



CAPÍTULO 3

GUÍA DE ACTUACIÓN CLÍNICA EN EL ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO

J. Tejada, J. Maestre, J. Larracochea, J. Gállego e I. Casado; por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN

Definición

El ataque isquémico transitorio (AIT) es una disfunción neurológica focal de causa vascular con un perfil temporal definido y con características etiopatogénicas similares al infarto cerebral. La duración clásica aceptada de 24 horas se determinó de forma arbitraria (1, 2), por lo cual recientemente un grupo de expertos (TIA Working Group) ha propuesto una nueva definición. Fundamentándose en datos clínicos recientes y en un mejor conocimiento fisiopatológico de la isquemia cerebral, consideran el AIT como un episodio breve de disfunción focal originado por isquemia cerebral o retiniana, cuyos síntomas suelen durar menos de una hora y sin evidencia de infarto cerebral (3). Con esta redefinición, según los autores, se cumplen los principales objetivos que deben guiar la asistencia a pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda. Así, se le da más valor al hecho biológico de objetivar una lesión isquémica cerebral, y por tanto se debe contar con una exploración urgente de imagen que analice dicha posibilidad. Además se establece una analogía con la isquemia cardíaca, en la cual el factor temporal no es el elemento que distingue la angina del infarto, sino la evidencia de daño miocárdico (3).

Clasificación

Al tratarse de un fenómeno temporal con una amplia variabilidad clínica, el AIT se puede clasificar considerando diferentes perspectivas.

En función del territorio vascular afectado, se habla de AIT carotídeo, vertebro-basilar, de localización indeterminada y posible AIT. La definición de posible AIT es aplicable en aquellas situaciones en las cuales la sintomatología no permite hacer un diagnóstico firme de enfermedad cerebrovascular y tampoco existe una alternativa diagnóstica (1).

Aunque es reconocido un solapamiento de síntomas entre la circulación anterior y la posterior (sólo la amaurosis fugaz es exclusiva del sistema carotídeo), según

las manifestaciones clínicas se diferencian varios subtipos de AIT: retiniano, hemisférico cortical, subcortical o lacunar y atípico (4-6).

Por último, siguiendo la clasificación etiopatogénica común a la isquemia cerebral, los AIT pueden clasificarse en aterotrombóticos, cardioembólicos, lacunares, de causa rara y de causa indeterminada.

Historia natural y pronóstico

Hay pruebas reconocidas en numerosos estudios de ámbito comunitario y hospitalario de que el AIT es un predictor clínico de episodios vasculares graves (infarto cerebral, cardiopatía isquémica, muerte por causa vascular y hospitalización por enfermedad vascular). Por este motivo, la atención a los pacientes que presentan un AIT es una de las intervenciones más importantes en prevención secundaria.

Los pacientes con diagnóstico de AIT tienen un riesgo elevado a corto y largo plazo de presentar un ictus. El periodo de mayor riesgo está en el primer año, y especialmente durante los 30 días tras el episodio; se ha determinado un riesgo del 4,4% al 11,5% en el primer mes (7-9). Y lo que es de gran importancia en la atención urgente, el periodo en que más se concentra el riesgo es en el transcurso de las 48 horas posteriores, situándose en el 5,5% para el AIT de origen hemisférico (10) y el 5% para el AIT en general (9). El riesgo anual de presentar un infarto cerebral tras un AIT determinado en estudios comunitarios está entre el 2,4% y el 6,7% (11-13). Los estudios basados en cohortes procedentes de registros hospitalarios dan resultados similares (14-16).

El riesgo de ictus tras un AIT, además de depender del tiempo, está relacionado con la sintomatología del déficit y con la coexistencia de factores. Los síntomas reconocidos como asociados a un mayor riesgo son la duración del AIT superior a diez minutos (9), historia de múltiples episodios en las últimas dos semanas (17), presencia de déficit motores o de síntomas corticales (afasia, negligencia, hemianopsia) durante el episodio (9, 10, 17, 18), AIT hemisférico frente a retiniano (20) y patrones *in crescendo* (21). Algunos síntomas ictales, como los síndromes sensitivos aislados, se han reconocido como de menor riesgo (18). Entre las causas que incrementan el riesgo se incluyen edad superior a 60 años, diabetes, estenosis carotídea crítica sintomática, embolia asintomática detectada por Doppler transcraneal, enfermedad ateromatosa intracraneal, enfermedad cardia-



ca (coronariopatía o insuficiencia cardiaca), cardiopatía embolígena mayor, infartos silentes o leucoaraiosis (10, 22-25). Asimismo, existen otros factores etiológicos cuya presencia o sospecha clínica es indicativa de mayor riesgo: disecciones arteriales, estados de hipercoagulabilidad, vasculopatías inflamatorias, uso de fármacos vasoactivos y trombosis venosa cerebral (26). Recientemente se ha publicado un sencillo sistema de puntuaciones que podría ser útil para identificar los pacientes con alto riesgo de presentar un ictus tras un AIT (27).

El riesgo está directamente relacionado con la necesidad de hospitalización y evaluación urgente (7, 8). Aún no existe información suficiente para diferenciar con seguridad los pacientes con alto o bajo riesgo. Los AIT son atendidos sobre todo en los primeros niveles de asistencia médica de los sistemas de salud (atención primaria y servicios de urgencia) (9, 28, 29). La intervención del neurólogo en la valoración es importante, tanto en su fase inicial de diagnóstico diferencial con otros procesos como en la toma de decisiones terapéuticas (27, 29, 30), proporcionando calidad en la asistencia de los pacientes que consultan por un AIT, ya que muchas consideraciones acerca de los diferentes pasos en la evaluación de este episodio exigen conocimientos y experiencia clínica en la enfermedad cerebrovascular.

Actualmente la red sanitaria española garantiza la evaluación correcta del AIT en el paciente hospitalizado, por lo cual es la vía recomendable frente al estudio ambulatorio (31).

Recomendaciones para la evaluación del AIT

- ❑ El AIT requiere una valoración rápida que exige la hospitalización, donde se realizarán las exploraciones complementarias básicas que permitan diagnosticar la etiología y evaluar el riesgo de recurrencia, a fin de indicar al paciente un tratamiento específico (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).
- ❑ Los pacientes con AIT deben ser evaluados por un neurólogo (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

Evaluación paraclínica del AIT

El criterio diagnóstico estándar para el AIT es el juicio clínico. No existe ninguna prueba que de por sí permita descartar o confirmar la presencia de esta enfer-

medad; las que se pueden realizar tienen una sensibilidad y especificidad determinadas para diagnosticar procesos que subyacen al AIT (lo causan o lo simulan). Sin embargo, no sólo son importantes los valores de sensibilidad y especificidad inherentes a cada prueba, sino su valor predictivo positivo (para confirmar) o negativo (para excluir) al aplicar las pruebas en situaciones clínicas concretas; estos valores dependen en gran medida de la probabilidad previa de cada diagnóstico que se plantea, en función de la cual se deben ordenar dichos estudios para obtener su máximo rendimiento.

Uno de los principales riesgos en el diagnóstico del AIT es su “trivialización”, o consideración inapropiada de proceso “benigno” una vez identificado (32). Conviene precisar que el diagnóstico de AIT no cierra un caso, sino que se trata de un punto de partida que exige en muchas ocasiones un estudio neurovascular extenso. Se ha dicho que este episodio constituye una oportunidad de oro para la prevención de un ictus establecido; de una forma pragmática y por los riesgos que implica, el AIT se debe analizar con la misma urgencia y profundidad que si tratara de un ictus (7, 19, 33). Estos ensayos deben servir al clínico de ayuda para responder a cinco preguntas esenciales (34) para el tratamiento de cada caso: 1) ¿Se trata de un AIT, esto es, de un cuadro de naturaleza isquémica que duró o durará menos de 24 horas? 2) ¿Qué factores de riesgo existen? 3) ¿Cuál es la topografía? 4) ¿Cuál es su mecanismo más probable? 5) ¿Cuánto riesgo existe de que se produzcan nuevos episodios vasculares o la muerte? Las últimas cuatro preguntas son comunes al estudio de todo ictus isquémico.

