age of patients was 66.35±12.42 years and 54.2% of them were male. Forty-five patients (54.2%) had hypertension. Median duration of symptoms was 30 minutes.

New temporal definition of TIA (<60 minutes) was present in 55.4% of TIA, whereas imaging-negative TIA (DWI normality) was identified in 67.5% of patients. The 2 new diagnostic criteria (DWI normality and duration of <60 minutes) were both present in 36.4% of the patients. Carotid territory TIA was defined in 47 patients (56.6%). Embolic cardiac diseases were identified in 18.1% of patients, and 39.8% of TIA had an uncertain cause. Extracranial stenoses were detected in 22 (26.5%) patients; 4 (4.8%) cases were mild, 5 (6.0%) were moderate, and 13 (15.7%) were severe. In 32 (38.6%) patients, intracranial stenoses were detected. Large-artery occlusive disease was identified in 30 (36.1%) patients. Cranial CT scan performed within 24 hours of symptom onset showed a chronic ischemic infarct in 18 (21.7%) patients, whereas 27 (32.5%) subjects had a chronic ischemic infarct on cranial MR. DWI demonstrated acute ischemic lesions in 27 (32.5%) patients. Most patients received anti-aggregation (72.5%) as secondary prevention treatment.

Follow-Up Endpoints

At follow-up, 16 (19.3%) new cerebral ischemic events were recorded. Two patients (2.4%) died: 1 after a cerebral ischemic stroke and the other after an intracranial hemorrhage. Two patients (2.4%) had an acute myocardial infarction. Finally, peripheral arterial disease was identified in 2 patients (2.4%).

Forty-six patients with a short duration of symptoms (<1 hour) presented 6 cerebral ischemic events (14%) and 7 vascular events (16.3%) at follow-up, whereas 8 cerebral ischemic events (14.3%) and 10 vascular events (17.9%) appeared in 56 patients who fulfilled the neuroimaging criteria (DWI normality). Only 3 cerebral ischemic events (10.7%) with no other vascular event were recorded in 28 patients with the duration of symptoms lasting <60 minutes and without positive DWI. In addition, among 10 patients with symptoms lasting for >60 minutes and DWI abnormal-

TABLE 2. Univariate Analyses of Variables Associated With New Cerebral Ischemic and Any Vascular Event

	Cerebral Ischemic Event			Any Vascular Event		
	No (n=67)	Yes (n=16)	<i>P</i>	No (n=63)	Yes (n=20)	<i>P</i>
Age, y±SD	65.34±12.31	70.87±12.32	0.12	64.79±12.23	71.53±11.92	0.04
Sex, male	53.7	56.3	0.86	52.4	60.0	0.55
Previous stroke	13.4	37.5	0.02	12.7	35	0.02
Hypertension	50.7	68.8	0.19	50.8	65.0	0.27
Alcohol	0	6.3	0.19	0	5.0	0.24
Coronary disease	14.9	18.8	0.70	14.3	20.0	0.54
Diabetes mellitus	25.4	25.0	0.97	23.8	30.0	0.58
Smoking	20.9	31.3	0.38	22.2	25.0	0.80
Atrial fibrillation	11.9	6.3	1	12.7	5.0	0.68
Peripheral arterial disease	9.0	6.3	1	9.5	5.0	1
Hypercholesterolemia	31.3	37.5	0.64	31.7	35.0	0.79
Cardiac insufficiency	0	6.3	0.19	0	5.0	0.24
Valvular heart disease	4.5	0	1	4.8	0	1
Atrioventricular block	1.5	0	1	1.6	0	1
Left ventricular hypertrophy	7.7	6.3	1	6.6	10.0	0.61
Q wave	6.2	12.5	0.38	6.6	10.0	0.63
ECG atrial fibrillation	7.7	6.3	1	8.2	5.0	1
T wave	6.2	6.3	1	6.6	5.0	1
Duration ≥60 min	40.3	60.0	0.17	40.0	58.8	0.17
DWI abnormality	28.4	50.0	0.09	27.0	50.0	0.06
Duration ≥60 min or DWI abnormality	60.9	81.3	0.13	59.0	84.2	0.04
Duration ≥60 min and DWI abnormality	8.1	26.7	0.04	8.3	23.5	0.08
Unique event	61.2	68.8	0.57	60.3	70.0	0.43
Carotid territory	55.2	62.5	0.60	54.0	65.0	0.39
Vertebrobasilar territory	14.9	31.3	0.13	14.3	30.0	0.11
Uncertain territory	31.3	6.3	0.06	33.3	5.0	0.02
Large-artery occlusive disease	38.8	68.8	0.03	36.5	70.0	0.01
Chronic ischemic infarct in CT	17.9	37.5	0.09	17.5	35.0	0.1
Chronic ischemic infarct on MRI	31.3	37.5	0.64	31.7	35.0	0.79

ities, cerebral ischemic event developed in 4 patients (40%) and 5 cases (50%) had a vascular event during the follow-up (Figure 1)

Variables Associated With New Cerebral Ischemic and Vascular Events (Univariate Analyses)

Table 2 shows the univariate analyses of variables associated with cerebral ischemic event and major vascular events occurring during follow-up. Past history of previous stroke, duration of symptoms of >60 minutes associated with DWI abnormality, and large-artery occlusive disease detected by ultrasonographic study were associated with an increased risk of further cerebral ischemic events (all $P<0.05$).

Age, past history of previous stroke, duration of symptoms for >60 minutes or DWI abnormality, and large-artery occlusive disease were associated with future major vascular events (all $P<0.05$).

Independent Predictors of New Cerebral Ischemic or Vascular Events (Multivariate Analyses)

In Cox proportional hazards multivariate analyses, in which age, sex, vascular risk factors, and variables showing $P<0.1$ on univariate models were included, the association of duration ≥60 minutes with DWI abnormality (hazard ratio [HR], 5.02; 95% CI, 1.37 to 18.30; $P=0.0146$) and large-artery occlusive disease (HR, 4.22; 95% CI, 1.17 to 15.22; $P=0.0276$) were independent predictors of further cerebral ischemic events and also for any vascular event during the follow-up (HR, 3.77; 95% CI, 1.09 to 13.00; $P=0.0293$; and HR, 3.60; 95% CI, 1.14 to 11.39; $P=0.0293$, respectively).

At short-term follow-up (90 days), the association of symptom duration >1 hour with DWI abnormalities was identified as the only independent predictor of further cerebral ischemic events or any vascular event (HR, 5.33; 95% CI, 1.01 to 25.91; $P=0.038$; and HR, 5.63; 95% CI, 1.17 to 27.05; $P=0.031$) (Table 3). Kaplan–Meier curves are shown in Figures 2 and 3.

TABLE 3. Multivariate Analyses of Variables Associated With Further Cerebral Ischemic and Vascular Events

	90-Day Follow-Up						Complete Follow-Up					
	Cerebral Ischemic Event			Any Vascular Event			Cerebral Ischemic Event			Any Vascular Event		
	Hazard Ratio	95% CI	P	Hazard Ratio	95% CI	P	Hazard Ratio	95% CI	P	Hazard Ratio	95% CI	P
Duration ≥60 min and DWI abnormality	5.63	1.17–27.05	0.03	5.33	1.10–25.90	0.04	5.02	1.37–18.30	0.01	3.77	1.09–13.00	0.04
Large-vessel cause	3.31	0.67–16.31	0.14	3.65	0.76–17.48	0.11	4.22	1.17–15.22	0.03	3.60	1.14–11.40	0.03

Discussion

The present study demonstrates that patients with the duration of symptoms ≥1 hour in association with DWI abnormality and moderate to severe extracranial/intracranial stenoses detected by ultrasonographic exploration are at higher risk for new cerebral ischemic and vascular events at short-term and medium-term follow-up. Diagnosis of TIA is a difficult clinical problem because many of the symptoms may have resolved before patients arrive at the hospital^{3,4} and there are many different conditions such as seizure, migraine, cerebral tumor, subdural hematoma, or syncope that mimic cerebral ischemic events.^{3,7,14} Some studies have reported clinical characteristics linked with further cerebral ischemic events, like age older than 60 years, diabetes mellitus, the duration of symptoms lasting >10 minutes, weakness, and speech impairment.^{3,15} But none of these was able to apply prognosis variables from one cohort in different cohorts of patients.^{16,17}

DWI techniques that are very sensitive in determining cytotoxic edema have become an indispensable tool in the early assessment of acute brain ischemia. In fact, recent observational studies of classical TIA patients have demonstrated that almost one half of all patients have a DWI abnormality, and that the probability of the appearance of DWI lesions increases with the duration of symptoms.^{1,5–12} Consequently, in 2002, a new definition of TIA was pro-

posed, based on the duration of symptoms and DWI data.⁴ However, previous to our study, there was no trial evaluating the prognostic value of DWI abnormalities. In the same direction as our findings, Douglas et al have demonstrated that new infarct on head CT in TIA patients is associated with an increased short-term risk of stroke.¹⁸

If we consider a definitive acute ischemic cerebrovascular syndrome as an episode of cerebral ischemia with an evidence-based diagnostic certainty by neuroimaging techniques following Kidwell and Warach’s definition,^{6,7} TIA patients with DWI abnormalities will have a definitive acute ischemic cerebrovascular syndrome. They will equally share a similar underlying pathophysiology (brain ischemia). In fact, in our study, this cohort of patients with DWI abnormality, independently of the duration of the symptoms, have an increased risk for cerebral ischemia or any vascular event (29.6%). Therefore, we demonstrate the value of DWI to identify subsets of typical TIA patients with different levels of risk of having a stroke. Patients with symptom duration <1 hour and without DWI lesions have the lowest risk for further ischemia during the follow-up (10.7%). Patients with symptom duration of any length <24 hours and with DWI abnormalities have a risk of cerebral ischemia during follow-up of 29.6%, and the highest risk was identified for those patients with symptom duration >60 minutes and DWI abnormalities (40%).

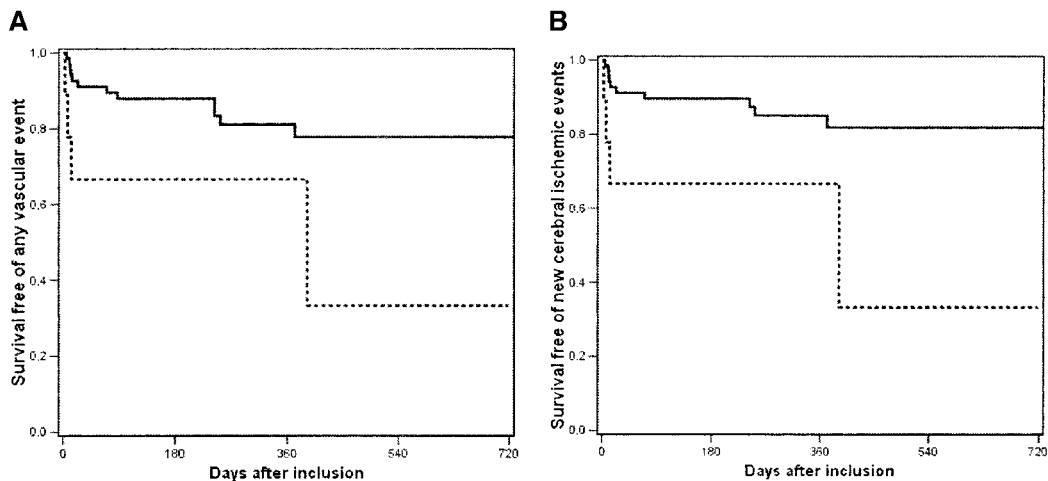


Figure 2. A, Kaplan–Meier estimates of the proportion of patients remaining free from any cerebral ischemic event ($P=0.0140$, log-rank test). Dashed line indicates patients with clinical event duration ≥60 minutes and DWI abnormality; solid line indicates patients with clinical event duration <60 minutes and DWI without abnormality. B, Kaplan–Meier estimates of the proportion of patients remaining free from any ischemic event ($P=0.0350$, log-rank test). Dashed line indicates patients with clinical event duration ≥60 minutes and DWI abnormality; solid line indicates patients with clinical event duration <60 minutes and DWI without abnormality.

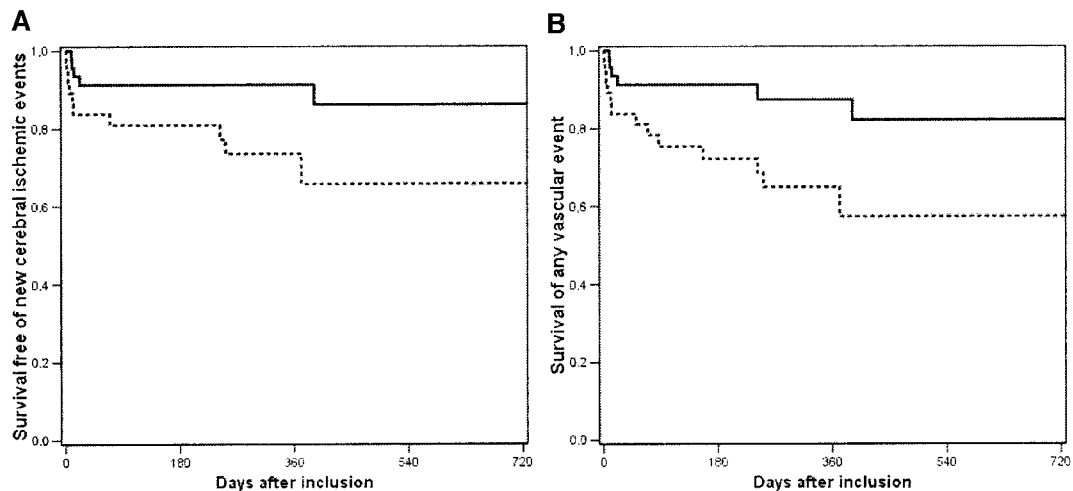


Figure 3. A, Kaplan-Meier estimates of the proportion of patients remaining free of any cerebral ischemic event ($P=0.0295$, log-rank test). Dashed line indicates patients with large-artery occlusive disease detected by Doppler; solid line indicates patients without large-artery disease. B, Kaplan-Meier estimates of the proportion of patients remaining free of any vascular event ($P=0.0104$, log-rank test). Dashed line indicates patients with large-artery occlusive disease detected by Doppler; solid line indicates patients without large-artery disease.