Para responder a las dos primeras cuestiones y hacer de paso una evaluación global del estado clínico del paciente, en todo AIT se debe realizar de forma urgente un hemograma, un análisis de bioquímica sanguínea (glucemia y perfil lipídico en concreto), un estudio básico de coagulación, una radiografía de tórax, un electrocardiograma (35) y una TC sin contraste; si bien es cierto que el impacto de estas pruebas es bajo si se mide como cambios útiles tras su realización, no deben ser omitidas por su bajo coste y por la importancia de la información que proporcionan para detectar factores de riesgo y otros procesos que pueden requerir un tratamiento específico (36). La TC sigue siendo el estudio de neuroimagen recomendado, tanto para excluir procesos que simulan un AIT (37-39), como por su valor para delimitar una posible lesión isquémica establecida, contribuyendo así a un diagnóstico positivo, a la orientación etiopatogénica y al pronóstico (40). Sin embargo, en los últimos años se han acumulado numerosas



pruebas a favor de la RM, especialmente cuando incluye secuencias sensibles a la hemorragia y secuencias de difusión (41-51). La RM, que resulta patológica en más de la mitad de AIT recientes al mostrar imágenes de lesión tisular aguda, aventaja a la TC en la localización de la lesión, orientación hacia su etiología y valor pronóstico, por lo que ya puede decirse que será el método de neuroimagen de elección cuando su disponibilidad sea mayor, sobre todo si su mayor capacidad diagnóstica se traduce efectivamente en eficacia terapéutica (52). La ventaja de la RM sobre la TC es incuestionable en los AIT que se deben a enfermedad de pequeño vaso, cuya lesión subyacente escapa con mayor frecuencia al poder de resolución de la TC que las lesiones corticales.

El resto de estudios que se ponen en marcha en la evaluación del AIT, además de la RM para el de tipo lacunar, buscan indagar en su etiología y mecanismo, de forma que sea posible establecer tratamientos preventivos específicos, más allá del control de los factores de riesgo vascular y de la antiagregación que serán comunes después de todo episodio de este tipo. Cuando las circunstancias lo requieran, y en realidad sólo ante la consideración de dichos tratamientos, está justificada la realización de exámenes complementarios específicos (53). Así, con respecto al mecanismo aterotrombótico, debe buscarse de forma sistemática la presencia de estenosis significativas de troncos supraaórticos en los pacientes que se supongan candidatos a la corrección quirúrgica o endovascular, preferentemente mediante dúplex transcraneal (DTC), con valores de sensibilidad y especificidad equiparables a los de la angiografía por TC y por RM (Tabla 1) y mejor relación coste-efectividad (34, 54). La angiografía diagnóstica queda restringida hoy a los pacientes que plantean duda entre oclusión y pseudoocclusión, o a aquellos que van a ser intervenidos quirúrgicamente (55). La detección de estenosis intracraneales puede también modificar el tratamiento, por lo cual deben analizarse mediante Doppler o DTC, técnicas que siguen compitiendo con ventaja frente a la TC o la RM angiográficas (34). Incluso en los casos de AIT en los que se sospecha la existencia de un mecanismo aterotrombótico, sólo de forma excepcional estará justificado investigar la existencia de ateromatosis aórtica grave mediante ecocardiografía transesofágica (56) o la realización de estudios de reserva hemodinámica con SPECT o DTC, para afinar la selección de pacientes a los que cabe aplicar tratamiento invasivo (57).

El mecanismo cardioembólico puede ser evidente desde la evaluación inicial por la presencia de una cardiopatía estructural embolígena o una fibrilación auricular; si no es así y la sospecha es fuerte, sea por el perfil clínico o por la neuroimagen,

TABLA 1. Sensibilidad y especificidad de algunos test diagnósticos para la detección de estenosis y oclusión arterial (141).

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Falsos positivos (%)
Dúplex carotídeo			
Estenosis carotídea >70%	87-95	86-97	
Oclusión carotídea			2-7,5
Doppler transcraneal			
Estenosis intracraneal >50%	89-98	87-96	
Angiografía por TC			
Estenosis carotídea >70%	74-100	83-100	
Oclusión carotídea			0
Estenosis intracraneal >70%	78		
Angiografía por RM			
Estenosis carotídea >70%	83-95	89-94	
Oclusión carotídea			2
Estenosis intracraneal >50%	85-88	96-97	

hay que recurrir a la ecocardiografía transtorácica o transesofágica, con tanto más énfasis en función de los hallazgos obtenidos, o modificar de manera efectiva la estrategia de profilaxis secundaria (56, 58). Otro tanto cabe decir del estudio de arritmias paroxísticas (59). Mientras no se defina claramente la actitud ante procesos tales como el foramen oval permeable, el aneurisma de *septum* o las hebras de fibrina, posiblemente no esté justificada una indagación exhaustiva de éstos mediante un procedimiento invasivo como la ecocardiografía transesofágica, pero en algunos casos la aportación del ecocardiograma puede ser excepcionalmente importante (60); cabe recordar que el DTC con contraste aerosalino es muy sensible para detectar una anastomosis derecha-izquierda (61, 62).

Finalmente, la sospecha de mecanismos poco habituales debe conducir a la realización de estudios específicos, ya sean de neuroimagen (disecciones), hematológicos (discrasias, trombofilias, dímero-D, etc.), analíticos de sangre o líquido cefalorraquídeo (colagenosis, vasculitis, etc.), anatomopatológicos o genéticos (63, 64).



Conviene resaltar que no debe considerarse inadecuado diagnosticar un AIT como criptogénico o indeterminado cuando de una filiación más precisa no se desprenda ninguna modificación relevante para el tratamiento posterior, y por tanto no conlleve ningún beneficio para el paciente; esto es especialmente cierto si se introducen criterios de rendimiento en el estudio, como es conveniente.

Puesto que un AIT constituye un importante factor de riesgo para nuevos episodios vasculares y muerte vascular (7, 32, 33), debe considerarse de urgencia un estudio orientado a la puesta en marcha de las mejores estrategias profilácticas, en régimen hospitalario si la infraestructura ambulatoria es deficiente, e incluso cuando existan infraestructuras *ad hoc* (65). Hay indicios de que los AIT con lesión visible establecida en los estudios de neuroimagen (10, 47) conllevan mayor riesgo que aquellos que no dejan huella, lo que justificaría aun más su análisis con las técnicas más sensibles si están disponibles.

La Tabla 2 recoge los estudios complementarios a realizar en el AIT general y en los contextos clínicos más habituales.

Modificación de los factores de riesgo

Desde la publicación de la anterior *Guía para el tratamiento y prevención del ictus* (66) han surgido nuevos datos acerca del beneficio de ciertas intervenciones en la prevención secundaria de los pacientes con AIT o ictus, los cuales ya se han recogido en diversas referencias (67). Además, se dispone de información novedosa sobre los factores de riesgo en la enfermedad cerebrovascular (68).

A pesar de todo, no parece que estas recomendaciones se establezcan de forma suficiente en la práctica clínica (69), y ello a pesar del elevado riesgo que tiene un paciente con AIT de desarrollar precozmente un ictus (8).

Hipertensión arterial

La Hipertensiónj arterial (HTA) es un factor de riesgo independiente para la recurrencia del ictus (70). Los pacientes hipertensos con antecedentes de un AIT o ictus tienen un mayor riesgo de muerte precoz. En un metaanálisis de nueve estudios, la recurrencia de un nuevo ictus, mortal o no, se redujo de forma significativa (RR: 0,72) en los hipertensos tratados frente a los controles que no recibieron tratamiento (71). Una revisión sistemática más reciente de los ensayos clínicos aleatorizados, cuyo objetivo fue el efecto de la disminución de la presión

TABLA 2. Estudios complementarios en el AIT según la situación clínica.

Estudios básicos (a realizar en todos los casos):

- Hemograma, VSG, glucemia, urea, electrolitos, lípidos
- Estudio de coagulación
- Electrocardiograma
- Radiografía de tórax
- TC sin contraste (la RM, incluyendo secuencias sensibles al sangrado y “de difusión”, puede ser de elección si está disponible)
- Estudio neurosonológico (Doppler continuo/dúplex TSA/DTC)

Estudios a realizar en función de la sospecha diagnóstica:

- AIT posiblemente por enfermedad de pequeño vaso (lacunar)¹
 - RM
- AIT posiblemente aterotrombótico^{1, 2}
 - Angiografía por TC³
 - Angiografía por RM³
 - Estudios de “reserva hemodinámica” (mediante DTC, SPECT o PET)
 - Angiografía convencional (si los estudios no invasivos son discordantes entre sí)
- AIT posiblemente cardioembólico¹
 - Ecocardiografía transtorácica/transesofágica
 - Estudio de arritmias
- AIT criptogénico en paciente joven o recurrente
 - RM
 - Autoanticuerpos
 - Anticuerpos antifosfolípidos
 - Cribaje de estados trombofílicos: dímero-D
 - Lactato sérico
 - Homocisteína sérica
 - Serología de sífilis
 - Estudio del líquido cefalorraquídeo
 - Ecocardiografía transtorácica/transesofágica
 - Estudio de arritmias
 - Test de anastomosis derecha-izquierda mediante DTC
 - Angiografía convencional: venografía
 - Estudios genéticos (MELAS, CADASIL, etc.)
 - Estudios biopsicos

¹ Estas posibilidades no se excluyen entre sí; los estudios deben secuenciarse o simultanearse en función de la probabilidad de cada opción diagnóstica y de sus implicaciones para el manejo terapéutico.

² Aplicable también a otras enfermedades que dan lugar a estenosis arterial aguda (disecciones) o crónica.

³ Valores de sensibilidad y especificidad en la Tabla 1.



arterial (PA) sobre la recurrencia de eventos vasculares con ictus o AIT, establece que el descenso de la PA con diversos fármacos reduce la recurrencia de un ictus mortal o no (OR: 0,76; IC95%: 0,63-0,92), de un ictus no mortal (OR: 0,79; IC95%: 0,65-0,95), de un infarto de miocardio (OR: 0,79; IC95%: 0,63-0,98) y de episodios vasculares totales (OR: 0,79; IC95%: 0,63-0,98) (72). Esto ocurre con independencia de las cifras de PA. Una objeción a dichos ensayos es la imposibilidad de evaluar el efecto del descenso de la PA sobre los distintos tipos de pacientes con ictus o AIT.

No obstante, las pruebas del efecto beneficioso de la reducción de la PA en la prevención secundaria del ictus son tan contundentes que algunas guías actualizadas (73) recomiendan en los pacientes con antecedentes de ictus o AIT clínicamente estables y sin contraindicaciones para el tratamiento antihipertensivo la disminución gradual de la PA, modificando sus hábitos de vida y con medicación antihipertensiva: un diurético y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), con independencia de las cifras que tengan y a fin de conseguir la menor PA que toleren (realmente la diana estaría en 130/80 mmHg). En pacientes sintomáticos con estenosis carotídea unilateral o bilateral significativa (>70%), pero no en los que presentan oclusión carotídea unilateral, se debe tener precaución y no seguir pautas de descenso drástico de la PA (74).

Enfermedad cardíaca

Diversas enfermedades cardíacas aumentan el riesgo de presentar un AIT o ictus, siendo la fibrilación auricular la más importante (75). Es curiosa la baja frecuencia de AIT en pacientes con fibrilación auricular y la poca documentación que existe sobre el pronóstico y la eficacia de la terapia antitrombótica en estos casos, debido al relativamente escaso número de ellos incluidos en los ensayos de prevención secundaria. Recientemente se han publicado dos referencias que establecen con claridad el beneficio del tratamiento continuo con anticoagulantes orales (INR 2-3) en la prevención secundaria de las personas con AIT y FA (76, 77).

Como quiera que tras un AIT existe un elevado riesgo de morbilidad cardiovascular a corto plazo (35), sobre todo si hay signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular o trastornos de la conducción auriculoventricular, conviene resaltar que recientemente se ha publicado una recomendación de consenso acerca de la evaluación del riesgo coronario en pacientes con AIT o ictus isquémico (78).

Hipercolesterolemia

Aunque se mantienen enfrentadas las posiciones acerca de si el colesterol es un factor de riesgo para el AIT o el ictus isquémico, parece que se acepta fundamentalmente que la administración de estatinas a los pacientes con antecedentes de AIT o ictus isquémico reduce el riesgo de recurrencias (79).

Basándose en los resultados de varios ensayos clínicos se han publicado unas recomendaciones de consenso (80, 81), en las cuales se establece que la mayoría de los pacientes con estos antecedentes pueden beneficiarse de las estatinas.

Recomendaciones

Para el control de los factores de riesgo modificables se seguirán las recomendaciones recogidas en el capítulo “Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral”.

Tratamiento antitrombótico en el AIT

El tratamiento médico de los AIT se basa en la terapia antitrombótica. Después de un episodio de este tipo, la prevención debe iniciarse lo antes posible, debido al riesgo de recidiva y la probada eficacia de los fármacos antitrombóticos en prevención secundaria (82). Hay dos tipos de agentes de esta clase: antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. Hoy en día existen cinco antiagregantes distintos: el ácido aceilsalicílico, el triflusal, el dipiridamol, la ticlopidina y el clopidogrel. Los anticoagulantes disponibles son la heparina sódica por vía intravenosa y los dicumarínicos por vía oral, que pueden ser el acenocumarol o la warfarina, siendo más frecuente el acenocumarol en nuestro medio. Todos estos medicamentos se han estudiado en numerosos ensayos clínicos y han demostrado su eficacia en la prevención secundaria del ictus en pacientes que han tenido un primer AIT o un infarto cerebral. La decisión de cuál de ellos administrar depende de la interpretación de los ensayos que han utilizado ese agente en concreto. De todas formas, el más empleado sigue siendo el ácido acetilsalicílico, seguramente por su rapidez de acción y por razones económicas. Otro criterio que se utiliza para la selección del fármaco es la etiopatogenia del AIT, como se verá más adelante.

Antes de concretar las indicaciones específicas, es útil conocer las características de cada uno de estos fármacos y algunos puntos controvertidos.



Antiagregantes

Ácido acetilsalicílico y dosis óptima

El ácido acetilsalicílico (AAS) actúa inhibiendo la ciclooxigenasa, con lo cual evita la agregación plaquetaria. La controversia sobre la dosis ideal sigue en discusión. No hay datos definitivos sobre las posibles diferencias de efectividad de dosis tan bajas como 30 mg/día o tan altas como 1500 mg/día (83-87). Las dosis superiores a 350 mg/día han demostrado causar efectos secundarios.

Actualmente se recomienda la utilización de 50 a 325 mg/día (87) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Triflusal

El triflusal es un AAS trifluorado ampliamente difundido en España y comercializado en diversos países. Al igual que el AAS, inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria, pero, a diferencia de aquél, su efecto sobre la ciclooxigenasa vascular es inapreciable. Por otra parte, tanto el triflusal como su principal metabolito HTB son inhibidores del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), por lo cual pueden incrementar los valores intraplaquetarios de AMPC hasta concentraciones terapéuticas. Los últimos estudios han demostrado que su administración a la dosis habitual de 300 mg/12 horas tiene una eficacia similar a la del AAS, con menos complicaciones hemorrágicas a largo plazo. (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) (89, 90).