Patients with DWI normality and symptoms lasting for <1 hour may represent a cohort of cases with probable misdiagnoses of cerebral ischemic syndrome or with low probability of ischemic cause. However, there are also patients with a definitive ischemic source who present events lasting only a few minutes and without lesions in DWI. These patients may have an excellent prognosis because of an effective endogenous fibrinolytic activity or because of a genetic predisposition to clot dissolution. Nevertheless, this cohort of patients at lowest risk still had a high hazard of further ischemic events (10.7%), which means that TIA, per se, is a vascular condition that always needs an urgent and complete neurologic evaluation. Because the relationship between DWI and ischemic event recurrence is already present within the first 90 days after the index TIA, a complete diagnostic and therapeutic protocol should be performed as soon as possible in these patients at high risk.

Ultrasound analyses play an important role in the diagnoses of TIA. Moreover, we have also confirmed that it is an excellent prognosis tool with which to identify patients at high risk for new vascular events. TIA patients with severe extracranial stenoses have a higher risk for stroke during early follow-up.^{19,20} These patients with large-artery occlusive disease could benefit from early treatment when an ultrasonographic study (or any other vascular imaging method if available) is performed within 24 hours of symptoms onset.

This study has several limitations. First, to improve the power of the study a larger cohort would be necessary. Second, it would be useful to evaluate data collected from a new cerebral MR examination performed during the follow-up. Although it is known that some DWI abnormalities are transient and time-dependent^{1,21,22} in patients with classical TIA, we do not know if there are any differences between patients with transient DWI abnormalities and patients with definitive cerebral ischemic lesions.

In conclusion, our study confirms the importance of performing DWI techniques and ultrasonographic analyses

in patients with transient cerebral events. Patients with DWI abnormalities associated with the duration of symptoms lasting >60 minutes, particularly if large-artery disease is the underlying cause, are at high risk for future ischemic events. Early aggressive therapeutic and preventive strategies should thus be initiated in this subset of TIA patients.

Acknowledgments

The authors thank Miss Miranda Wrigley for language editing of the manuscript.

References

- Inatomi Y, Kimura K, Yonehara T, Fujioka S, Uchino M. DWI abnormalities and clinical characteristics in TIA patients. *Neurology*. 2004;62:376–380.
- Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*. 1990;21:637–676.
- Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 2000;284:2901–2906.
- Albers GW, Caplan LR, Donald Easton J, Fayad PB, Mohr JP, Saber JL, Sherman DG. Transient ischemic attack. Proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002;21:1713–1716.
- Warach S, Kidwell CS. The redefinition of TIA. *Neurology*. 2004;62:359–360.
- Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, Saver JL. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*. 1999;30:1174–1180.
- Kidwell CS, Warach S. Acute ischemic cerebrovascular syndrome: diagnostic criteria. *Stroke*. 2003;34:2995–2998.
- Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR, Alberts MJ. Diffusion MR imaging and transient ischemic attacks. *Stroke*. 1999;30:2762–2763.
- Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, Schaefer PW, Furie KL, Chang YC, Rordorf G, Schwamm LH, Gonzalez RG, Koroshetz WJ. “Footprints” of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14:177–186.
- Bisschops RHC, Kappelle LJ, Mali W, van der Grond J. Hemodynamic and metabolic changes in transient ischemic attack patients. *Stroke*. 2002;33:110–115.
- Rovira A, Rovira-Gols A, Pedraza S, Grive E, Molina C, Alvarez-Sabin J. Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23:77–83.

12. Kamal AK, Segal AZ, Ulug AM. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in transient ischemic attacks. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:1533–1538.
13. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24:35–41.
14. García-Monco JC, Marrodan A, Foncea Beti N, Gómez Beldarrain M. Stroke and transient ischemic attacks-mimicking conditions. *Neurología.* 2002;17:355–360.
15. Johnston SC, Sidney S, Bernstein AL, Gress DR. A comparison of risk factors for recurrent TIA and stroke in patients diagnosed with TIA. *Neurology.* 2003;60:280–285.
16. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Makuch RW, Sarrel PM, Roberts RS, Gent M, Rothwell P, Sacco RL, Liu RC, Borden-Albala B, Horwitz RI. The Stroke Prognosis Instrument II (SPI-II). A clinical prediction instrument for patients with transient ischemia and nondisabling ischemic stroke. *Stroke.* 2000;31:456–462.
17. Dippel DW, Koudstaal PJ. We need stronger predictors of major vascular events in patients with a recent transient ischemic attack or nondisabling stroke. Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke.* 1997;28:774–776.
18. Douglas VC, Johnston CM, Elkins J, Sidney S, Gress DR, Johnston SC. Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke.* 2003;34:2894–2899.
19. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Harbison JW, Hachinski VC, Barnett HJ, Simard D. The risk of stroke in patients with first-ever retinal vs hemispheric transient ischemic attacks and high-grade carotid stenoses: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Arch Neurol.* 1995;52:246–249.
20. Gasecki AP, Ferguson GG, Eliasziw M, Clagett GP, Fox AJ, Hachinski V, Barnett HJ. Early endarterectomy for severe carotid artery stenoses after a nondisabling stroke: results from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *J Vasc Surg.* 1994;20:288–295.
21. Lecouvet FE, Duprez TP, Raymackers JM, Peeters A, Cosnard G. Resolution of early diffusion-weighted and FLAIR MRI abnormalities in a patient with TIA. *Neurology.* 1999;52:1085–1087.
22. Li F, Liu KF, Silva MD, Omae T, Sotak CH, Fenstermacher JD, Fisher M, Hsu CY, Lin W. Transient and permanent resolution of ischemic lesions on diffusion-weighted imaging after brief periods of focal ischemia in rats: correlation with histopathology. *Stroke.* 2000;31:946–954.

5.2 Utilidad de la realización de un estudio

**ultrasonográfico precoz en el pronóstico a corto
plazo de los pacientes con un ataque isquémico
transitorio.**

Medicina clínica (en prensa)

Utilidad de la realización de un estudio ultrasonográfico precoz en el pronóstico a corto plazo de los pacientes con un ataque isquémico transitorio

Usefulness of urgent combined carotid/transcranial ultrasound testing in early prognosis of TIA patients

Francisco Purroy, Joan Montaner, Pilar Delgado, Juan Francisco Arenillas, Carlos Alberto Molina, Esteban Santamarina, Manolo Quintana, José Álvarez-Sabín.

Med Clin (Barc) (en prensa)

Introducción: Los pacientes con un ataque isquémico transitorio (AIT) tienen un elevado riesgo de presentar episodios vasculares graves durante los primeros 90 días de seguimiento. Investigamos el valor de la realización de un estudio ultrasonográfico transcraneal/carotídeo(EUS) precoz en el pronóstico de estos pacientes.

Métodos: Estudiamos de forma prospectiva 311 pacientes con AIT atendidos en el servicio de urgencias a los que se les realizó un EUS dentro de las primeras 24 horas.

Resultados: Durante los primeros 90 días 58 pacientes sufrieron un episodio vascular (isquemia cerebral 51, isquemia coronaria 5, hemorragia cerebelosa 1 y arteriopatía periférica 1). 20 pacientes presentaron un infarto cerebral durante la primera semana. El análisis multivariante (regresiones de Cox) identificó como predictores independientes de infarto cerebral, a los 7 días, los episodios de territorio carotídeo (razón de riesgos [RR] 15,91; IC: 2,11 -120,04; $p=0,007$) y la presencia de estenosis intracraneal (EIC) (RR 3,05; IC: 1,21-7,70); $p=0,018$). Mientras que la etiología aterotrombótica se identificó como predictor independiente para ictus isquémico a los 90 días (RR 3,07; CI: 1,76-5,38; $p<0,001$).

Conclusión: Los pacientes con EIC y estenosis extracraneal de grado moderado a importante tienen mayor riesgo de presentar recurrencia de ictus. El EUS es útil para identificar los pacientes de mayor riesgo e instaurar sin demora las terapias más adecuadas.

Palabras clave: Isquemia Cerebral Transitoria • Ultrasonografía, Doppler • Pronóstico • Ataque Isquémico Transitorio • Ultrasonografía, Doppler Transcraneal

Background and purpose: Although patients with ischemic attack (TIA) experience cardiovascular events frequently within the first 90 days after symptoms onset, strong clinical predictors of early recurrence are lacking. We investigate the value of combined carotid/transcranial ultrasound testing (UST) on the prognosis of TIA patients.

Methods: UST was performed < 24 hours after symptoms onset among 311 consecutive TIA patients. Stroke recurrence, myocardial infarction, or any vascular event was recorded at 7 and 90 days follow-up. **Results:** A total of 20 patients suffered a stroke within 7 days of symptoms onset. During the next 90 days after index TIA, 58 (18.6%) patients experienced an endpoint: 51 cerebral ischemic events, one peripheral arterial disease, 5 myocardial infarctions and one cerebellum haemorrhage. Cox proportional hazards multivariate analyses identified the presence of intracranial stenoses (HR, 3.05; CI, 1.21 to 7.70; $p=0.018$) and carotid territory implication (HR, 15.91; CI, 2.11 to 120.04; $P=0.007$) as independent predictors of stroke within the first 7 days after index TIA. Moreover, at 90 day follow-up, large-artery occlusive disease was an independent predictor of stroke (HR, 3.07; CI, 1.76 to 5.38; $p<0.001$). **Conclusions:** TIA patients with moderate to severe intracranial or extracranial stenoses have a higher risk of stroke recurrence. The routine use of UST within the first 24 h after index TIA will be useful for identifying those patients at high risk to plan aggressive prevention therapies.

Key Words: Cerebral Ischemia, Transient • Ultrasonography, Doppler • Outcome • Ischemic Attack, Transient • Ultrasonography, Doppler, Transcranial

Desde la primera descripción de la correlación fisiopatológica entre el ataque isquémico transitorio (AIT) y la aparición posterior de un infarto isquémico transitorio en 1951(1) se han realizado numerosos estudios clínicos que demuestran el elevado riesgo de recurrencia de isquemia cerebral. La mayoría de los episodios vasculares cerebrales isquémicos aparecen durante el seguimiento precoz de estos pacientes. De esta forma, el riesgo de sufrir un infarto cerebral a los 90 días de seguimiento varía del 4 al 17%(2-6) y asciende al 20% en pacientes con estenosis carotídea extracraneal severa sintomática (7). Aproximadamente la mitad de los episodios suceden dentro de las primeras 48 horas (6). Pese a estos datos el AIT sigue considerándose como un cuadro clínico relativamente benigno tanto entre los pacientes que lo sufren como entre muchos facultativos que los atienden (8) desperdiciando de esta forma una oportunidad magnífica de prevenir la aparición de episodios vasculares mayores. Únicamente ciertas variables clínicas como la diabetes mellitus, la edad y los síntomas motores de duración mayor

a 10 minutos se comportan como predictores débiles de recurrencia de isquemia en pacientes con AIT(6, 9); por lo que son necesarios nuevos predictores más potentes que permitan una actitud terapéutica más adecuada (10).

El estudio sonográfico de la circulación intra y extracraneal ha demostrado su utilidad en manos expertas en la fase hiperaguda del ictus con finalidades tanto diagnósticas como terapéuticas(11, 12). No obstante su inclusión precoz en los protocolos diagnósticos de los pacientes con AIT no está bien establecida (13, 14).

Con el presente trabajo pretendemos identificar los factores de riesgo clínicos que se relacionan con una mayor probabilidad de presentar recurrencia de ictus isquémico y de cualquier episodio vascular de forma precoz (a los 7 y 90 días) y la utilidad de la realización de un estudio ultrasonográfico transcraneal y de troncos supraórticos dentro de las primeras 24 horas de iniciada la clínica para la detección de los pacientes de mayor riesgo.

TABLA 1. Análisis descriptivo

Variable	N (%)
Antecedentes	
Ictus previo	83 (26,7)
Cardiopatía isquémica	57 (18,3)
Insuficiencia cardíaca	16 (5,1)
Enfermedad arterial periférica	23 (7,4)
Fibrilación auricular	63 (20,3)
Factores de riesgo vascular	
Hipertensión	171 (55,0)
Alcoholismo	10 (3,2)
Diabetes mellitus	74 (23,8)
Tabaquismo	51 (16,4)
Dislipemia	99 (31,8)
Territorio vascular	
Territorio carotídeo	155 (49,8)
Territorio vertebrobasilar	37 (11,9)
Territorio indeterminado	119 (38,3)
Etiología	
Aterotrombótica	70 (22,5)
Cardioembólico	72 (23,2)
Etiología indeterminada	142 (45,6)
Etiología inusual	13 (4)
Lacunar	13 (4,2)
Anormalidades en el ECG	
Bloqueo aurículoventricular	6 (1,9)
Hipertrofia ventricular izquierda	17 (5,5)
Onda Q	15 (4,8)
Fibrilación auricular	60 (19,3)
Onda T	15 (4,8)
Tratamiento al alta	
Antiagregación	220 (70,7)
Anticoagulación	92 (29,6)
Endarterectomía carotídea	13 (4,2)
Estatinas	89 (28,6)
Inhibidores del eje renina-angiotensina	79 (25,4)

PACIENTES Y MÉTODOS

Población de estudio

Estudiamos de forma prospectiva 311 pacientes atendidos por el Neurólogo de Guardia en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Vall d'Hebrón de Barcelona que cumplían criterios definitorios de AIT según el Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (disfunción cerebral focal o monocular con una duración de los síntomas menor de 24 horas causada por una insuficiencia vascular debida a trombosis o embolismo arterial) (15) durante el periodo de tiempo comprendido entre noviembre de 2002 y setiembre de 2004. Previamente se rechazaron 16 pacientes con déficits neurológicos transitorios de etiología diferente a la isquemia cerebral: hipoglucemia (4 casos), tumores craneales (4 casos), crisis comiciales (4 casos), angiopatía amiloidea (2 casos), hematoma subdural (2 casos). Todos los pacientes fueron atendidos durante las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas. Se les realizó un estudio sistemático que incluía analítica general, electrocardiograma, radiografía de tórax, una tomografía computarizada craneal (TC), y estudio sonográfico mediante Doppler continuo de troncos supraaórticos y Doppler transcraneal dentro de las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas. En función de los casos se les realizó un estudio etiológico más extenso que incluía ecocardiograma, holter ECG y estudio de shunt derecha-izquierda a criterio del facultativo a cargo del paciente.