Dipiridamol y combinación dipiridamol-AAS

El dipiridamol es una sustancia que inhibe la fosfodiesterasa, y su efecto antiagregante se consigue manteniendo elevado el AMPC plaquetario. En un metaanálisis reciente de datos sobre pacientes individuales obtenido de estudios aleatorizados controlados, se ha demostrado que el dipiridamol (frente al placebo), sobre todo en combinación con AAS (frente al AAS solo), reduce la recurrencia en pacientes que han sufrido previamente un ictus isquémico o AIT (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) (91). Por lo tanto, este fármaco tiene un papel importante en la prevención secundaria del ictus, como se recomienda en las guías actuales (88, 92, 93). En España, en la práctica clínica no se usa el dipiridamol solo. Ha surgido mucha controversia sobre la combinación de ambos

medicamentos. En un principio, la asociación no había demostrado ventaja adicional frente al empleo de AAS en los diversos análisis realizados (94, 95). Aunque el estudio ESPS-2 (96) halló un beneficio estadísticamente significativo, los errores metodológicos ponen en duda este resultado. En nuestro país no se comercializa la combinación dipiridamol-AAS. Para contar con una opinión definitiva habrá que esperar los resultados de los estudios ESPRIT y PRoFESS (97, 98).

Ticlopidina

Es una tienopiridina que actúa bloqueando los receptores ADP. Ha demostrado ser algo más eficaz que el AAS a dosis altas en la prevención secundaria del ictus, el AIT y otras enfermedades cardiovasculares agudas (99, 100). El fármaco se emplea a dosis de 500 mg/día repartido en dos tomas. La posible aparición de neutropenia como efecto adverso obliga a controles hematológicos frecuentes durante el primer año. Se indicaba como primera elección (nivel de evidencia I, grado de recomendación A), o bien como alternativa en pacientes con intolerancia al AAS, recidivas a pesar del tratamiento con este último o en enfermos de alto riesgo. Sin embargo, en la actualidad, desde que está disponible el clopidogrel, sólo se usa en las personas que ya estaban tomando dicho fármaco y no en los *de novo*.

Clopidogrel

Esta molécula es muy parecida a la ticlopidina y su mecanismo de acción se asemeja mucho. Su ventaja radica en que tiene una mayor rapidez de acción y menos efectos secundarios. El estudio Caprie (101) demuestra para el clopidogrel (75 mg/día) una reducción del riesgo relativo de ictus, infarto de miocardio y muerte vascular del 8,7% frente al AAS, causando menos hemorragias digestivas y con menor riesgo de neutropenia. Además, en el subgrupo de pacientes con historia previa de episodios vasculares (ictus o infarto de miocardio), el beneficio absoluto del clopidogrel frente al AAS es mayor (102). Por tanto, se indica como antiagregante de primera elección, especialmente en pacientes de alto riesgo vascular o en caso de intolerancia al AAS (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).



Asociación clopidogrel-AAS

En el AIT y también en el ictus isquémico, el recientemente publicado estudio MATCH (103) (clopidogrel y AAS frente a clopidogrel y placebo), realizado en pacientes con antecedentes de ictus o AIT, no ha mostrado beneficio y sí un incremento significativo del riesgo de hemorragia. Sin embargo, el estudio apunta hacia una tendencia beneficiosa de la combinación cuando el tratamiento se instaura en los primeros días o semanas. Este trabajo, que ha sido muy criticado por su diseño, plantea la necesidad de otros ensayos diseñados de forma diferente. Los estudios SPS 3, CHARISMA, ACTIVE, ATARI, ARCH y FASTER aportarán información acerca de si esta combinación es eficaz en la prevención secundaria del ictus isquémico en distintos escenarios (104). Por el momento, la asociación dipiridamol-AAS no se puede recomendar como tratamiento preventivo.

Anticoagulantes

Dentro de los anticoagulantes contamos con la heparina por vía intravenosa y los anticoagulantes orales.

AIT secundario a arteriosclerosis de gran vaso y enfermedad de pequeño vaso

El estudio SPIRIT (105) en pacientes con infarto cerebral no cardioembólico se interrumpió de forma prematura debido al exceso de hemorragias cerebrales en los pacientes tratados con anticoagulantes, probablemente porque mantuvieron unas cifras de anticoagulación altas (INR 3-4,5). Actualmente se está llevando a cabo el estudio ESPRIT en Europa y Australia, con INR <3,5, que también evalúa la asociación de AAS y dipiridamol (106).

El estudio WARSS en pacientes con isquemia cerebral aterotrombótica no ha hallado diferencias significativas entre el AAS y la warfarina (INR 1,4-2,8) (107), por lo cual desaconseja el uso de anticoagulantes orales en este tipo de pacientes. En algunos casos en que existe contraindicación o tolerancia al AAS u otros antiagregantes se puede considerar como una alternativa adecuada a la anticoagulación oral con INR bien controlado. Por lo tanto, según estos datos, actualmente no se recomienda la anticoagulación oral en la prevención secundaria de los pacientes con AIT de origen no cardioembólico (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

El AIT que se pueda producir por una estenosis intracraneal también fue objeto de varios estudios. Un estudio retrospectivo (108) sugería una mayor eficacia de la warfarina frente al AAS en la prevención de episodios vasculares en pacientes con estenosis sintomática de las arterias intracraneales (8,4% frente al 18,1%) y de isquemia cerebral (3,6% frente al 10,4%), así como una relación riesgo-beneficio favorable. Sin embargo, el WASID, un ensayo de gran relevancia publicado en 2005, ha demostrado que la warfarina estaba asociada a un alto porcentaje de efectos adversos, sobre todo de riesgo hemorrágico, y que no muestra beneficio sobre el AAS en este estudio. Se recomienda la administración de AAS en vez de warfarina en pacientes con estenosis arteriales intracraneales (109-111) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

AIT de origen cardioembólico

En general, se plantea que la anticoagulación oral es más eficaz que el AAS en cualquier AIT de origen cardíaco, pero no hay estudios aleatorios realizados para todas las cardiopatías que pueden ser embolígenas.

La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes que tienen fibrilación auricular no valvular y que han sufrido un AIT o un ictus isquémico. Como prevención secundaria, y basándose en estudios como el EAFT y el SPAF-III (112, 113), se demuestra una reducción de la tasa de recurrencia de isquemia cerebral en un 66% en el grupo tratado con anticoagulación oral, frente al 15% del grupo tratado con AAS. Se recomienda la anticoagulación oral (INR 2-3) en los pacientes con fibrilación auricular que hayan presentado isquemia cerebral o un AIT (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Para el resto de cardiopatías se deben seguir las indicaciones recogidas en el capítulo “Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral”.

AIT en diversas situaciones

La anticoagulación podría estar indicada en los pacientes que ya reciben antiagregación y tienen un nuevo episodio de AIT o un AIT *in crescendo*.

El tratamiento con anticoagulantes también se emplea en los pacientes con AIT en procesos tales como disecciones de la arteria carótida extracraneal, esteno-



sis carotídea grave antes de proceder a la cirugía, síndrome del anticuerpo anti-fosfolípido o trombosis venosas cerebrales.

En tales situaciones, algunas muy frecuentes en la asistencia clínica, no existen datos procedentes de estudios aleatorizados que avalen este proceder terapéutico.

Recomendaciones del tratamiento antitrombótico en el AIT

Inicio del tratamiento

Se recomienda iniciar el tratamiento médico antitrombótico tan pronto como sea posible (nivel de evidencia II, grado de recomendación C).

AIT secundario a arteriosclerosis de gran vaso y enfermedad de pequeño vaso

La anticoagulación puede ser una opción en pacientes que tienen AIT repetidos a pesar de estar en tratamiento con antiagregantes plaquetarios (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).

Para el resto de recomendaciones, véase el capítulo “Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral”.

AIT de origen cardioembólico

En caso de fibrilación auricular no valvular, está indicada la anticoagulación a largo plazo (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

El AAS sólo se recomienda cuando el paciente tiene una contraindicación real a la anticoagulación (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

Tratamiento quirúrgico: angioplastia

Las placas de ateroma tienen predilección por determinadas localizaciones arteriales, siendo especialmente frecuentes en la bifurcación carotídea, extracraneal, preferentemente en el seno carotídeo. Las placas ateromatosas crecen hasta llegar a estenotar o trombosar la luz, causando una disminución del flujo sanguí-

neo o cambios morfológicos, como ulceraciones que pueden dar lugar a embolias de localización distante (114).

Endarterectomía

Los resultados de los ensayos NASCET y ECST demostraron claramente la eficacia de la endarterectomía frente al mejor tratamiento médico en pacientes con AIT o ictus no invalidantes y estenosis carotídea >70%, al reducir de forma significativa el riesgo de ictus (115, 116). En estos estudios se utilizaron diferentes parámetros para calcular el grado de estenosis en la arteriografía, con sobreestimación de ésta en el ECST. Aunque es posible establecer una equivalencia entre ambos métodos, en la actualidad la medida más utilizada es la del NASCET (117).

El estudio ECST reclutó 3024 pacientes con AIT o ictus menor dentro de los seis primeros meses, y el NASCET incluyó 2885 pacientes que presentaban un AIT o ictus no invalidante durante los 120 días posteriores al episodio. En ambos la selección fue rigurosa, excluyendo los casos de cardiopatía embolígena, enfermedad grave con limitación de la expectativa de vida en los cinco años siguientes, factores de riesgo mal controlados, estenosis intracraneal de mayor significación que la extracraneal y, concretamente en el NASCET, los mayores de 80 años.

En pacientes con estenosis del 70% al 99%, el NASCET mostró una reducción del riesgo absoluto de ictus ipsilateral del 17% a los dos años (reducción del riesgo relativo del 65%), siendo necesario intervenir quirúrgicamente a seis de ellos para prevenir un ictus en un periodo de dos años. El resultado también fue positivo cuando se valoró cualquier tipo de ictus o muerte. Conviene remarcar que estos resultados se lograron con una morbimortalidad perioperatoria del 5,5% (2,1% de ictus grave o muerte) (118-123). En esta cifra no se incluían las complicaciones de la angiografía, cifradas en torno al 1% (115, 116). El análisis ulterior de los datos del estudio ha permitido comprobar que el beneficio de la cirugía en pacientes sintomáticos persiste más allá de los cinco años (117).

A pesar de que en el ECST la morbimortalidad perioperatoria fue discretamente más alta, los resultados fueron similares en los sujetos sintomáticos con estenosis superior al 70%, con una reducción del riesgo absoluto del 13% a los dos años, siendo necesaria la cirugía en ocho casos para evitar un ictus o una muerte en el mismo periodo de tiempo. En estos dos estudios queda patente que los grupos de pacientes con mayor grado de estenosis se benefician aún más de la endarterectomía (118-120).



En estenosis sintomáticas moderadas (50%-69%), tanto el NASCET como el ECST obtuvieron resultados similares, con una reducción del riesgo absoluto del 6,5% (reducción del riesgo relativo del 29%) para cualquier ictus ipsolateral en un periodo de cinco años. El beneficio global es escaso, con una disminución del riesgo anual del 1,3%. Se precisaría intervenir quirúrgicamente a 19 pacientes en dos años y a 15 en cinco años para prevenir un ictus ipsolateral (118, 119). Los dos ensayos demostraron que la cirugía en pacientes con estenosis inferiores al 50% no aporta beneficio alguno (115, 116).

Como se ha comentado anteriormente, ambos estudios hicieron una rigurosa selección de pacientes, centros y equipos quirúrgicos, con unas tasas de morbi-mortalidad perioperatoria de ictus o muerte difíciles de obtener de forma general (estenosis sintomática significativa del 5,8% y estenosis moderada sintomática del 6,9% (115, 116). No obstante, es importante recordar que con una morbi-mortalidad perioperatoria mayor del 7% el resultado de la cirugía no superaría al tratamiento médico, y por tanto la intervención no estaría indicada en pacientes con estenosis mayor del 70%. El pequeño beneficio de la cirugía en las estenosis sintomáticas moderadas desaparecería con cifras de morbi-mortalidad perioperatoria superiores al 2%. Es importante recordar que en la práctica la morbi-mortalidad perioperatoria suele ser superior a la descrita y aconsejada en los ensayos (124-127). Los hospitales en los que se practica la cirugía carotídea deberían tener auditorías que demostraran los resultados, con una tasa de complicaciones perioperatorias inferiores al 7% y el 3% en estenosis significativas y moderadas, respectivamente (128).

En ambos estudios, los pacientes susceptibles de obtener los mejores resultados con el tratamiento quirúrgico son los que presentan estenosis del 70% al 99% y un AIT reciente. El riesgo es más alto dentro de los seis primeros meses y mucho menor a partir de los dos años (129). En las estenosis moderadas (50% al 69%), el NASCET demostró un beneficio mayor en los pacientes con síntomas hemisféricos respecto a los que manifiestan síntomas retinianos, más con ictus no invalidante que con AIT, en hombres y en presencia de estenosis intracraneal (130). En el ECST se constata que la cirugía es más beneficiosa en los hombres y que la morbi-mortalidad es menor en los jóvenes (120).

Por el contrario, los pacientes con síntomas hemisféricos, oclusión carotídea contralateral, lesión isquémica ipsolateral en la TC craneal al ingreso, estenosis mayor del 70% con pobre circulación colateral y placa ulcerada e irregular, leu-

coarctosis y con lesión carotídea izquierda mostraron un incremento del riesgo perioperatorio de ictus o muerte. Aunque menos significativos, la edad inferior a 65 años, un AIT hemisférico frente a un ictus no invalidante, la diabetes y la hipertensión diastólica fueron factores de mayor riesgo perioperatorio (129). Los pacientes con un ictus lacunar tuvieron un beneficio menor con la cirugía que los que presentaban un infarto no lacunar (131). Un reciente análisis de los ensayos más importantes en pacientes sintomáticos concluye que la endarterectomía en casos de estenosis pseudooclusivas o preoclusivas muestra un menor beneficio, con una reducción del riesgo absoluto de ictus del 7,9%, además de beneficios marginales a corto plazo e inciertos a largo plazo (132). La oclusión de la arteria carótida contralateral conlleva un mayor riesgo quirúrgico. La presencia de un trombo intraluminal no contraindica de forma absoluta la cirugía, aunque los enfermos deben ser informados acerca del mayor riesgo perioperatorio (133). No conocemos si el tratamiento previo con anticoagulantes o antiagregantes disminuye el riesgo quirúrgico. En un análisis pormenorizado del NASCET y el ECST se ha demostrado que el beneficio de la endarterectomía depende no solamente del grado de estenosis y de los factores antes analizados, sino de que esta técnica se realice dentro de un tiempo breve después del episodio isquémico. En el estudio de Rothwell y cols. se establece que la endarterectomía tiene un mayor efecto beneficioso cuanto más son los pacientes aleatorizados dentro de las dos semanas de déficit neurológico, y que, por el contrario, el beneficio va disminuyendo según se retrasa la intervención. Esta circunstancia es especialmente clara en los pacientes con estenosis moderadas, del 50% al 69%, y obliga a revisar a la baja el periodo antes establecido de seis meses para la cirugía (134, 135).