Variables pronósticas

Se recogieron las siguientes variables: sexo, edad, antecedentes de ictus previo, hipertensión arterial (HTA), enolismo severo, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus (DM), tabaquismo, arritmia completa por fibrilación auricular (ACxFA), dislipemia, arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca y valvulopatía; alteraciones en el electrocardiograma como bloqueo aurículo-ventricular, hipertrofia ventricular izquierda, onda Q negativa y ondas T

negativas; duración del episodio, recurrencia en la semana previa o posterior del AIT; territorio del AIT en función de la clínica (carotídeo, vertebrobasilar e indeterminado); presencia de estenosis extracraneal (EEC) y graduación de la misma; presencia de estenosis intracraneales (EIC); hallazgos en la TC; así como el tratamiento al alta (antiagregantes, tratamiento endovascular, tromboendarterectomía carotídea, anticoagulación, estatinas, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II). Los AIT se clasificaron de acuerdo con sus manifestaciones clínicas en AIT carotídeo, vertebrobasilar e indeterminado (15). La etiología responsable del AIT la clasificamos siguiendo los criterios del estudio ORG 10172 (16) en: aterotrombótico, cardioembólico, lacunar, de causa inusual o de causa indeterminada.

La HTA quedó definida como la elevación persistente de la presión arterial por encima de 140/90 mmHg. El enolismo severo como el consumo de más de 75 g de alcohol por día. El tabaquismo como el consumo habitual de tabaco, incluyendo a los exfumadores de menos de 5 años. La DM la definimos como cifras de glucemia basal mayores de 126 mg/dl al menos en dos ocasiones, o por la toma de antidiabéticos orales y/o insulina. La cardiopatía isquémica como el hecho de haber presentado episodios documentados de angina de pecho o infarto de miocardio. AC x FA como arritmia cardíaca caracterizada por una actividad auricular desordenada que se manifiesta por la ausencia de ondas p. La dislipemia como cifras documentadas de LDL > 160 mg/dl o HDL < 30 mg/dl. La arteriopatía periférica como historia clínica de claudicación intermitente y/o antecedentes de intervenciones relacionadas (amputación, bypass periférico, angioplastia...). Por lo que refiere a las anomalías en el ECG, el bloqueo aurículo ventricular se definió como la presencia de un PR alargado o la falta de conducción de las ondas P. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) la definimos en base al índice de Sokolow-Lyon que la establece si la suma de la onda S en V2 más la onda R en V5 es mayor a 3.5 mV. La onda Q de necrosis como ondas Q en el electrocardiograma mayores de 0.03 segundos en al menos dos derivaciones consecutivas. Las ondas T negativas como ondas T simétricas invertidas de al menos 0.1 mV.

Los hallazgos de la TC craneal se clasificaron en TC normal y presencia de lesiones hipodensas crónicas de probable etiología isquémica cerebral.

Protocolo estudio ultrasonográfico

El estudio de Doppler transcraneal se realizó dentro de las primeras 24 horas de iniciada la clínica con la máquina Multi-DopX/TCD (DWL Elektronische Systeme GmbH). Se diagnosticó una EIC en aquellos casos en los que la velocidad media en la profundidad insonada fue mayor de 80 cm/s, con una asimetría derecha-izquierda superior al 30%. La EIC se clasificó de la siguiente forma: estenosis leve (80 a 120 cm/s), estenosis moderada (120 a 140 cm/s), y estenosis grave (>140 cm/s).

La aterosclerosis de la arteria carótida interna cervical se categorizó mediante eco Doppler realizado dentro de las primeras 24 horas de iniciados los síntomas como: ausente; leve si se apreció una estenosis menor de 50%; moderado si existía una estenosis menor del 70%; y severa si existía una estenosis mayor al 70%.

La etiología aterotrombótica se estableció en todos los pacientes en los que se pudo demostrar una estenosis arterial intracraneal o extracraneal sintomática responsable de la clínica; en el caso de las EEC, éstas debían ser mayores de 50%; en las intracraneales, moderadas o importantes.

Episodios vasculares

En todos los pacientes se valoró la recurrencia precoz de ictus isquémico mediante visita médica en consultas

TABLA 2. Factores asociados a la aparición de nuevos episodios cerebrales isquémicos y a cualquier episodio vascular. Análisis univariante

	Infarto cerebral isquémico ≤7 días			Ictus isquémico ≤90 días		
	No (291) N (%)	Sí (20) N (%)	p	No (260) N (%)	Sí (51) N (%)	p
Antecedentes						
Ictus previo	80 (27)	5 (25)	0,851	66 (25)	17 (33)	0,209
Cardiopatía isquémica	51 (17)	6 (30)	0,162	45 (17)	12 (24)	0,255
Fibrilación auricular	60 (19)	7 (35)	0,90	52 (20)	11 (22)	0,738
Insuficiencia cardíaca	14 (5)	2 (10)	0,281	11 (4)	5 (10)	0,098
Factores de riesgo vascular						
Edad, a±SD	71,4±12,2	72,8±11,3	0,619	71,0±12,2	73,6±11,3	0,514
Sexo hombre	129 (44)	9 (45)	0,953	118 (45)	20 (39)	0,417
Hipertensión	158 (54)	12 (60)	0,636	138 (53)	65 (33)	0,158
Diabetes mellitus	67 (23)	7 (35)	0,226	59 (23)	15 (29)	0,265
Dislipemia	91 (31)	8 (40)	0,415	77 (30)	21 (41)	0,090
Características del episodio						
Territorio carotídeo	136 (47)	19 (95)	<0,001	123 (47)	32 (63)	0,040*
Territorio vertebrobasilar	37 (13)	0	0,143	31 (12)	6 (12)	0,932
Territorio indeterminado	118 (40)	1 (5)	0,001	106 (41)	12 (24)	0,030*
Duración síntomas [#]	1 (0,25-3,68)	1 (0,21-2)	0,352	1 (0,25-4)	0,5 (0,25-2)	0,081
Episodio único	224 (77)	15 (78)	0,936	203 (78)	36 (71)	0,268
Etiología						
Etiología aterotrombótico	60 (21)	11 (55)	0,001	48 (18)	23 (45)	<0,001
Etiología cardioembólico	65 (22)	7 (35)	0,148	60 (23)	12 (24)	0,823
Etiología indeterminada	140 (48)	2 (10)	0,002	126 (48)	16 (31)	0,022*
Etiología lacunar	13 (4)	0	1	13 (5)	0	0,137
Etiología inusual	13 (4)	0	1	13 (5)	0	0,226
EEC	60 (21)	9 (45)	0,020*	50 (19)	19 (37)	0,006*
EIC	57 (20)	10 (50)	0,003	50 (19)	18 (35)	0,012*

[#] Mediana (rango intercuartílico)

* No significativo después del ajuste de Bonferroni

externas realizada por un neurólogo experto en patología neurovascular a los 7 y 90 días de seguimiento.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS 12.0

En el estudio univariante identificamos los factores de riesgo relacionados con la recurrencia de ictus, y la aparición de cualquier episodio vascular. Para la comparación entre variables categóricas se utilizaron el test χ^2 de Pearson y el test exacto de Fisher. Cuando comparamos variables numéricas utilizamos el test de Mann-Whitney o el test de Student para muestras independientes. Las variables relacionadas en el estudio univariante con alguno de los episodios estudiados fueron incluidas en el estudio multivariante utilizando regresiones de Cox para ver los posibles factores que pudieran predecir de forma independiente cualquiera de los episodios. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para la comparación de curvas de supervivencia empleando el test Log-Rank. Un nivel de significación $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo en todas las comparaciones.

para corregir el error tipo I derivado de comparaciones múltiples se utilizó el método de Bonferroni.

RESULTADOS

Estudiamos un total de 311 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión. Las variables clínicas basales están reflejadas en la tabla 1. La edad media fue 71,4±12,1 años con un predominio de hombres (55,6%). El factor de riesgo vascular más frecuente fue la HTA. La mediana de la duración de los síntomas fue de una hora. El 49,8% de los pacientes presentaron manifestaciones clínicas correspondientes al territorio carotídeo. Se evidenció una EIC en el 21,8%, mientras que el 22,3% de los pacientes presentaba una EEC (3,9% leve, 5,3% moderada y 13,5% severa). El tratamiento recibido al alta fue el que estableció el Neurólogo de guardia o el del equipo de Neurólogos que lo atendió durante el ingreso en planta según su criterio facultativo.

De los 311 pacientes, 51 (16,4%; IC 95%: 12,6-21,1) sufrieron un ictus isquémico a los 90 días, 20 (6,4%; IC 95%: 4,1-9,9) un infarto cerebral isquémico durante la primera semana, y 14 (4,5%; IC: 2,6-7,6) durante las primeras 48

TABLA 3.
Factores predictores independientes de nuevos episodios cerebrales isquémicos. Análisis multivariante.

	Infarto cerebral isquémico ≤ 7 días			Ictus isquémico ≤ 90 días		
	Razón de riesgos	IC 95%	p	Razón de riesgos	IC 95%	p
Territorio carotídeo	15,91	2,11-120,04	0,007	-	-	-
EIC	3,05	1,21-7,70	0,018	-	-	-
Aterotrombótico	-	-	-	3,07	1,76-5,38	<0,001

horas. A los 90 días, 56 (17,7%; IC 95%: 13,7-22,5) pacientes presentaron 58 (18,6%; IC 95%: 14,6-23,5) episodios vasculares (ictus isquémico 51, hemorragia cerebelosa 1, episodio de cardiopatía isquémica 5, arteriopatía periférica 1). De ellos, 7 murieron por una causa vascular dentro de los primeros 90 días (5 por un infarto cerebral isquémico, uno por una hemorragia cerebelosa, y uno por un infarto agudo de miocardio). Dentro de los primeros 7 días sólo se observó un episodio vascular diferente al infarto cerebral isquémico (arteriopatía periférica arterial).

Factores asociados a la aparición de nuevos episodios isquémicos cerebrales

El análisis bivariante (tabla 2) puso de manifiesto una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre los pacientes con sintomatología de territorio carotídeo, etiología aterotrombótica, presencia de estenosis intra y extracraneales y la aparición de un infarto cerebral isquémico durante los primeros 7 días de seguimiento y un ictus isquémico a los 90 días.

Factores predictores independientes de nuevos episodios isquémicos cerebrales.

Los diferentes modelos de regresión de Cox se recogen en la tabla 3. Los episodios de territorio carotídeo (razón de riesgos [RR] 15,91; IC 95%: 2,11 – 120,04; $p = 0,007$) la presencia de EIC (RR 3,05; IC 95%: 1,21-7,70); $p = 0,018$) se mostraron como predictores independientes para infarto cerebral isquémico durante los primeros 7 días de seguimiento. A los 90 días de seguimiento, la etiología aterotrombótica se erigió como predictor independiente para recurrencia de ictus isquémico (RR 3,07; IC 95%: 1,76-5,38; $p < 0,001$).

Las curvas de supervivencia Kaplan-Meier que se muestran en la figura 1, ponen de manifiesto el peor pronóstico de los pacientes con AIT y EIC o EEC, detectada mediante la realización de un estudio ultrasonográfico durante las primeras 24 horas, por lo que refiere a la recurrencia de isquemia cerebral.

DISCUSIÓN

El presente estudio sugiere que los pacientes con EIC y EEC de grado moderado a importante tienen un mayor riesgo de sufrir recurrencia de episodios cerebrales isquémicos y de cualquier episodio vascular durante el seguimiento precoz (dentro de los primeros 90 días).

El peor comportamiento de los pacientes con estenosis carotídea cervical importante ya era conocido (7). La identificación de los pacientes con EIC como los de mayor riesgo para sufrir un infarto cerebral isquémico durante los primeros siete días de seguimiento es novedosa.

La aterosclerosis intracraneal que es la principal causa de ictus isquémico en los países asiáticos, se está convirtiendo en una causa cada vez más prevalente en nuestro ámbito de forma paralela a los avances técnicos. Aproximadamente entre el 6 y el 10% de todos los infartos isquémicos son debidos a EIC de causa aterotrombótica. Aproximadamente una cuarta parte de éstos son precedidos de AIT(17, 18). El

antecedente de AIT podría poner de manifiesto una mayor inestabilidad de la placa ateromatosa.

En la mayoría de ocasiones el diagnóstico de AIT es difícil puesto que los síntomas suelen haber desaparecido cuando son valorados por el facultativo y existen muchas otras entidades que pueden simular un episodio de isquemia cerebral transitorio como las crisis comiciales, la migraña el hematoma subdural, el síncope,...(1) Nuestro estudio evidencia que aquellos pacientes con clínica sugestiva de territorio carotídeo tienen más probabilidad de tratarse de un verdadero episodio de isquemia cerebral transitoria dada su elevada recurrencia. Este dato es concordante con los hallazgos de otras cohortes en las que los pacientes con duración recortada de los síntomas y alteraciones sensitivas tienen mejor pronóstico que aquellos con síntomas motores o alteración del habla prolongados (6, 9). La utilización de pruebas complementarias de rápida realización como el estudio ultrasonográfico sería apropiada para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de recurrencia de episodios vasculares y la puesta en marcha de los procedimientos de prevención secundaria más apropiados.

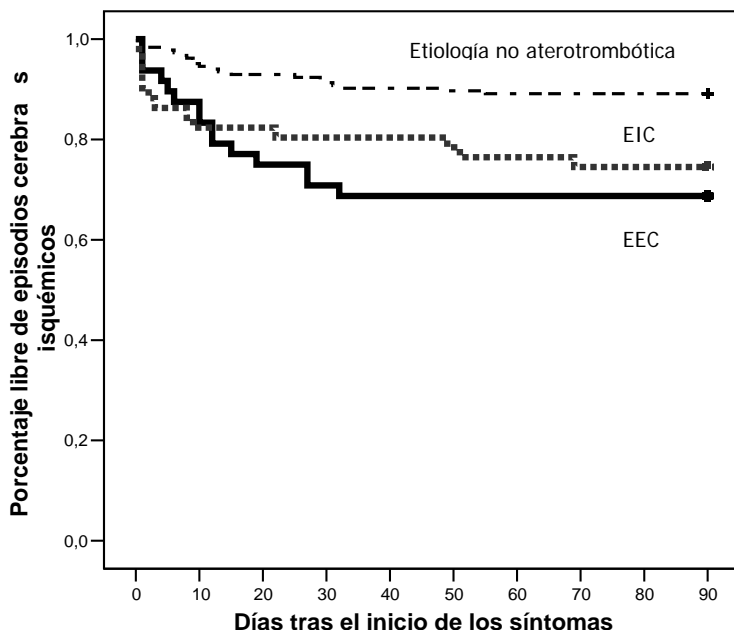
Recientemente se ha propuesto el beneficio de la aplicación de las nuevas secuencias de difusión de resonancia magnética realizadas durante la primera semana de seguimiento en el pronóstico de los pacientes con un AIT a corto y largo plazo (19). La realización de un estudio ultrasonográfico dentro de las primeras 24 horas completado con una prueba de neuroimagen que incluyera las secuencias de difusión dentro de la primera semana se podría incluir en el protocolo diagnóstico de estos pacientes con un AIT.

Consideramos que nuestra serie presenta un elevado porcentaje de recurrencia de isquemia cerebral (16,4% a los 90 días) y de episodios vasculares (18,6% a los 90 días) similares a las series que reclutan con presteza a los pacientes y a las que consideran como ictus recurrente al que aparece tras las primeras 24 horas del episodio índice y no posteriormente (6, 20). De esta forma no se infravaloran los pacientes con recurrencia muy precoz y se evita en algunos casos el sesgo de supervivencia.

Este estudio tiene varias limitaciones. Una cohorte más amplia mejoraría el valor predictivo de los resultados, sobretodo durante la primera semana de seguimiento. Por otro lado existe un número demasiado elevado de pacientes con etiología indeterminada por estudio insuficiente. En muchos casos no se realizó un estudio cardiaco exhaustivo pese a tratarse de un grupo de pacientes asintomáticos con alto riesgo de padecer un nuevo episodio vascular.

En conclusión, el riesgo de presentar episodios vasculares graves en los pacientes que acuden al servicio de urgencias por un AIT durante el seguimiento precoz (a los 7 y 90 días) es elevado. Su estudio exhaustivo e inmediato está justificado. La realización de un diagnóstico ultrasonográfico durante las primeras 24 horas es de utilidad para seleccionar los pacientes de mayor riesgo e instaurar sin demora las terapias más adecuadas

FIGURA 1: Curvas de supervivencia



El modelo Kaplan-Meier estima la proporción de pacientes que permanecen libres de nuevos episodios cerebrales isquémicos ($p < 0,001$; test log-rank). Existe una diferencia estadísticamente significativa entre la proporción de pacientes con EEC o EIC libres de recurrencia de ictus y la de los pacientes de etiología no aterotrombótica. Nótese que la mayoría de los nuevos episodios isquémicos cerebrales en los pacientes con EIC se produce durante los primeros 7 días de seguimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher CM. Transient ischemic attacks. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1642-1643.
2. Lisabeth LD, Ireland JK, Risser JM, Brown DL, Smith MA, Garcia NM, et al. Stroke risk after transient ischemic attack in a population-based setting. *Stroke* 2004;35(8):1842-1846.
3. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004;328:326.
4. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004;328(7435):326.
5. Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, Tu JV, Svenson LW, Schopflocher DP. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. *Neurology* 2004;62(11):2015-2020.
6. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284(22):2901-2906.
7. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, Buchan AM, Barnett HJ. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ* 2004;170(7):1105-1109.
8. Nguyen-Huynh MN, Fayad P, Gorelick PB, Johnston SC. Knowledge and management of transient ischemic attacks among US primary care physicians. *Neurology* 2003;1455-1456.
9. Johnston SC, Sidney S, Bernstein AL, Gress DR. A comparison of risk factors for recurrent TIA and stroke in patients diagnosed with TIA. *Neurology* 2003;60(2):280-285.
10. Dippel DW, Koudstaal PJ. We need stronger predictors of major vascular risk events in patients with a recent transient ischemic attack or nondisabling stroke. Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke* 1997;28:774-776.
11. Chernyshev OY, Garami Z, Calleja S, Song J, Campbell MS, Noser EA, et al. Yield and Accuracy of Urgent Combined Carotid/Transcranial Ultrasound Testing in Acute Cerebral Ischemia. *Stroke* 2005;36(1):32-37.
12. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351(21):2170-2178.
13. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1713-1716.
14. Flemming KD, Brown RD, Jr., Petty GW, Huston J, 3rd, Kallmes DF, Piepgras DG. Evaluation and management of transient ischemic attack and minor cerebral infarction. *Mayo Clin Proc* 2004;79(8):1071-1086.
15. Arboix A, Díaz A, Pérez-Sempere A, Álvarez-Sabín J. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. *Neurología* 2002;17(Supl3):3-12.
16. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
17. Arenillas JF, Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Gonzalez-Sanchez MA, Alvarez-Sabin J. Progression and

clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis: a long-term follow-up transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke* 2001;32(12):2898-2904.

18. Arenillas JF, Álvarez-Sabín J, Molina CA, Chacón P, Montaner J, Rovira A, et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke*. 2003;34:2463-2470.

19. Purroy F, Montaner J, Rovira A, Delgado P, Quintana M, Álvarez-Sabín J. Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke* 2004;35(10):2313-2319.

20. Coull AJ, Rothwell PM. Underestimation of the early risk of recurrent stroke: evidence of the need for a standard definition. *Stroke* 2004;35(8):1925-1929.

5.3 C-Reactive Protein predicts further ischemic events in transient ischemic attacks patients.

Journal of Neurology (en proceso de revisión)

C-Reactive Protein predicts further ischemic events in transient ischemic attack patients

F. Purroy, MD; J. Montaner, MD, PhD; P. Delgado, MD, PhD; C.A. Molina, MD, Ph; J. F. Arenillas, MD, PhD; A. Penalba; P. Chacon, MD, Ph; M. Quintana, J. Alvarez-Sabin, MD, PhD.

Neurovascular and Lipid Research Units, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain

Background and purpose- Although patients with ischemic attack (TIA) experience cardiovascular events frequently, strong clinical predictors of recurrence are lacking. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) has been shown to be a powerful predictor of future first-ever and recurrent coronary and cerebral ischemic events. We aimed to investigate the relationship between hs-CRP and the risk of further ischemic events in TIA patients.

Methods- Hs-CRP level was determined < 24 hours after symptoms onset among 135 consecutive TIA patients and stroke recurrence or any new vascular event was recorded during one year follow-up period.

Results- A total of 38 (28.1%) patients experienced an end-point event: 28 (20.7%) cerebral ischemic events, six (4.4%) heart ischemic events, 4 (3%) peripheral arterial disease, and nine (6.7%) vascular deaths. Cox proportional hazards multivariate analyses identified age (HR 1.07, CI 1.01 to 1.12, $p=0.01$), large-artery occlusive disease (HR 2.73, CI 1.16 to 6.41, $p=0.02$) and hs-CRP > 4.1 mg/L (HR 2.81, CI 1.12 to 7.10, $p=0.03$) as independent predictors of stroke. Moreover, age (HR 1.06, CI 1.02 to 1.11, $p=0.01$), large-artery occlusive disease (HR 2.76, CI 1.30 to 5.89, $p=0.01$), coronary disease HR 2.97, CI 1.35 to 6.57, $p=0.01$), and hs-CRP > 4.1 mg/L (HR 2.57, CI 1.17 to 5.65, $p=0.02$) were also independent predictors of any vascular event.

Conclusions- Hs-CRP serum level predicts further ischemic events following TIA. Routine CRP measurement might be a useful tool for identifying high risk TIA patients in order to plan aggressive diagnostic protocols and prevention therapies. (*J Neurol* 2005. Submitted)

Key words: Ischemic Attack, Transient • inflammation • C-reactive protein • Outcome

Recent studies demonstrate a high risk of ischemic events following a transient ischemic attack (TIA). In fact, up to 10.5% of patients have a stroke within the next 90 days after a first TIA [1]. Consequently, TIA might constitute a medical emergency. Although many studies attempted to determine prognostic factors among patients suffering TIAs, predictors of recurrence with implications for the management of these patients have not been well defined [1-6]. C-reactive protein (CRP), a systemic inflammation marker, represents one of the strongest independent predictors of coronary and cerebral ischemic events [7-14], and adds prognostic information to the Framingham risk score [15]. Recently, on the basis of published data, the center for Disease Control and prevention and the American Heart Association concluded that is reasonable to measure CRP as a part of vascular risk prediction [16]. Unfortunately, the role of CRP among TIA patients, a subgroup of almost asymptomatic patients in whom a great prevention effort need to be done, has never been specifically addressed.

We conducted a prospective study to evaluate the relationship between CRP level determined within the first 24 hours after symptoms onset in TIA patients and the risk of further ischemic events.

SUBJECTS AND METHODS

Patient Selection and diagnostic protocol

We prospectively studied 146 consecutive patients with transient neurological deficit attended by the neurologist in the emergency room from october 2002 to october 2003. TIA was defined as a reversible episode of neurological deficit of ischemic origin that resolved completely within 24 hours [17]. A total of 11 clinical episodes were attributable to other causes different than brain ischemia: epilepsy (four cases), cerebral tumour (two cases), hypoglycemia [two cases), subdural hemorrhage (one case), cerebral amyloid angyopathy (one case), and cervical myelopathy (one case). Finally 135 patients were included. TIA duration was recorded. Regarding the number of clinical episodes, TIA was categorized as single or a cluster of TIAs (when repeated TIAs occurred within the first week of the index event). Carotid territory TIA was considered when contralateral homonymous hemianopsia, or ipsilateral amaurosis

TABLE 1. Descriptive analyses of TIA patients.

	N(%)
Past history	
Previous stroke	37 (27.4)
Coronary disease	25(18.5)
Cardiac insufficiency	5(3.7)
Peripheral arterial disease	11(8.1)
Atrial fibrillation	33(24.4)
Valvular heart disease	8(5.9)
Vascular risk factors	
Hypertension	78(58)
Alcohol	2(1.5)
Diabetes mellitus	34(25.2)
Smoking	20(14.8)
Hypercholesterolemia	37(27.4)
Etiology	
Large-artery atherosclerosis	32(23.7)
Small-vessel disease	7(5.2)
Cardioembolic	39(28.9)
Undetermined etiology	56(41.5)
ECG abnormalities	
Atrioventricular block	1(0.8)
Left ventricular hypertrophy	3(2.2)
Q wave	6(4.4)
Atrial fibrillation	25(18.5)
T wave	7(5.2)
Discharge treatment	
Antiplatelets	97(72)
Anticoagulation	38(27.4)
Carotid endarterectomy	3(2.2)
Statins	23(17.0)

fugax, or aphasia were present alone or in combination with contralateral sensory or motor dysfunction limited to one side of the body. Vertebrobasilar TIA was represented by the following symptoms: bilateral or shifting motor or sensory dysfunction, complete or partial loss of vision in both homonymous fields, or any combination thereof.

Examinations during admission included medical history; physical examination; routine blood biochemistry; ECG, chest x-ray; transthoracic echocardiography and Holter ECG when indicated; cervical carotid ultrasound and transcranial Doppler ultrasonography; and CT scan.

Transcranial Doppler (TCD) recordings were performed on admission, within the first 24 hours after symptoms onset, with the use of a Multi-Dop-X/TCD device (DWL Elektronische Systeme GmbH). Intracranial stenoses were diagnosed if the mean blood flow velocity at a circumscribed insonation depth was > 80 cm/s, with side-to-side differences > 30 cm/s and signs of disturbed flow. Baseline cervical internal carotid artery (ICA) atherosclerosis was categorized by Eco Doppler as follows: absent; mild, if one or both ICAs had <50% stenoses; moderate, when any of the ICA presented <70% stenoses; and severe, if any ICA had >70% stenoses or there was a history of carotid surgery.

Patients were classified as having large-artery occlusive disease if moderate or severe stenoses were detected by cervical and cranial ultrasonographic studies.

An ECG was performed within one day after symptoms onset. Abnormal ECG findings included any of the following diagnoses: atrial fibrillation, atrioventricular block, left ventricular hypertrophy, T wave abnormality, or Q wave.

Cranial CT was performed on a Multislice MX8000 Philips spiral CT scanner with 4 rows of detectors.

Baseline Vascular Risk Factors

Hypertension was defined as a systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg or diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg or current use of antihypertensive medications. Cigarette smoking was defined as present if the patient reported smoking cigarettes during the past five years. Hypercholesterolemia was defined as a total cholesterol concentration ≥ 220 mg/dL or the current use of lipid-lowering agents. Diabetes mellitus was defined by history of fasting glucose ≥ 126 mg/dL or the current use of hypoglycemic drugs. History of diagnosed coronary artery disease, intermittent claudication, atrial fibrillation and valvular heart disease was also recorded.

Classification of Stroke Subtypes and Clinical Endpoint

TIAs were classified etiologically according to the Trial of ORG 10172 [18] as due to large-artery occlusive disease, small-vessel disease, cardioembolic, uncommon or undetermined cause. Patients were followed-up for 12 months. Clinical interviews were performed every three months during the follow-up. Endpoint events included further stroke or TIA, coronary ischemic event, and clinical debut of peripheral arterial disease

Blood Sampling and High sensitivity CRP (hs-CRP) level determination

Blood samples were drawn within the first 24 hours after the beginning of clinical symptoms. After centrifugation at 3500 rpm and 4°C for 15 minutes, serum was blindly coded and stored at -80° until used. Hs-CRP levels were obtained with a Behring Nephelometer Analyzer and expressed in milligrams per liter. In every case hs-CRP levels were obtained before a new follow-up event.

Statistical Analysis

Analyses were performed with the SPSS statistical package, version 12.0. Statistical significance for intergroup differences was assessed by the χ^2 test for categorical variables and the Student *t* and Mann-Whitney *U* tests for continuous variables. Univariate analyses were performed to detect variables associated with the occurrence of cerebral ischemic event or any major vascular event. Receiver operating characteristic (ROC) curves were configured to establish cut-off points of hs-CRP level that optimally predicted the occurrence of end point events (a cutoff point of 4.1 mg/L was detected and included into the univariate and multivariate analyses). Cox proportional hazards multivariate analyses were used to identify predictors of further cerebral ischemic events or any major vascular event, in which age, sex,

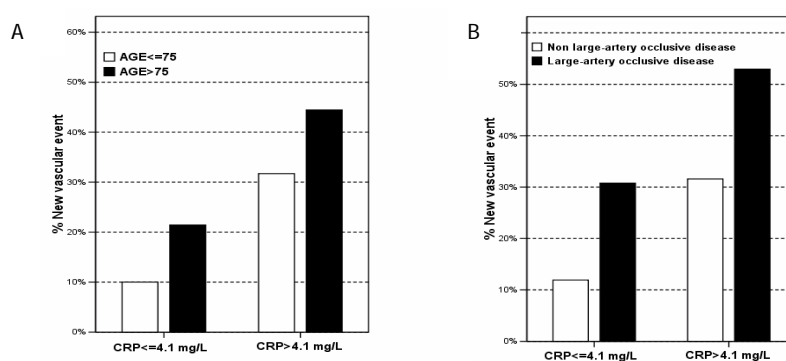


FIGURE 1. The hazard of new vascular events increases with higher levels of CRP, adding risk to age (A) and large-artery atherosclerosis (B).

vascular risk factors and variables showing $p < 0.1$ on univariate testing were included. Finally, cumulative event-free rates for the time to an ischemic event were estimated by the Kaplan-Meier product limit method, and patients with hs-CRP level below or above 0.41 mg/dL cutoff point were compared by the log-rank test. A probability value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

A total of 135 patients were included in the study. Table 1 shows baseline characteristics of the study population and etiological classification of TIA. Mean age of patients was 73.16 ± 12 years. Hypertension, present in 78 (58%) cases, was the main vascular risk factor. Median duration of symptoms was one hour. Carotid territory TIA was defined in 68 patients (50.4%), while vertebrobasilar territory was defined in 15 patients (11.1%). Regarding etiologies 23.7% of TIA patients were classified as large-artery atherosclerosis subtype and emboligenic cardiac diseases were observed in 28.9% of patients. Extracranial stenoses were detected in 22 (16.3%) patients; 4 (3.2%) were mild, 6 (4.8%) were moderate and 12 (9.7%) were severe. In 23 (17%) patients intracranial stenoses were detected. Cranial CT scan performed within 24 hours of symptom onset showed hypodensities suggestive of chronic ischemic infarct in 39 (29%) patients. Median hs-CRP concentration was 5.0 mg/L.

No significant differences in hs-CRP levels were observed regarding age, vascular risk factors, etiology or vascular territory and presence of intracranial stenoses or grade of extracranial stenoses. However, CRP concentration was higher in females than in males (6.6 mg/L vs 3.3 mg/L; $p < 0.05$). Regarding the relationship of CRP with other analytical parameters, a significant correlations between baseline CRP and fibrinogen, and leukocytes count were found ($r = 0.55$, $p < 0.01$ and $r = 0.26$, $p < 0.01$ respectively).

Follow-Up Endpoints

During one year follow-up, 28 (20.7%) new cerebral ischemic events were recorded, divided into 12 new TIAs and 16 ischemic strokes. Six (4.4%) coronary events appeared and peripheral arterial disease was identified in four patients.

Mortality rate among this population was 8.9% by the end of follow-up. Among those 12 patients, death was related to a vascular event in nine cases (vascular death rate = 6.7%).

Variables Associated With Cerebral Ischemic And Vascular Events (Univariate Analyses).

Table 2 shows the univariate analyses of variables associated with cerebral ischemic event and major vascular events occurring during follow-up. Age, large-artery occlusive disease, intracranial stenoses, chronic ischemic infarct in CT and hs-CRP > 4.1 mg/L were associated with an increased risk of further cerebral ischemic events (all $p < 0.05$). Regarding any vascular ischemic event, older patients and those with previous coronary disease, carotid territory of TIAs, large-artery occlusive disease, and hs-CRP > 4.1 mg/L were at higher risk of further events (all $p < 0.05$).

Independent Predictors of New Cerebral Ischemic or Vascular Events (Multivariate Analyses)

In Cox proportional hazards multivariate analyses, in which variables showing $p < 0.1$ on univariate models, age, sex and vascular risk factors were included; age (HR 1.07; 95% CI, 1.01 to 1.12; $p = 0.02$), large-artery occlusive disease (HR 2.73; 95% CI, 1.16 to 6.41; $p = 0.02$) and hs-CRP > 4.1 mg/L (HR 2.81; 95% CI, 1.12 to 7.10; $p = 0.03$) were also independent predictors of further cerebral ischemic events. Moreover, age (HR 1.06; 95% CI, 1.02 to 1.12; $p = 0.01$), large-artery occlusive disease (HR 2.76; 95% CI, 1.30 to 5.89; $p = 0.01$) hs-CRP > 4.1 mg/L (HR 2.59; 95% CI, 1.18 to 5.70; $p = 0.02$) were independent predictors of any vascular event during the follow-up (figure 1). Kaplan-Meier curves shown in figure 2 illustrate that patients with greater higher CRP level have significantly lower percentage of survival free of new events.

DISCUSSION

The present study suggests that rapid CRP measurement following TIA might play an important role in the selection of patients at highest risk of new cerebral ischemic and vascular events. Only a small number of clinical factors have been found to be weakly associated with an increased

Table 2. Univariate analyses of variables associated with new cerebral ischemic or any vascular event

	Cerebral ischemic event			Any vascular event		
	No n=107	Yes n=28	P	No n= 98	Yes n=37	P
Age, y	71.82	78	0.01	71.21	78.16	0.00
Sex male	53.3	50.0	0.76	52.6	52.6	1
Previous stroke	26.0	32.1	0.51	24.2	35.1	0.21
Hypertension	56.7	60.7	0.71	54.7	64.9	0.29
Alcohol	1.9	0	1	2.1	0	1
Coronary disease	16.3	25.0	0.29	12.6	32.4	0.01
Diabetes mellitus	25.0	28.6	0.70	22.1	35.1	0.12
Smoking	14.4	14.3	0.98	13.7	16.2	0.71
Atrial fibrillation	23.1	28.6	0.55	23.2	27.0	0.64
Peripheral arterial disease	8.7	7.1	1	6.3	13.5	0.18
Hypercholesterolemia	28.8	21.4	0.43	27.4	27.0	0.97
Cardiac insufficiency	3.8	7.1	0.61	3.2	8.1	0.22
Valvular heart disease	7.7	0	0.20	8.4	0	0.11
Atrioventricular block	1.0	0	1	1.1	0	1
Left ventricular hypertrophy	2.0	4.0	0.50	2.2	3.1	1
Q wave	4.1	4.0	1	3.3	6.3	0.60
ECG Atrial fibrillation	18.2	19.2	0.90	18.7	17.6	0.89
T wave	5.1	4.0	1	5.5	3.1	0.59
Duration>1h	57.0	56.5	0.97	58.3	53.1	0.61
Cluster TIA	22.3	20.0	0.80	23.4	17.6	0.49
Carotid territory	47.6	65.5	0.20	44.1	66.7	0.02
Vertebrobasilar territory	12.6	3.8	0.20	12.9	5.6	0.23
Uncertain territory	40.8	34.6	0.56	44.1	27.8	0.09
Large-artery occlusive disease	19.4	38.5	0.40	18.3	36.1	0.03
Cardioembolic	28.2	23.1	0.60	26.9	27.8	0.91
Small-vessel	5.8	3.8	1	6.5	2.8	0.67
Inhabitual etiology	1	0	-	1	0	-
Undetermined etiology	44.7	34.6	0.35	46.2	33.3	0.18
Extracranial stenoses	13.9	26.9	0.11	12.1	27.8	0.03
Intracranial stenoses	12.9	34.6	0.01	12.1	30.6	0.01
Chronic ischemic infarct in CT	25.2	42.3	0.09	24.5	40.0	0.08
Antiplatelets at discharge	71.0	76.0	0.62	70.7	75.8	0.57
Anticoagulation at discharge	31.0	20.0	0.28	29.3	27.3	0.82
Carotid endarterectomy at discharge	5.0	4.0	0.83	4.3	6.1	0.69
Statins	17.0	16.0	0.91	16.3	18.2	0.80
Leukocytes, mean 10 ⁹ /L	229.66	223.71	0.69	229.94	224.58	0.69
Fibrinogen, median; mg/dL	3.40	3.50	0.95	3.50	3.50	0.97
HS-CRP>4.1 mg/L	51.4	78.6	0.01	49.5	76.3	0.04

risk of stroke or vascular events after a TIA, and consequently patients at high risk of recurrent vascular events cannot be reliably identified [5,19,20].

To our knowledge this is the first study pointing CRP as a prognostic tool in TIA patients. If we consider that these patients have small or no brain lesions as shown by diffusion-weighted magnetic resonance imaging reports [33], CRP concentration, measured within hours of clinical onset might reflect baseline increased inflammatory activity. In fact, patients with high CRP level have also an increased hazard for further major vascular events such as vascular death and cardiovascular events, supporting the concept of “unstable patients” with unstable plaques at several critical points of their vascular tree.

Biomarkers such as CRP are powerful predictors of future coronary and cerebral ischemic events in patients with [8-10, 12, 13, 21, 22] and without past history of vascular ischemic events [7, 23]. Moreover, in primary prevention it offers prognostic value exceeding that of LDL cholesterol [15] and it is significantly associated with an increased risk of developing hypertension [25], and type-2 diabetes mellitus [26]. Furthermore, recent prospective data indicate that CRP is clinically useful for future cardiovascular risk prediction across a full range of values [15].

Previous studies in stroke patients demonstrated that CRP levels determined during admission [21, 27, 28], 72 hours after onset of symptoms [29], and at discharge [28] predicts the risk of recurrent events. Moreover hs-CRP serum level predicts further ischemic events in patients with first-ever TIA or stroke with intracranial large-artery occlusive disease [22].

CRP is not only a marker of systemic inflammation but may also be a direct mediator of plaque formation. CRP prediction of atherosclerosis may be due to its ability to incite endothelial dysfunction. It has been demonstrated that CRP can decrease eNOS mRNA, increase ET-1, and upregulate several adhesion molecules and chemoattractant chemokines, uncovering a proinflammatory and proatherosclerotic phenotype [30]. Its direct role in atherothrombosis has been demonstrated in mice transgenic for human CRP, which express elevated CRP levels and have increased rates of arterial thrombosis compared with wild-type mice [31]. Moreover, human CRP transgene expression causes accelerated aortic atherosclerosis in apoE ^{-/-} deficient mice [32].

Patients with elevated CRP associated with high risk of further vascular events might benefit of an aggressive secondary prevention. There are several non-drug interventions to lower CRP. These include weight loss, diet, exercise, and smoking

Table 3. Multivariate analyses of variables associated with further cerebral ischemic and vascular events

	Cerebral ischemic event			Any vascular event		
	Hazard Ratio	95% CI	P	Hazard Ratio	95% CI	P
Age	1.07	1.01-1.12	0.01	1.06	1.02-1.11	0.01
Large-artery occlusive disease	2.73	1.16-6.41	0.02	2.76	1.30-5.89	0.01
hs-CRP>4.1mg/L	2.81	1.12-7.10	0.03	2.57	1.17-5.65	0.02
Coronary disease	-	-	-	2.97	1.35-6.57	0.01

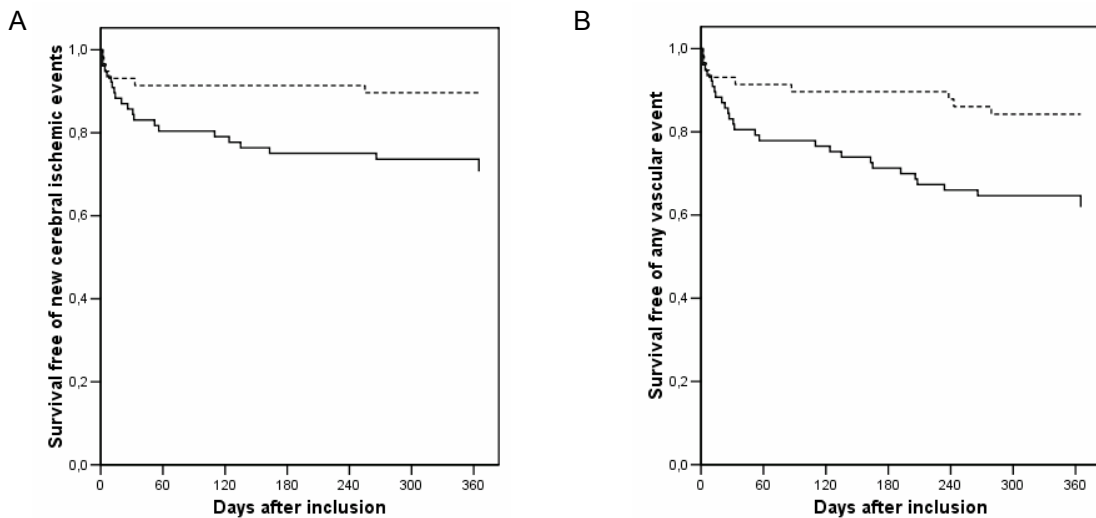


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of the proportion of patients remaining free from any cerebral ischemic event (A, $p=0.010$, log-rank test) or from any ischemic event (B, $p=0.005$, log-rank test). Dashed line indicates hs-CRP ≤ 4.1 mg/L; solid line indicates hs-CRP >4.1 mg/L

cessation [34, 35]. Moreover some drugs, particularly aspirin [36-38], statins [23, 39], and angiotensin-converting enzyme inhibitors [40] have shown to decrease CRP level [35]. Furthermore, following withdrawal of statin therapy there is an increase in the level of this biomarker that may be a contributing factor to the increased incidence of vascular events reported in that situation. Consequently, the presence of a therapy in patients with elevated CRP concentration that might improve their outcome supports the relevance of its rapid determination.

This study has several limitations. Namely, a greater cohort would be necessary to better explore TIA subgroups. Secondly, CRP levels were only measured at baseline and this cannot eliminate the possibility that a clinically silent acute-phase response or a subclinical infection could temporally increase its levels. Although several functional polymorphisms have been identified in the CRP gene [41-43], whether high levels of CRP identified among some of our patients respond to a genetic background has not been tested in the present study.

In conclusion, increased CRP level, whatever the reason for the increase, may contribute to identify patients at high risk of further vascular events following TIA. Since optimizing secondary

prevention therapy in those patients is feasible, CRP should be included in the routine protocol of TIA patients in order to avoid not only recurrent strokes but also coronary disease and death.

References

1. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284:2901-2906.
2. Sacco RL. Risk factors for TIA and TIA as a risk factor for stroke. *Neurology* 2004;62:S7-11
3. Hankey G, Slattery J, Warlow CP. Can the long-term outcome of individual patients with transient ischemic attacks be predicted accurately?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:752-759.
4. Johnston SC, Sidney S, Bernstein AL, Gress DR. A comparison of risk factors for recurrent TIA and stroke in patients diagnosed with TIA. *Neurology* 2003;60:280-285.
5. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Makuch RW, Sarrel PM, Roberts RS, Gent M, Rothwell P, Sacco RL, Liu RC, Boden-Albala B, Horwitz RI. The stroke prognosis instrument II (SPI-II) : A clinical prediction instrument for patients with transient ischemia and nondisabling ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:456-462.

6. Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, Tu JV, Svenson LW, Schopflocher DP. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. *Neurology* 2004;62:2015-2020.
7. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-843.
8. Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003;107:370-372.
9. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-466.
10. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:981-985.
11. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke* 2001;32:917-924.
12. Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2459-2464.
13. Suleiman M, Aronson D, Reisner S, Kapeliovich MR, Markiewicz W, Levy Y, et al. Admission C-reactive protein levels and 30-Day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 2003;115:695-701.
14. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839-844.
15. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004;109:1955-1959.
16. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
17. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990;21:637-676.
18. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
19. Dippel DW, Koudstaal PJ. We need stronger predictors of major vascular events in patients with a recent transient ischemic attack or nondisabling stroke. Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke* 1997;28:774-776.
20. Hankey GJ, Dennis MS, Slattery JM, Warlow CP. Why is the outcome of transient ischaemic attacks different in different groups of patients? *BMJ* 1993;306:1107-1111.
21. Di Napoli M. C reactive protein and acute phase of ischaemic stroke. *BMJ* 2001;322:1605-1606.
22. Arenillas JF, Álvarez-Sabín J, Molina CA, Chacón P, Montaner J, Rovira A, Ibarra B, Quintana M. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke* 2003;34:2463-2470.
23. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM, Jr. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-1965.
24. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-1565.
25. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290:2945-2951.
26. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-334.
27. Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2459-2464.
28. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic. *Stroke* 2001;32:133-138.
29. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:981-985.
30. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003;108:1917-1923.
31. Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, Peng L, Chen Z, Seifert P, et al. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. *Circulation* 2003;108:512-515.
32. Paul A, Ko KW, Li L, Yechoor V, McCrory MA, Szalai AJ, et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004;109:647-655.
33. Gass A, Ay H, Szabo K, Koroshetz WJ. Diffusion-weighted MRI for the "small stuff": the details of acute cerebral ischaemia. *Lancet Neurol* 2004;3:39-45.
34. Okita K, Nishijima H, Murakami T, Nagai T, Morita N, Yonezawa K, Iizuka K, Kawaguchi H, Kitabatake A. Can exercise training with weight loss lower serum C-reactive protein levels? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1868-1873.

35. Adams J, Apple F. Cardiology patient page. New blood tests for detecting heart disease. *Circulation* 2004;109:E12-14.
36. Kennon S, Price CP, Mills PG, Ranjadayalan K, Cooper J, Clarke H, Timmis AD. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1266-70.
37. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-79.
38. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzias P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999;100:793-8.
39. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E, the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-28
40. Di Napoli M, Papa F. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use is associated with reduced plasma concentration of C-reactive protein in patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:2922-9.
41. Brull DJ, Serrano N, Zito F, Jones L, Montgomery HE, Rumley A, Sharma P, Lowe GD, World MJ, Humphries SE, Hingorani AD. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2063-2069.
42. Obisesan TO, Leeuwenburgh C, Phillips T, Ferrell RE, Phares DA, Prior SJ, et al. C-reactive protein genotypes affect baseline, but not exercise training-induced changes, in C-reactive protein levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1874-1879.
43. Zee RY, Ridker PM. Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis. *Atherosclerosis* 2002;162:217-219.

6 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Riesgo de sufrir episodios vasculares tras un AIT

Los tres estudios demuestran el elevado riesgo de sufrir un episodio vascular tras un AIT durante el seguimiento a medio y corto plazo (Tabla 8), de forma similar a lo observado en otros trabajos publicados y que han sido expuestos en el apartado 2.2.3 de la Introducción.

En el primer estudio, sobre un total de 83 pacientes, 16 (19,3%) sufrieron un ictus isquémico durante el seguimiento (mediana de 12,8 meses). Un paciente presentó una hemorragia intracraneal (1,2%), dos pacientes tuvieron un infarto agudo de miocardio y dos más desarrollaron clínica de arteriopatía periférica. En total, a lo largo de todo el seguimiento, 20 pacientes (24,1%) sufrieron un episodio vascular. A corto plazo, dentro de los primeros 90 días la incidencia de complicaciones también es elevada: 11 (13,3%) casos de ictus isquémico y 13 (15,7%) episodios vasculares nuevos.

En el trabajo que evalúa el papel pronóstico de los niveles séricos de PCR los datos de seguimiento son superponibles. Tras un año, se recopilaban 28 (20,7%) nuevos episodios compatibles con ictus isquémico. Ocho pacientes (6%) sufrieron un episodio de coronariopatía mientras que cuatro (3%) desarrollaron clínica de arteriopatía periférica. De los doce pacientes que fallecieron (8,9%), nueve pacientes tuvieron una muerte de causa vascular (6,7%).

A corto plazo, el riesgo de nuevos episodios vasculares también es elevado. Así el estudio sobre 311 pacientes con AIT, durante los primeros 7 días de seguimiento, 20 (6,4%) pacientes sufrieron un infarto isquémico cerebral. A los 90 días de seguimiento, 51 (16,4%) pacientes tuvieron un ictus isquémico, mientras que un único paciente presentó una hemorragia intracraneal parenquimatosa, 5 (1,6%) pacientes un episodio de cardiopatía isquémica y un paciente arteriopatía periférica. De ellos, siete murieron por una causa vascular.

ENDPOINTS	Estudio DF		Estudio PCR		Estudio ultrasonografía	
	90 días N(%)	Todo el seguimiento* N(%)	90 días N(%)	1 año N(%)	7 días	90 días
Ictus isquémico	11 (13,3)	16 (19,3)	18 (13,3)	28 (20,7)	20 (6,4)	51 (16,4)
Hemorragia intracraneal	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (0,7)	2 (1,5)	0	1 (0,3)
Muerte de causa vascular	2 (2,4)	2 (2,4)	5 (3,7)	9(6,7)	0	7 (2,3)
Arteriopatía periférica	0 (0)	2 (2,4)	0 (0)	4 (3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Cardiopatía isquémica	1 (1,2)	2 (2,4)	3 (2,2)	8 (6)	0	5 (1,6)
Cualquier episodio vascular	13 (15,7)	20 (24,1)	23 (17,0)	37 (27,4)	21 (6,8)	58 (18,6)

*Mediana de seguimiento de 12,8 meses

Tabla 8. Resumen seguimiento de los tres trabajos

6.2 La presencia de lesiones en difusión y la duración de los síntomas se relacionan con la recurrencia clínica

El primer trabajo demuestra la importancia de la realización de una RM con secuencias de difusión en el estudio de un paciente con AIT. La presencia de alteraciones en dichas secuencias junto con la duración de la clínica se comportan como predictores independientes para la recurrencia de ictus y la aparición de nuevos episodios vasculares. La figura 12 muestra como el riesgo de padecer uno de estos episodios se incrementa en función de la duración mayor o menor a una hora de los síntomas y la anormalidad de la DF. Así el riesgo de presentar un episodio cerebral isquémico durante el seguimiento que fue del 19,3%, disminuye al 10,7% en los pacientes con normalidad de la DF y con corta duración de los síntomas. En cambio, en los pacientes con duración mayor de una hora o con anormalidad en la DF el riesgo se incrementa a un 20%. Finalmente, aquellos pacientes en los que la duración de la clínica fue más prolongada y existían lesiones en las secuencias de difusión el riesgo se incrementó de forma considerable hasta un 40%. Por lo que refiere a la aparición de episodios vasculares mayores los datos son superponibles. De esta forma, de un 10,7% en los pacientes sin ninguna de las variables temporo-radiológicas, pasamos a un 24% si la duración de los síntomas fue mayor a una hora, a un 26,7% si existían anomalías en la DF, y hasta el 50% si coexistía en el mismo paciente el

criterio temporal (duración mayor a una hora) y el criterio radiológico (anomalía en la DF).

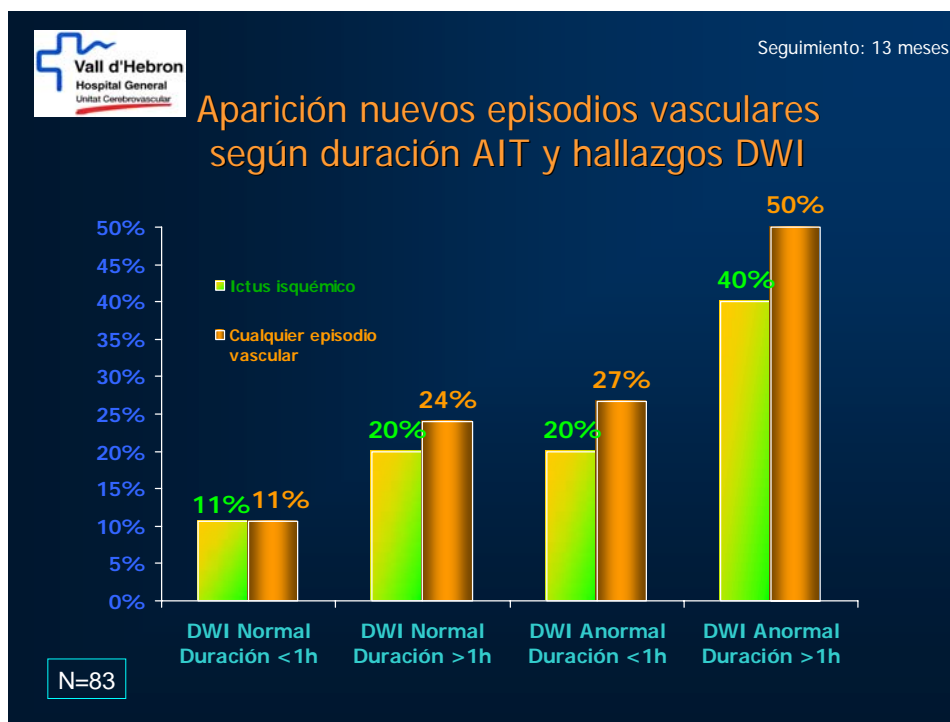


Figura 14. Incremento del riesgo de presentar recurrencia de ictus isquémico y cualquier episodio vascular en función de la anomalía en la DF por RM y la duración de los síntomas

Se trata del primer estudio de la literatura que tiene en consideración el papel de la DF en el pronóstico de estos pacientes. Como se ha expuesto en la introducción, hasta la fecha únicamente se habían estudiado las variables que se asociaban a la presencia o no de lesiones en difusión. Nunca se había valorado de forma prospectiva si existía una diferente evolución de los pacientes durante el seguimiento en función de la presencia o no de alteraciones en difusión.

El diagnóstico del paciente con un episodio transitorio de déficit neurológico puede llegar a constituir un verdadero arte. Como ya se ha comentado en la introducción, existen muchas entidades que simulan un AIT. Además, en la gran mayoría de los casos, el facultativo no está presente durante la expresión de los síntomas. La anormalidad en DF apoya a que la etiología del episodio sea isquémica mientras que la duración de la clínica incrementa el valor pronóstico de la resonancia. Los casos con pronta recuperación clínica y sin lesiones en DF podrían tratarse de falsos diagnósticos de AIT. No obstante no hay que olvidar que en dicha cohorte de pacientes el riesgo de recurrencia no es desdeñable y que existen pacientes con fuentes evidentes de cardioembolismo o con patología de gran vaso aterosclerótica que sufren episodios con estas características. Hemos de tener presente que hay pacientes que comparten una misma patología isquémica subyacente pero que tienen un pronóstico diferente. Existirían por tanto pacientes en los que bajo un mismo proceso etiológico presentarían episodios de menor duración sin lesiones en difusión que tendrían un mejor pronóstico. En este tipo de pacientes podría existir una mayor capacidad endógena para disolver el trombo dentro del lecho vascular cerebral.

Implicaciones

Las secuencias de difusión tienen aplicabilidad en el diagnóstico y en la valoración del pronóstico, tanto a corto como a largo plazo, de los pacientes con un AIT.

6.3 *Importancia del estudio ultrasonográfico en la fase aguda del AIT*

La etiología aterosclerótica de gran vaso, tanto intracraneal como extracraneal, se comporta como un predictor independiente para la recurrencia de ictus y para la aparición de nuevos episodios vasculares. La realización de un estudio ultrasonográfico, dentro de las primeras 24 horas de instaurada la clínica, es de gran utilidad para seleccionar aquellos pacientes que tienen un mayor riesgo durante el seguimiento precoz. Si bien el peor pronóstico de los pacientes con patología extracraneal ya era conocido, el 2º trabajo pone de manifiesto por primera vez el elevado riesgo vascular de los sujetos que han sufrido un AIT secundario a estenosis intracraneal, sobretodo durante los primeros siete días de seguimiento.

Implicaciones.

El estudio ultrasonográfico tanto de los vasos extracraneales como de los intracraneales debe de incluirse en el protocolo diagnóstico de los pacientes con un AIT. Cuanto antes se realice este estudio mayor será el beneficio del tratamiento instaurado.

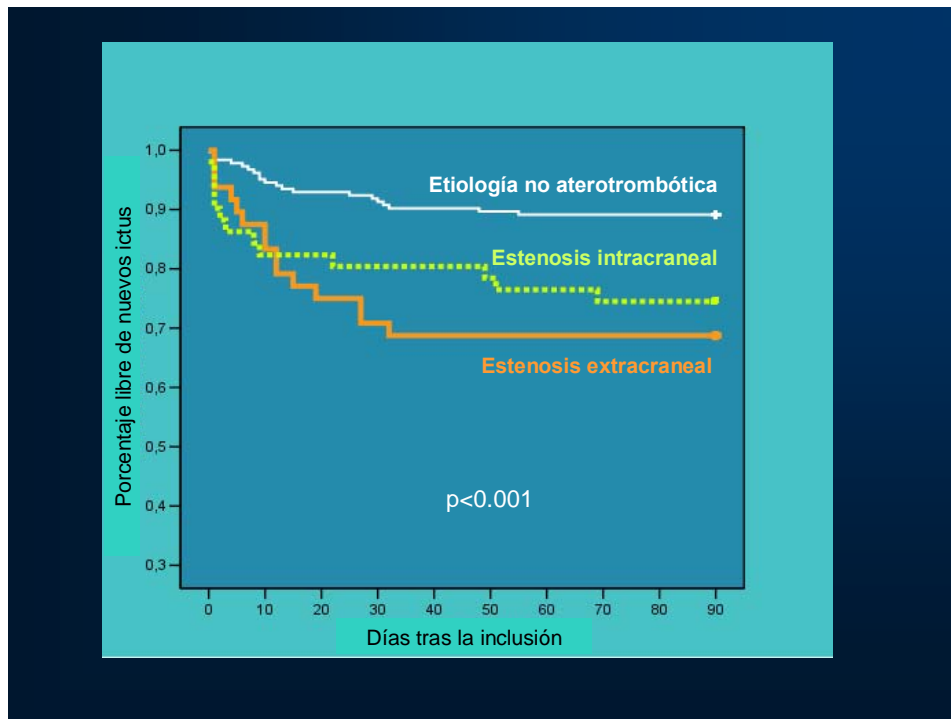


Figura 15. Curva de supervivencia mediante el modelo Kaplan Meier que estima la proporción de pacientes libres de nuevos episodios vasculares cerebrales isquémicos. Existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$; test log rank) entre la proporción de pacientes con estenosis extracraneal o intracraneal libres de recurrencia de ictus y la de los pacientes de etiología no aterotrombótica. Nótese que la mayoría de los nuevos episodios en los pacientes con estenosis intracraneal se produce durante los primeros siete días de seguimiento.

6.4 *Importancia de la determinación de los niveles séricos de PCR en la predicción de recurrencia de los pacientes con un AIT*

La determinación de la PCR dentro de las primeras 24 horas del inicio de la clínica es útil para seleccionar los pacientes con mayor riesgo de recurrencia de ictus y de sufrir un nuevo episodio vascular. Los niveles séricos elevados de este biomarcador podrían poner de manifiesto una elevada actividad inflamatoria que traduciría un proceso aterosclerótico subyacente activo. Los pacientes con niveles elevados de PCR serían unos "pacientes inestables" con placas inestables en diferentes puntos de su lecho vascular.

Estos datos son concordantes con los anteriores estudios en pacientes con ictus isquémico (ver Introducción). A diferencia de éstos, en los que el incremento de la PCR podría ser sinónimo de una mayor extensión de la lesión, en los pacientes con AIT, en los que como máximo se han detectado pequeñas lesiones en difusión, la concentración de PCR mediría la citada actividad inflamatoria basal de los enfermos.

Recientemente, como se expone en el apartado 2.6.4 de la Introducción, se han estudiado varios tratamientos que han demostrado ser efectivos, como los IECAS y las estatinas, en la reducción del riesgo de recurrencia en pacientes con niveles elevados de PCR. Por consiguiente, la determinación de los niveles séricos de la PCR podría ser beneficiosa para estos pacientes, no sólo por la valoración de su pronóstico, sino para la instauración de una terapia más adecuada.

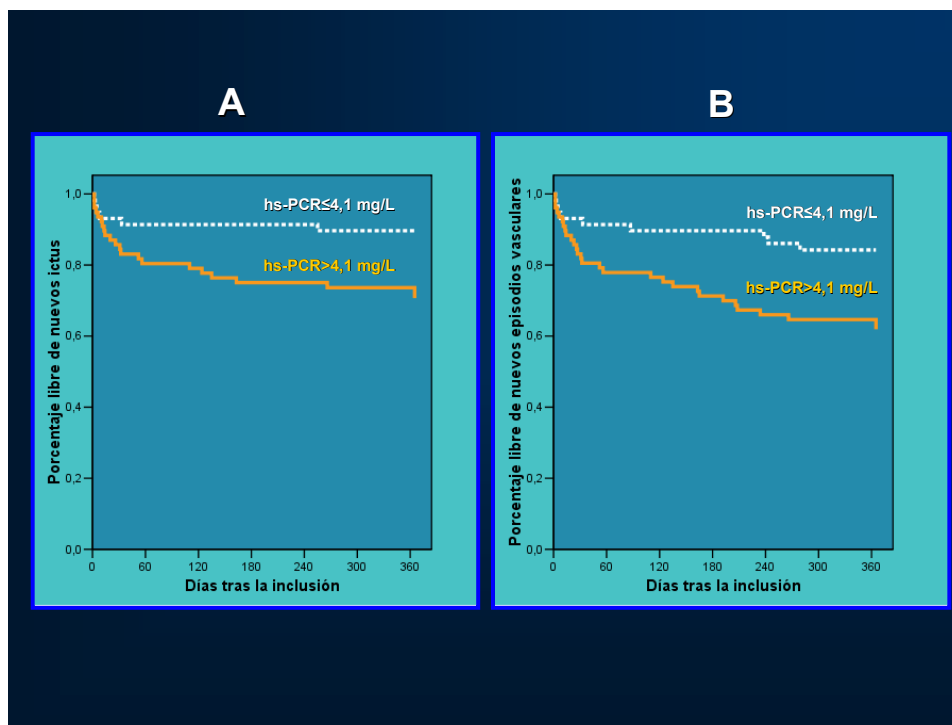


Figura 16. Curva de supervivencia mediante el modelo Kaplan Meier que estima la proporción de pacientes libres de nuevos episodios vasculares cerebrales isquémicos (figura A) o cualquier episodio vascular (Figura B). Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$; test log rank) entre la proporción de pacientes con niveles de hs-PCR $> 4,1$ mg/L y la de los pacientes con niveles inferiores (A, $p = 0,010$ y B, $p = 0,005$, log-rank test)

Implicaciones

La determinación de la PCR dentro de las primeras 24 horas del inicio de los síntomas en los pacientes con AIT es útil para determinar el pronóstico de estos pacientes independientemente de las otras variables clínicas. Extrapolando datos de otros estudios, los pacientes con un mayor riesgo de recurrencia se podrían beneficiar del inicio de una terapia dirigida al decremento de los niveles de PCR.

7 CONCLUSIONES

En los pacientes que han presentado un AIT:

- 1.** El riesgo de recurrencia de isquemia cerebral y de desarrollar nuevos episodios vasculares es elevado tanto a corto como a medio plazo.
- 2.** La presencia de lesiones en las secuencias de difusión por resonancia magnética realizada dentro de los siete primeros días ayuda a seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia de episodios cerebrales isquémicos y de desarrollar nuevos episodios vasculares.
- 3.** La realización de un estudio ultrasonográfico durante la primeras 24 horas es de utilidad para seleccionar a los pacientes de mayor riesgo vascular e instaurar el tratamiento más adecuado.
- 4.** La concentración sérica de PCR de alta sensibilidad determinada en las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas predice el riesgo de recurrencia de isquemia cerebral y de sufrir cualquier episodio vascular.

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acheson J and Hutchinson EC. Observations on the natural history of transient cerebral ischaemia. *Lancet*. 1964;2:871-874.
- Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
- Albers GW. A review of published TIA treatment recommendations. *Neurology*. 2004;62:S26-28
- Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest*. 2001;119:300S-320S
- Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002;347:1713-1716
- Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, et al. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: a statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1999;30:2502-2511
- Albers GW, Yim JM, Belew KM, et al. Status of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation in university hospitals. *Arch Intern Med*. 1996;156:2311-2316
- Albert CM, Ma J, Rifai N, et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine and plasma lipids levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. 2002;105:2595-2599
- Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001;286:64-70
- Algra A, De Schryver EL, van Gijn J, et al. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Stroke*. 2003;34:234-235
- Anzai T, Yoshikawa T, Kaneko H, et al. Association between serum C-reactive protein elevation and left ventricular thrombus formation after first anterior myocardial infarction. *Chest*. 2004;125:384-389
- Arboix A, Díaz A, Pérez-Sempere A, et al. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. *Neurología*. 2002;17:3-12
- Arenillas JF, Alvarez-Sabin J, Molina CA, et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke*. 2003;34:2463-2468
- Arenillas JF, Álvarez-Sabin J, Molina CA, et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke*. 2003;34:2463-2470.

Referencias bibliográficas

- Awad I, Modic M, Little JR, et al. Focal parenchymal lesions in transient ischemic attacks: correlation of computed tomography and magnetic resonance imaging. *Stroke*. 1986;17:399-403
- Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, et al. Transient ischemic attack with infarction: A unique syndrome? *Ann Neurol*. 2005;57:679-686
- Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, et al. 'Footprints' of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14:177-186
- Babikian V, Sloan MA, Tegeler CH, et al. Transcranial Doppler validation pilot study. *J Neuroimaging*. 1993;3:242-249
- Back MR, Wilson JS, Rushing G, et al. Magnetic resonance angiography is an accurate imaging adjunct to duplex ultrasound scan in patient selection for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2000;32:429-438
- Bamford J. Assessment and investigation of stroke and transient ischemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70 Suppl 1:13-6
- Baumgartner RW, Mattle HP and Schroth G. Assessment of $\geq 50\%$ and $< 50\%$ Intracranial Stenoses by Transcranial Color-Coded Duplex Sonography. *Stroke*. 1999;30:87-92
- Benamer H, Steg PG, Benessiano J, et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1998;82:845-850
- Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1991;325:445-453
- Bernade MM and Warlow CP. Cost of identifying patients for carotid endarterectomy. *Stroke*. 2002;33:435-439
- Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999;99:855-860
- Blaschke F, Bruemmer D, Yin F, et al. C-reactive protein induces apoptosis in human coronary vascular smooth muscle cells. *Circulation*. 2004;110:579-587
- Bogousslavsky J and Regli F. Cerebral infarct in apparent transient ischemic attack. *Neurology*. 1985;35:1501-1503
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, et al. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19:1083-1092
- Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*. 2001;103:387-392
- Clark TG, Murphy MF and Rothwell PM. Long term risks of stroke, myocardial infarction, and vascular death in "low risk" patients with a non-recent transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:577-580.
- A classification and outline of cerebrovascular diseases. *Neurology*. 1958;8:395-434.

Referencias bibliográficas

- A classification and outline of cerebrovascular diseases. II. *Stroke*. 1975;6:564-616
- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86
- Coull AJ, Lovett JK and Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ*. 2004;328:326
- Coull AJ and Rothwell PM. Underestimation of the early risk of recurrent stroke: evidence of the need for a standard definition. *Stroke*. 2004;35:1925-1929
- Crisostomo RA, Garcia MM and Tong DC. Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke*. 2003;34:932-937.
- Culebras A, Kase CS, Masdeu JC, et al. Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke: a report of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1997;28:1480-1497
- Chambers JC, Eda S, Bassett P, et al. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation*. 2001;104:145-150
- Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*. 2000;31:1240-1249
- Chernyshev OY, Garami Z, Calleja S, et al. Yield and Accuracy of Urgent Combined Carotid/Transcranial Ultrasound Testing in Acute Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2005;36:32-37
- Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, et al. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology*. 1995;45:1488-1493
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1305-1316
- Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, et al. Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke*. 2004;35:2453-2458
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003
- Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, et al. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. *Circulation*. 2003;108:512-515.
- Davalos A, Matias-Guiu J, Torrent O, et al. Computed tomography in reversible ischaemic attacks: clinical and prognostic correlations in a prospective study. *J Neurol*. 1988;235:155-158
- De Caterina R and Zampolli A. From asthma to atherosclerosis - 5-Lipoxygenase, leukotrienes, and inflammation. *N Engl J Med*. 2004;350:4-6

Referencias bibliográficas

- Demchuk AM, Christou I, Wein TH, et al. Accuracy and criteria for localizing arterial occlusion with transcranial Doppler. *J Neuroimaging*. 2000;10:1-12
- Dennis M, Bamford J, Sandercock P, et al. Computed tomography in patients with transient ischaemic attacks: when is a transient ischaemic attack not a transient ischaemic attack but a stroke? *J Neurol*. 1990;237:257-261
- Dennis M, Bamford J, Sandercock P, et al. Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1990;21:848-853
- Devaraj S, Xu DY and Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003;107:398-404
- Di Napoli M and Papa F. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Use Is Associated With Reduced Plasma Concentration of C-Reactive Protein in Patients With First-Ever Ischemic Stroke. *Stroke*. 2003;34:2922-2929
- Di Napoli M, Papa F and Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke*. 2001a;32:917-924
- Di Napoli M, Papa F and Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic. *Stroke*. 2001b;32:133-138.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-337
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European stroke prevention study. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1-13
- Dippel DW and Koudstaal PJ. We need stronger predictors of major vascular events in patients with a recent transient ischemic attack or nondisabling stroke. Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke*. 1997;28:774-776
- Donnan GA, H.M. D and Brian RC. Warfarin for atrial fibrillation: the end of an era?. *Lancet Neurol*. 2004;3:305-308
- Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, et al. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features. *Neurology*. 1993;43:957-962
- Douglas VC, Johnston CM, Elkins J, et al. Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke*. 2003;34:2894-2899
- The Dutch TIA Trial Study Group. Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or nondisabling stroke. *Stroke*. 1993;24:527-531
- Elgharib N, Chi DS, Younis W, et al. C- reactive protein as a novel biomarker. Reactant can flag atherosclerosis and help predict cardiac events. *Postgrad Med*. 2003;114:39-44; quiz 16
- Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, et al. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ*. 2004;170:1105-1109

Referencias bibliográficas

- Eliasziw M, Streifler JY, Spence JD, et al. Prognosis for patients following a transient ischemic attack with and without a cerebral infarction on brain: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Neurology*. 1995;45:428-431
- Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR, et al. Diffusion MR Imaging and Transient Ischemic Attacks • Response. *Stroke*. 1999;30:2759-c-2768
- Ercan E, Tengiz I, Duman C, et al. Effect of tirofiban on C-reactive protein in non-ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;147:e1-4
- Evans BA, Sick JRD and Whisnant JP. Factors affecting survival and occurrence of stroke in patients with transient ischemic attacks. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:416-421
- Evans GW, Howard G, Murros KE, et al. Cerebral infarction verified by cranial computed tomography and prognosis for survival following transient ischemic attack. *Stroke*. 1991;22:431-436
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497
- Fazekas F, Fazekas G, Schmidt R, et al. Magnetic resonance imaging correlates of transient cerebral ischemic attacks. *Stroke*. 1996;27:607-611
- Feinberg WM, Albers GW, Barnett HJ, et al. Guidelines for the management of transient ischemic attacks. From the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks of the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*. 1994;89:2950-2965
- Fisher CM. Transient ischemic attacks. *N Engl J Med*. 2002;347:1642-1643
- Friese S, Krapf H, Fetter M, et al. Ultrasonography and contrast-enhanced MRA in ICA-stenosis: is conventional angiography obsolete? *J Neurol*. 2001;248:506-513
- Garcia-Monco JC, Marrodan A, Foncea Beti N, et al. Condiciones que simulan un ictus y un ataque isquémico transitorio: análisis prospectivo de los factores de riesgo y perfil clínico en un hospital general. *Neurología*. 2002;17:355-360
- Gladstone DJ, Kapral MK, Fang J, et al. Management and outcomes of transient ischemic attacks in Ontario. *CAMJ*. 2004;170:1099-1104
- Goldstein LB. Extracranial carotid artery stenosis. *Stroke*. 2003;34:2767-2773
- Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:163-182
- Goldstein LB, Bian J, Samsa GP, et al. New transient ischemic attack and stroke. Outpatient management by primary care physicians. *Arch Intern Med*. 2000;160:2941-2946
- Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, et al. Prevention of a First Stroke: A Review of Guidelines and a Multidisciplinary Consensus Statement From the National Stroke Association. *JAMA*. 1999;281:1112-1120

Referencias bibliográficas

- Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med.* 1999;190:1733-1740
- Grotta JC, Welch KM, Fagan SC, et al. Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke.* 2001;32:661-668
- Hankey GJ, Dennis MS, Slattery JM, et al. Why is the outcome of transient ischaemic attacks different in different groups of patients? *BMJ.* 1993;306:1107-1111
- Hankey GJ and Eikelboom JW. Adding aspirin to clopidogrel after TIA and ischemic stroke: Benefits do not match risks. *Neurology.* 2005;64:1117-1121
- Hankey GJ, Slattery JM and Warlow CP. The prognosis of hospital-referred transient ischaemic attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54:793-802
- Hankey GJ, Slattery JM and Warlow CP. Transient ischaemic attacks: which patients are at high (and low) risk of serious vascular events? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55:640-652
- Hankey GJ, Slattery JM and Warlow CP. Can the long term outcome of individual patients with transient ischaemic attacks be predicted accurately? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:752-759
- Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-1695
- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.* 1999;106:506-512
- Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al. Relationship between C-reactive protein and progression of early carotid atherosclerosis in hypertensive subjects. *Stroke.* 2004;35:1625-1630
- Hass WK, Easton JD, Adams HP, Jr., et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1989;321:501-507
- Hatazawa J, Shimosegawa E, Osaki Y, et al. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril therapy improves cerebral perfusion reserve in patients with previous minor stroke. *Stroke.* 2004;35:2117-2122
- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet.* 1997;349:462-466
- Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, et al. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA.* 1997;278:313-321
- Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, et al. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. *Neurology.* 2004;62:2015-2020
- Howard G, Toole JF, Frye-Pierson J, et al. Factors influencing the survival of 451 transient ischemic attack patients. *Stroke.* 1987;18:552-557

Referencias bibliográficas

- Huang YN, Gao S, Li SW, et al. Vascular lesions in Chinese patients with transient ischemic attacks. *Neurology*. 1997;48:524-525
- Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*. 1999;100:793-798
- Inatomi Y, Kimura K, Yonehara T, et al. DWI abnormalities and clinical characteristics in TIA patients. *Neurology*. 2004;62:376-380
- Inatomi Y, Kimura K, Yonehara T, et al. Hyperacute Diffusion-Weighted Imaging Abnormalities in Transient Ischemic Attack Patients Signify Irreversible Ischemic Infarction. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19:362-368
- INE and IDESCAT. Padró municipal de població. La població catalana prop dels 7 milions d'habitants. *Web de la Generalitat de Catalunya*. 2004
- Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, et al. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation*. 2003;108:1428-1431
- Johnston DCC and Goldstein LB. Clinical carotid endarterectomy decision making: Noninvasive vascular imaging versus angiography. *Neurology*. 2001;56:1009-1015
- Johnston DCC and Hill MD. The patient with transient cerebral ischemia: a golden opportunity for stroke prevention. *CMAJ*. 2004;170:1134-1137
- Johnston SC. Clinical practice. Transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2002;347:1687-1692
- Johnston SC and Easton JD. Are patients with acutely recovered cerebral ischemia more unstable? *Stroke*. 2003;34:2446-2450
- Johnston SC, Fayad PB, Gorelick PB, et al. Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults. *Neurology*. 2003a;60:1429-1434
- Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 2000;284:2901-2906
- Johnston SC, Sidney S, Bernstein AL, et al. A comparison of risk factors for recurrent TIA and stroke in patients diagnosed with TIA. *Neurology*. 2003b;60:280-285
- Kamal AK, Segal AZ and Ulug AM. Quantitative Diffusion-Weighted MR Imaging in Transient Ischemic Attacks. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23:1533-1538
- Kennon S, Price CP, Mills PG, et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1266-1270
- Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. The Stroke Prognosis Instrument II (SPI-II) : A Clinical Prediction Instrument for Patients With Transient Ischemia and Nondisabling Ischemic Stroke. *Stroke*. 2000;31:456-462.
- Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*. 1999;30:1174-1180

Referencias bibliográficas

- Kidwell CS and Warach S. Acute ischemic cerebrovascular syndrome: diagnostic criteria. *Stroke*. 2003;34:2995-2998
- Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, et al. Incidence and Short-Term Prognosis of Transient Ischemic Attack in a Population-Based Study. *Stroke*. 2005;36:720-723
- Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237-242
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke*. 2001;32:2735-2740
- Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, et al. Inflammation and coagulation factors in persons >65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2002;89:419-424
- Korogi Y, Takahashi M, Nakagawa T, et al. Intracranial vascular stenosis and occlusion: MR angiographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18:135-143
- Koroshetz WJ. Warfarin, Aspirin, and Intracranial Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1368-1370
- Koudstaal PJ, van Gijn J, Frenken CW, et al. TIA, RIND, minor stroke: a continuum, or different subgroups? Dutch TIA Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:95-97
- Levy DE. How transient are transient ischemic attacks? *Neurology*. 1988;38:674-677
- Li F, Liu K-F, Silva MD, et al. Transient and Permanent Resolution of Ischemic Lesions on Diffusion-Weighted Imaging After Brief Periods of Focal Ischemia in Rats : Correlation With Histopathology • Editorial Comment: Correlation With Histopathology. *Stroke*. 2000;31:946-954
- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;343:1139-1147
- Lisabeth LD, Ireland JK, Risser JM, et al. Stroke risk after transient ischemic attack in a population-based setting. *Stroke*. 2004;35:1842-1846
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331:417-424
- López-Pousa S, Vilalta J and Llinás J. Incidencia de la enfermedad vascular cerebral en España: estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol*. 1995;123:1081-1086
- Lovett JK, Coull AJ and Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004;62:569-573
- Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PA, et al. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack. *Stroke*. 2003;34:e138-e140

Referencias bibliográficas

- Marler JR, Tilley BC, Lu M, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology*. 2000;55:1649-1655
- Marshall J. The natural history of transient ischaemic cerebro-vascular attacks. *QJM*. 1964;33:309-324
- Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, et al. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: the TACIP Study: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2003;34:840-848
- Matias-Guiu J, Oltra A, Falip R, et al. Occurrence of transient ischemic attacks in Alcoi: descriptive epidemiology. *Neuroepidemiology*. 1994;13:34-39
- Mendall MA, Patel P, Ballam L, et al. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *Bmj*. 1996;312:1061-1065
- Mendall MA, Patel P, Ballam L, et al. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ*. 1996;312:1061-1065
- Millikan CH, Siekert RG and Shick RM. The use of anticoagulant drugs in the treatment of intermittent insufficiency and thrombosis within the basilar arterial system. *Trans Am Neurol Assoc*. 1955:132-134
- Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al. A Comparison of Warfarin and Aspirin for the Prevention of Recurrent Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444-1451
- Molina CA and Alvarez Sabin J. Impacto del estudio ultrasonográfico en la fase aguda del ictus isquémico. *Neurología*. 2005;1:32-36
- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1460-1465
- MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991;337:1235-1243
- Muir KW, Weir CJ, Alwan W, et al. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30:981-985
- Murros KE, Evans GW, Toole JF, et al. Cerebral infarction in patients with transient ischemic attacks. *J Neurol*. 1989;236:182-184
- Nguyen-Huynh MN, Fayad P, Gorelick PB, et al. Knowledge and management of transient ischemic attacks among US primary care physicians. *Neurology*. 2003;61:1455-1456
- Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction. *Lancet Neurol*. 2003;2:238-245
- Oelerich M, Lentschig MG, Zunker P, et al. Intracranial vascular stenosis and occlusion: comparison of 3D time-of-flight and 3D phase-contrast MR angiography. *Neuroradiology*. 1998;40:567-573
- Ovbiagele B, Kidwell CS and Saver JL. Epidemiological impact in the United States of a tissue-based definition of transient ischemic attack. *Stroke*. 2003;34:919-924

Referencias bibliográficas

- Pankow JS, Folsom AR, Cushman M, et al. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis*. 2001;154:681-689
- Pasceri V and Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*. 1999;100:2124-2126
- Paul A, Ko KW, Li L, et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2004;109:647-655
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
- Perrone P, Candelise L, Scotti G, et al. CT evaluation in patients with transient ischemic attack: correlation between clinical and angiographic findings. *Eur Neurol*. 1979;18:217-221
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:327-334
- Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329-1339
- Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1998;82:715-719
- Restrepo L, Jacobs MA, Barker PB, et al. Assessment of transient ischemic attack with diffusion- and perfusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:1645-1652
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-369
- Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clinical benefit. *Am Heart J*. 2004;148 (Suppl 1):S19-S26
- Ridker PM, Buring JE, Cook N, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107:391-397
- Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998a;98: 731-732
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy. *N Engl J Med*. 2005;352:20-28
- Ridker PM and Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation*. 2004a;109:1955-1959
- Ridker PM and Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation*. 2004b;109:1955-1959

Referencias bibliográficas

- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Engl J Med.* 1997;336:973-979
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med.* 2000;342:836-843
- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med.* 2001;344:1959-1965
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998b;98:839-844
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347:1557-1565.
- Ridker PM, Stampfer MJ and Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001;285:2481-2485
- Rorick MB, Nichols FT and Adams RJ. Transcranial doppler correlations with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke.* 1994;25:1931-1934
- Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet.* 2004;363:915-924
- Rothwell PM and Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: Time window for prevention is very short. *Neurology.* 2005;64:817-820
- Rovira A, Rovira-Gols A, Pedraza S, et al. Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks. *AJNR. Am J Neuroradiol.* 2002;23:77-83
- Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2004;110:380-385
- Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation.* 2002;105:1760-1763
- Sacco RL. Risk factors for TIA and TIA as a risk factor for stroke. *Neurology.* 2004;62(Suppl 6):S7-S11
- Salgado ED, Weinstein M, Furlan AJ, et al. Proton magnetic resonance imaging in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol.* 1986;20:502-507
- Sattler KJ, Woodrum JE, Galili O, et al. Concurrent treatment with renin-angiotensin system blockers and acetylsalicylic acid reduces nuclear factor kappaB activation and C-reactive protein expression in human carotid artery plaques. *Stroke.* 2005;36:14-20

Referencias bibliográficas

- Saver JL and Kidwell CS. Neuroimaging in TIAs. *Neurology*. 2004;62:S22-25
- Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, et al. Incidence of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes in Segovia, Spain. *Stroke*. 1996;27:667-671
- Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003;290:2945-2951.
- Shelton JE and Gaines KJ. Patients' attitudes towards TIA. *Va Med Q*. 1995;122:24-28
- Siekert RG and Whisnant JP. Cerebral vascular diseases: fourth conference. New York: Grune & Stratton. 1965
- Sokol SI, Portnay EL, Curtis JP, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2004;359:995-1003
- Sorensen PS, Marquadsen J, Pedersen H, et al. Long-term prognosis and quality of life after reversible cerebral ischemic attacks. *Acta Neurol Scand*. 1989;79:204-213
- Stock KW, Radue EW, Jacob AL, et al. Intracranial arteries: prospective blinded comparative study of MR angiography and DSA in 50 patients. *Radiology*. 1995;195:451-456
- Suleiman M, Aronson D, Reisner S, et al. Admission C-reactive protein levels and 30-Day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med*. 2003;115:695-701.
- Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I. *Circulation*. 2003;108:1917-1923
- Takayama H, Mihara B, Kobayashi M, et al. [Usefulness of diffusion-weighted MRI in the diagnosis of transient ischemic attacks]. *No To Shinkei*. 2000;52:919-923
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587
- Thijs VN and Albers GW. Symptomatic intracranial atherosclerosis: Outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology*. 2000;55:490-498
- Tice JA, Browner RP, Tracy RP, et al. The relation of C-reactive protein levels to total and cardiovascular mortality in older U.S. women. *Am J Med*. 2003;114:199-205
- Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Prognostic influence of fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation*. 1997;96:4204-4210
- Tracy RP. Hemostatic and inflammatory markers as risk factors for coronary disease in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol*. 2002;107:93-100
- Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1121-1127
- Van Der Meer IM, De Maat MP, Hak AE, et al. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2002;33:2750-2755

Referencias bibliográficas

- van Latum JC, Koudstaal PJ, Venables GS, et al. Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or minor ischemic stroke and with nonrheumatic atrial fibrillation. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. *Stroke*. 1995;26:801-806
- Van Swieten JC, Kappelle LJ, Algra A, et al. Hypodensity of the cerebral white matter in patients with transient ischemic attack or minor stroke: influence on the rate of subsequent stroke: Dutch TIA Trial Study Group. *Ann Neurol*. 1992;32:177-183
- Van Wijk I, Kappelle L, van Gijn J, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *Lancet*. 2005;365:2098-2104
- Verma S, Badiwala MV, Weisel RD, et al. C-reactive protein activates the nuclear factor-kappaB signal transduction pathway in saphenous vein endothelial cells: implications for atherosclerosis and restenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1886-1891
- Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004;109:2058-2067
- Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106:913-919
- Warach S, Chien D, Li W, et al. Fast magnetic resonance diffusion weighted imaging of acute human stroke. *Neurology*. 1992;42:1717-1723
- The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis. *Stroke*. 1998;29:1389-1392
- Weisberg LA. Computerized tomographic abnormalities in patients with hemispheric transient ischemic attacks. *South Med J*. 1986;79:804-807
- Weisberg LA. Clinical characteristics of transient ischemic attacks in black patients. *Neurology*. 1991;41:1410-1414
- Wentz KU, Rother J, Schwartz A, et al. Intracranial vertebrobasilar system: MR angiography. *Radiology*. 1994;190:105-110
- Whisnant JP, Brown RD, Petty GW, et al. Comparison of population-based models of risk factors for TIA and ischemic stroke. *Neurology*. 1999;53:532-536
- Wijam CA, McBee NA, Keyl PM, et al. Diagnostic impact of early transcranial Doppler ultrasonography on the TOAST classification subtype in acute cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11:317-323
- Willerson JT and Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109 (suppl II):II2-10
- Winbeck K, Bruckmaier K, Etgen T, et al. Transient ischemic attack and stroke can be differentiated by analyzing early diffusion-weighted imaging signal intensity changes. *Stroke*. 2004;35:1095-1099
- Winbeck K, Poppert H, Etgen T, et al. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:2459-2464.

Referencias bibliográficas

Wolbink GJ, Brouwer MC, Buysmann S, et al. CRP-mediated activation of complement in vivo: assessment by measuring circulating complement-C-reactive protein complexes. *J Immunol.* 1996;157:473-479

Wong KS, Huang YN, Gao S, et al. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke. *Neurology.* 1998;50:812-813

Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2004;351:1493-1501

Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, et al. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol.* 2001;158:1039-1057

Yeh ET. CRP as a mediator of disease. *Circulation.* 2004;109:II 11-14

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-153

Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, et al. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:632-637