Aunque el NASCET incluyó pacientes con menos de 80 años, los resultados en los mayores de esa edad sometidos a endarterectomía carotídea son similares (136). El beneficio de la endarterectomía en la estenosis sintomática del anciano se mantiene, aunque existe un mayor riesgo perioperatorio de muerte (137). No obstante, es preciso valorar con rigor la relación riesgo-beneficio en sujetos de este grupo de edad.

Finalmente, se puede concluir que el beneficio de la cirugía es menor conforme se reduce el grado de estenosis; a menor estenosis, la presencia o ausencia de factores de riesgo es determinante de la evolución o el resultado ulterior. Además del grado de estenosis, es importante considerar aspectos como la edad, el sexo, las manifestaciones clínicas del AIT (hemisférico o retiniano), el tipo de



lesión en la angiografía (ulcerada), el tiempo de demora para la cirugía y el comportamiento dinámico de estenosis (monitorización de microembolias mediante Doppler transcraneal y estudio de reserva hemodinámica cerebral) (138, 139).

Angioplastia transluminal percutánea con endoprótesis vascular

Se practica en pacientes con contraindicaciones médicas o quirúrgicas para la cirugía, o con comorbilidad asociada que incrementa significativamente el riesgo potencial de la endarterectomía. Las principales ventajas son que no requiere anestesia general, no causa lesiones de los nervios craneales y evita los trastornos derivados de la cirugía. Por el contrario, la disección de la íntima y rotura de placa, y la reestenosis constituyen las principales complicaciones.

La angioplastia con protección distal permite el tratamiento de lesiones no accesibles con la cirugía, como el segmento distal de la carótida interna cervical, y constituye la terapia de elección para las estenosis postendarterectomía y post-radioterapia (120). Es el procedimiento estándar en los pacientes con elevado riesgo quirúrgico (140, 141). Aunque la principal limitación frente a la endarterectomía carotídea sigue siendo la falta de estudios con un número amplio de pacientes y un seguimiento prolongado, los resultados de grandes series demuestran que las tasas de complicaciones son comparables a las que se registran con la endarterectomía (142, 143). La angioplastia es una clara alternativa terapéutica en pacientes con AIT vertebrobasilar y estenosis del ostium de la arteria vertebral. A la espera de los resultados de ensayos clínicos en curso, la indicación debe cimentarse en criterios estrictos, consensuados por un equipo multidisciplinar y en centros con experiencia contrastada (140-148).

Recomendaciones

La endarterectomía carotídea está indicada en pacientes con AIT ipsolateral, reciente (preferiblemente dentro de las dos primeras semanas) y estenosis carotídea extracraneal entre el 70% y el 99%, después de una cuidadosa selección y en centros acreditados, con una morbilidad perioperatoria inferior al 6% (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

La endarterectomía en pacientes con AIT ipsolateral reciente (preferiblemente dentro de las dos primeras semanas) y estenosis carotídea extracraneal entre el 50% y el 69% ofrece un margen de beneficio inferior, pero podría ser contem-

plada en centros con una morbimortalidad perioperatoria inferior al 3% (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). El subgrupo de pacientes con mayor beneficio quirúrgico son los varones con AIT hemisféricos. Las mujeres con amaurosis fugaz y las sintomáticas con un AIT sin enfermedad intracraneal responden mejor al tratamiento médico.

Para las recomendaciones correspondientes a la angioplastia carotídea, véase el capítulo “Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral”.

Bibliografía

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee. Classification of Cerebrovascular Diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-676.
2. Mohr JP. Historical perspective. *Neurology* 2004; 62 (Suppl 6): S3-S6.
3. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack — Proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347: 1713-6.
4. Hankey GJ, Warlow CP. Lacunar transient ischaemic attacks: A clinically useful concept? *Lancet* 1991; 337: 335-338.
5. Kappelle LJ, van Latum JC, Koudstaal PJ, van Gijn J for the Dutch TIA Study Group. Transient ischaemic attacks and small-vessel disease. *Lancet* 1991; 337: 339-341.
6. Koudstaal PJ, Algra A, Pop GAM, Kapelle LJ, van Latum JC, van Gijn J. Risk of cardiac events in atypical transient ischaemic attack syndromes. *Lancet* 1992; 340: 630-633.
7. Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PA, Bamford J, Warlow CP, Rothwell PM. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack. *Stroke* 2003; 34: e138-e40.
8. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. A population based study of the early risk of stroke after a transient ischaemic attack or minor stroke: Implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004; 328: 326-8.
9. Johnston S, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284: 2901-6.
10. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, Buchan AM, Barnett HJM, for the NASCET Group. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ* 2004 30; 170: 1105-9.
11. Terént A. Survival after stroke and transient ischemic attacks during the 1970s and 1980s. *Stroke* 1989; 20: 1320-1326.



12. Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Warlow C. Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1990; 21: 848-53.
13. Ricci S, Cantisani AT, Righetti E, Duca E, Spizzichino L. Long-term follow-up of TIAS: The SEPIVAC Study. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 31-54.
14. Hankey GJ, Slattery JM, Warlow CP. The prognosis of hospital-referred transient ischemic attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 793-802.
15. Heyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ, Haynes CS, Utley CM, Rosati RA. Risk of ischaemic heart disease in patients with TIA. *Neurology* 1984; 34: 626-630.
16. Carolei A, Candelise L, Fiorelli M, Francucci BM, Motolese M, Fieschi C. Long-term prognosis of transient ischemic attacks and reversible ischemic neurologic deficits: A hospital-based study. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2: 266-272.
17. Evans BA, Sicks JD, Whisnant JP. Factors affecting survival and occurrence of stroke in patients with transient ischemic attacks. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 416-421.
18. Claiborne Johnston S, Sidney S, Berstein AS, Gress DR. A comparison of risk factors for recurrent TIA and stroke in patients diagnosed with TIA. *Neurology* 2003; 60: 280-285.
19. Johnston Dean CC, Hill MD. The patient with transient cerebral ischemia: A golden opportunity for stroke prevention. *CAMJ* 2004; 170: 1134-1137.
20. Benavente OR, Eliasziw M, Streifler JY, et al. Prognostic after transient monocular blindness associated with internal carotid artery stenosis. *N Eng J Med* 2001; 345: 1084-1090.
21. Rothrock JF, Lyden PD, Yee J, Wiederholt WC. "Crescendo" transient ischemic attacks: Clinical and angiographic correlations. *Neurology* 1988; 38: 198-201.
22. Hankey GJ, Dennis MS, Slattery JM, Warlow CP. Why is the outcome of transient ischemic attacks different in different groups of patients? *BMJ* 1993; 306: 1107-1011.
23. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999; 30: 1440-1443.
24. Corea F, Hénon H, Milia P, Amici S, Leys D. Silent infarcts and outcome. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (suppl 4): 42-44.
25. Brown RD, Evans BA, Wiebers DO, Petty GW, Meissner I, Dalle AJD. Transient ischemic attack and minor ischemic stroke: An algorithm for evaluation and treatment. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 1027-1039.

26. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischemic attack. *Lancet* 2005; 366: 29-36.
27. Goldstein LB, Bian J, Samsa GP, Bonito AJ, Lux LJ, Matchar DB. New transient ischemic attack and stroke: Outpatient management by primary care physicians. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2941-2946.
28. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Hamilton CA. Emergency physicians: Accuracy in the diagnosis of stroke. *Stroke* 1995; 26: 2238-2241.
29. Ferro JM, Falcao I, Rodrigues G, et al. Diagnosis of transient ischemic attack by the nonneurologist: A validation study. *Stroke* 1996; 27: 2225-2229.
30. Albers GW, Hart RG, Lutset HL, Newell DW, Sacco RL. Supplement to the guideline 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.
31. Álvarez-Sabín J. Accidente isquémico transitorio ¿Diagnóstico en régimen de hospitalización o ambulatorio? *Rev Neurol* 1997; 25: 1104-1109.
32. Gladstone DJ, Kapral MK, Fang J, Laupacis A, Tu JV. Management and outcomes of transient ischemic attacks in Ontario. *CMAJ*. 2004 30; 170: 1099-1104.
33. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M. Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004; 35: 2453-8.
34. 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: 1071-86.
35. Elkins JS, Sidney S, Gress DR, Go AS, Bernstein AL, Johnston SC. Electrocardiographic findings predict short-term cardiac morbidity after transient ischemic attack. *Arch Neurol* 2002; 59: 1437-41.
36. Bamford J. Assessment and investigation of stroke and transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (suppl I): i3-i6.
37. García-Monco JC, Marrodan A, Foncea Beti N, Gómez Beldarrain M. 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: 355-60.
38. Ribó M, Montaner J, Molina C, Abilleira S, Arenillas J, Álvarez Sabín J. Hematoma subdural crónico simulando un AIT. Implicaciones en el tratamiento del déficit neurológico transitorio. *Neurología* 2002; 17: 342-4



39. García Pastor A, Iniesta López I, de Andrés C. Tumores intracraneales que se manifiestan simulando ataques isquémicos transitorios. *Rev Neurol* 2001; 33: 839-42.
40. 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: 2894-8.
41. 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.
42. 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: 2313-9.
43. Restrepo L, Jacobs MA, Barker PB, Wityk RJ. Assessment of transient ischemic attack with diffusion- and perfusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1645-52.
44. Schulz UG, Briley D, Meagher T, Molyneux A, Rothwell PM. Diffusion-weighted MRI in 300 patients presenting late with subacute transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke* 2004; 35: 2459-65.
45. Winbeck K, Bruckmaier K, Etgen T, von Einsiedel HG, Rottinger M, Sander D. Transient ischemic attack and stroke can be differentiated by analyzing early diffusion-weighted imaging signal intensity changes. *Stroke* 2004; 35: 1095-9.
46. Crisostomo RA, Garcia MM, Tong DC. Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: Correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003; 34: 932-7.
47. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, et al. ‘Footprints’ of transient ischemic attacks: A diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14: 177-86.
48. Marx JJ, Mika-Gruettner A, Thoemke F, et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of reversible ischaemic deficits of the brainstem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 572-5.
49. Rovira A, Rovira-Gols A, Pedraza S, Grive E, Molina C, Álvarez Sabín J. Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 77-83.
50. Saver LS, Kidwell Ch. Neuroimaging in TIAs. *Neurology* 2004; 62: S22-S25.
51. Wardlaw JM. Radiology of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (Suppl 1): i7-i11.
52. Silver B. Editorial comment—neuroimaging after TIA: A crystal ball? *Stroke* 2003; 34: 2898-9.

53. Jespersen HF, Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Olsen TS. Carotid Doppler – costs and need after stroke or TIA. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 1-4.
54. Buskens E, Nederkoorn PJ, Buijs-Van Der Woude T, et al. Imaging of carotid arteries in symptomatic patients: Cost-effectiveness of diagnostic strategies. *Radiology* 2004; 233: 101-12.
55. Paciaroni M, Caso V, Cardaioli G, et al. Is ultrasound examination sufficient in the evaluation of patients with internal carotid artery severe stenosis or occlusion? *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 173-6.
56. Cerrato P, Imperiale D, Priano L, et al. Tansoesophageal echocardiography in patients without arterial and major cardiac sources of embolism: Difference between stroke subtypes. *Cerebrovascular Dis* 2002; 13: 174-83.
57. Martí-Fabregas JA, Catafau AM, Mari C, et al. Cerebral perfusion and haemodynamics measured by SPECT in symptom-free patients with transient ischemic attack: Clinical implication. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1828-35.
58. Stoddard MF, Singh P, Dawn B, Longaker RA. Left atrial thrombus predicts transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2003; 145: 676-82.
59. Barthelemy JC, Feasson-Gerard S, Garnier P, et al. Automatic cardiac event recorders reveal paroxysmal atrial fibrillation after unexplained strokes or transient ischemic attacks. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8: 194-9.
60. Álvarez Sabin J, Lozano M, Sastre-Garriga J, et al. Transient ischemic attack: A common initial manifestation of cardiac myxomas. *Eur Neurol* 2001; 45: 165-70.
61. Yeung M, Khan KA, Shuaib A. Transcranial Doppler ultrasonography in the detection of venous to arterial shunting in acute stroke and transient ischaemic attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 445-449.
62. Anzola GP, Zavarize P, Morandi E, Rozzini L, Parrinello G. Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2003; 10: 129-35.
63. Brown MB. Identification and management of difficult stroke and TIA syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (Suppl I): i17-i22.
64. Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, et al. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke* 2004; 35: 2820-5.
65. Widjaja E, Salam SN, Griffiths PD, Kamara C, Doyle C, Venables GS. Is the rapid assessment stroke clinic rapid enough in assessing transient ischemic attack and minor stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 145-146.



66. Tejada J, Maestre J, Larracochea J, Gállego J. Guía de actuación clínica en el ataque isquémico transitorio. *Neurología* 2002; 17 (Supl 3): 30-42.
67. European Stroke Initiative (EUSI). Stroke prevention by the practitioner. Bogousslavsky J (eds). *Cerebrovasc Dis* 2003; 15 Suppl 2.
68. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: Unifying mechanisms in ischemic stroke. Pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke* 2002; 33: 862-875.
69. Mouradian MS, Majumdar SR, Senthilselvan A, Khan K, Shuaib A. How well are hypertension, hyperlipidemia, diabetes and smoking managed after a stroke or transient ischemic attacks? *Stroke* 2002; 33: 1656-1659.
70. Rodgers A, McMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C, for the United Kingdom Transient Ischemic Attacks Collaborative Group. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. *BMJ* 1996; 313: 147.
71. Gueyffier F, Boissel JP, Boutite F, Pocock S, Coope J, Cutler J. Effect of anti-hypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA Projects Collaborators. *Stroke* 1997; 28: 2557-2562.
72. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A Systematic Review. *Stroke* 2003; 34: 2741-2749.
73. International Society of Hypertension Writing Group. ISH: Statement of blood pressure lowering and stroke prevention. *J Hypertens* 2003; 21: 651-653.
74. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD for the Carotid Endarterectomy Trialist' Collaboration. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 2003; 34: 2583-2592.
75. Sacco R L, Benjamin E J, Broderick JP, et al. Risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1507-1517.
76. Hart RG, Pearce L A, Koudstaal P J. Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation implication for secondary prevention: The European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Trial. *Stroke* 2004; 35: 948-951.
77. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulant for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. *Stroke* 2004; 35: 1647-1651.
78. Robert J. Adams, Marc I. Chimowitz, Joseph S. Alpert, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: A

- scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 2310 – 2322.
79. Donan GA, Davis SM (eds). *Controversies in stroke*. *Stroke* 2004; 35: 1523-1526.
 80. Olsen TS. High cholesterol and its management. *Cerebrovasc Dis* 2003;15 (suppl 2): 31-36.
 81. AHA/ASA Scientific Advisory. Statins after ischemic stroke and transient ischemic attacks. *Stroke* 2004; 35: 1023.
 82. Albuquer JF, Martel P, Mas JL. Clinical practice guidelines: Diagnosis and immediate management of transient ischemic attacks in adults. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 220-225.
 83. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth LE. A metaression analysis of the dose response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1248-1253.
 84. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor stroke. *N Eng J Med* 1991; 325: 1261-1266.
 85. UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044-1054.
 86. The SALT collaborative Group. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345-1349.
 87. Hart RG, Harrison MJR. Aspirin Wars. The optimal dose of aspirin to prevent stroke. *Stroke* 1996; 27: 585-587.
 88. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. The Seven ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 486S-512S.
 89. Matias-Guiu J, Ferro JM, Álvarez-Sabín 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.
 90. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, et al. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: A randomized stroke study. *Neurology* 2004; 62: 1073-80.
 91. Leonardi-Bee J, Bath M.W. Philip, et al. on behalf of the Dipyridamol in Stroke Collaboration (DISC). *Stroke* 2005; 36: 162-168.



92. Bogousslavsky J, Kaste M, Olsen TS, Hacke W, Orgogozo J-M. Risk factors and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis.* 2000; 10 (Suppl 3): 12-21.
93. The Intercollegiate Working Party for Stroke. National Clinical Guidelines for Stroke. Update 2002. London: Royal College of Physicians; 2002.
94. Bousser Mg, Eschwege E, Haguenu M, et al. AICLA controlled trial of aspirin and dipyridamol in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14: 5-14.
95. American-Canadian Co-Operative Study Group. Persantine aspirin trial in cerebral ischemia. 2. Endpoints results. *Stroke* 1985; 16: 406-415.
96. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius VJ, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamol and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
97. De Schryver EL. Design of ESPRIT: An international randomized trial for secondary prevention after non-disabling cerebral ischaemia of arterial origin European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) group. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 147-150.
98. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, PROFESS Steering Committee and Study Group. Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes (PROFESS). 29th International Stroke Conference. San Diego: American Stroke Association; 2004: CTP18.
99. Hass WK, Easton DJ, Adams HP Jr, et al. A randomized trial comparing ticlopidin hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *New Engl Med J* 1989; 321: 501-507.
100. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Ticlopine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Stroke* 1988, 19: 1203-1210.
101. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
102. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsh AT, Topol EJ, Hacke W, for the CAPRIE investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified with history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35: 528-532.
103. 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): Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-37.

104. Hankey GJ. Ongoing and planned trials of antiplatelet therapy in acute and long-term management of patients with ischaemic brain syndromes: Setting a new standard of care. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 Suppl 3: 11-66.
105. The Stroke prevention In Reversible Ischaemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42: 857-865.
106. De Schryver EL, on behalf of the European/ Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial Study Group. Design of ESPRIT: An international randomized trial for secondary prevention after non-disabling cerebral ischaemia of arterial origin. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 147-150.
107. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarine and aspirin for the prevention of recurrent ischaemic stroke. *N Engl Med* 2001; 345: 1444-1451.
108. Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S. The warfarine-aspirin symptomatic intracranial disease study. *Neurology* 1995; 45: 1488-1493.
109. Warfarine-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Design, progress and challenges of a double-blind trial of warfarine versus aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *Neuro-epidemiology* 2003; 22: 106-17.
110. Chimowitz M, Lynn M, Howlett-Smith H, et al. for the WASID investigators Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial: Final Results. 29 Stroke Conference. San Diego, California, February 2004.
111. Chimowitz MI et al., for the Warfarine-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305-1316.
112. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. European atrial fibrillation trial: Secondary prevention of vascular events in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262.
113. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-638.
114. Grotta JC, Bigelow RH, Hu U, Hankins L, Fields WS. The significance of carotid stenosis or ulceration. *Neurology* 1994; 34: 437-442.
115. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, et al. For the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid



- endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415-1425.
116. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (CEST). Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MCR European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-1387.
 117. Rothwell PM, Warlow CP. Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: A risk modelling study. *Lancet* 1999; 353: 2105-2107.
 118. Barnett H, Meldrum HE. Carotid endarterectomy a neurotherapeutic advance. *Arch Neurol* 2000; 57: 40-45.
 119. Kistler JP, Furie KL. Carotid endarterectomy revisited. *N Engl J Med* 2000; 342: 1693-700.
 120. Gil Peralta A. Enfermedad carotídea. *Neurología* 1999; 14(s) : 31-41.
 121. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Oddone EZ. Multicenter review of preoperative risk factors for endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 1998; 29: 750-753.
 122. Hartmann A, Hupp H, Koch HC, et al. Prospective study on the complications rate of carotid surgery. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 152-156.
 123. Chaturvedi S, Aggarwal Murugappan A. Results of carotid endarterectomy with prospective neurologist follow up. *Neurology* 2000; 55: 769-772.
 124. O'Neill L, Lanska JD, Hartz A. Surgeon characteristics associated with mortality and morbidity following carotid endarterectomy. *Neurology* 2000; 55: 773-781.
 125. Barnett HJM, Broderick JP. Carotid endarterectomy. Another wake-up call. *Neurology* 2000; 55: 746-747.
 126. Paciaroni M, Eliasziw M, Sharpe BL, Kappelle J, Chaturvedi S, Meldrum H, Barnett HJM. Long-term clinical and angiographic outcomes in symptomatic patients with 70% to 99% carotid artery stenosis. *Stroke* 2000; 31: 2037-2042.
 127. Barnett HJM, Meldrum HE. The outlook for patients with carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (suppl 4): 30-35.
 128. Bogousslavsky J, Kaste M, Olsen TS, Hacke W, Orgogozo JM, for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (suppl 3); 12-21.
 129. Endarterectomy for carotid stenosis: new approaches in patient selection. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (suppl 1): 105-111.
 130. Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Sharpe, Barnett HJM For the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group:

- Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. *Stroke* 1999; 30: 282-286.
131. Bamford J. Risk stratification and carotid surgery: New technology but old trials. *Brain* 2001; 124: 455-6.
 132. Barnett HJM, Meldrum HE, Eliasziw M, for the Nort American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. *CMAJ* 2002; 166: 1169-1179.
 133. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361: 107-116
 134. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery *Lancet* 2004; 363: 915-24.
 135. Fairhead JF, Rothwell PM. The need for urgency in identification and treatment of symptomatic carotid stenosis is already established. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 355-358.
 136. Cartier B. Carotid surgery in octogenarians: Why not?. *Ann Vasc Surg* 2002; 16: 751-755.
 137. Bond R, Rekansem K, Cuffe R, Rothwell PM. A systematic review of the associations between age and sex and the operative risks of carotid endarterectomy. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 69-77
 138. Goldstein LB. Extracranial carotid artery Stenosis. *Stroke* 2003; 34: 2767-2773.
 139. Chatuverdi S, Bruno A, Feasby T, et al. Carotid endarterectomy-An evidence-based review. Report of the therapeutics and thecnology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 65: 794-801.
 140. Brown MM, Hacke W. Carotid artery stenting: The need for randomised trials. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 57-61.
 141. Blacker DJ, Flemming KD, Link MJ, Brown RD. The preoperative cerebrovascular consultation: Common cerebrovascular questions before general or cardiac surgery. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 223-229.
 142. Brott T G; Brown RD; Meyer FB; Miller DA; Cloft HJ; Sullivan TM. Carotid revascularization for prevention of stroke: Carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Mayo Clinic Proceedings* 2004; 79: 1197-1208.



143. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): A randomised trial. *Lancet*. 2001 2; 357: 1729-37.
144. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD000515. Review.
145. Featherstone RL, Brown MM, Coward LJ; ICSS Investigators International carotid stenting study. Protocol for a randomised clinical trial comparing carotid stenting with endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 69-74.
146. Pro-CAS. A Prospective Registry of Carotid Angioplasty and Stenting Wolfram Theiss, MD; Peter Hermanek, MD; Klaus Mathias, MD; Ramazanali Ahmadi, MD; Lothar Heuser, MD; Franz-Josef Hoffmann, MD; Rüdiger Kerner, MD; Franz Leisch, MD; Horst Sievert, MD; Stefan von Sömmogy, MD, for the German Societies of Angiology and Radiology. *Stroke* 2004; 35: 2134.
147. Brown MM, Hacke W. Carotid artery stenting: The need for randomised trials. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 57-61.
148. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B. EVA-3S Investigators Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: Clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial. *Stroke* 2004; 35: