

Revisión

Controversias clínicas y terapéuticas en los accidentes isquémicos transitorios*

J.L. Martí-Vilalta

Los Accidentes Isquémicos Transitorios (AIT) constituyen un aspecto muy importante en la clínica neurológica debido fundamentalmente a dos hechos, su importancia numérica y su trascendencia y significación clínica.

Los AIT no son un concepto nuevo. Ya fueron indirectamente mencionados por Hipócrates, pero no es hasta el año 1957 en la Segunda Conferencia de Princeton cuando se acuña su nombre actual «accidente isquémico transitorio», siendo el reconocimiento de su importancia y significación clínica uno de los más importantes avances de las últimas décadas.^{1, 2}

Los AIT son uno de los más apasionantes aspectos de la patología vascular cerebral, siendo prueba de ello los centenares de publicaciones a ellos referidas. Como consecuencia de este interés que suscitan, los trabajos sobre los AIT comportan multitud de aspectos controvertidos.

Analizaremos a continuación algunos de

los principales problemas y controversias en relación a los AIT, comentando las actitudes y opiniones existentes en la literatura, así como nuestra opinión personal.

Concepto

El concepto y los criterios para el diagnóstico de los AIT fueron establecidos en 1974 por el Joint Committee for Stroke y publicados en la revista *Stroke*.³

Fueron definidos como episodios de disfunción cerebral focal, de origen vascular, con un comienzo rápido de los síntomas en menos de cinco minutos, una resolución o desaparición de los mismos habitualmente en pocos minutos, y una duración máxima de los ataques de 24 horas, aunque generalmente tiene una duración de 2 a 30 minutos.

Esta definición ha sido aceptada y seguida por la casi totalidad de los neurólogos. Ahora bien, la gran mayoría de neurólogos pensamos que el límite de 24 horas, como todos los límites establecidos en medicina, es arbitrario y excesivo, ya que la mayoría de los AIT tienen una duración inferior.

En nuestra experiencia personal que es análoga a la de otros autores,⁴ el 86% de los AIT tienen una duración inferior a seis horas; el 65% de los AIT tienen una duración inferior a una hora.⁵

Dos autores han sucumbido a la arbitrariedad de establecer nuevos límites; así, Ziegler⁶ señala que los AIT de menos de 15 minutos no deben considerarse como tales y Acheson⁷ que los episodios de más de una hora deben etiquetarse como infartos cerebrales.

Los criterios diagnósticos de los AIT se establecieron en el año 1974, cuando aún no se disponía de ninguna exploración que permitiera conocer la situación del tejido cerebral isquémico, como la tomografía computerizada o la resonancia magnética. El límite de 24 horas fue establecido porque el déficit focal de mayor duración determina habitualmente un infarto demostrable en los estudios necrópsicos.

Profesor de Neurología. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Universidad Autónoma de Barcelona.

* Conferencia pronunciada en el Simposio Internacional de Patología Vascular Cerebral Isquémica. Societat Catalana de Neurologia.

En nuestra opinión, utilizar el criterio de un tiempo límite de 24 horas, ha sido muy útil durante los años en que no disponíamos de medios para obtener información sobre lo acontecido en el parénquima cerebral. Hoy en día, pensamos que no debe ser el factor tiempo el que defina los AIT sino lo que ha sucedido en el tejido cerebral durante el episodio, es decir, si se ha producido una verdadera isquemia transitoria o una necrosis definitiva. Esta información puede proporcionarla en algunos casos la tomografía computerizada o la resonancia magnética.

Importancia y significación clínica

Los AIT constituyen con frecuencia la primera manifestación de la enfermedad vascular cerebral, y el hecho de su presentación implica un elevado riesgo de Infarto Cerebral (IC). Numerosos estudios estadísticos han relacionado los AIT con los infartos cerebrales.

En los **estudios prospectivos** se indica el porcentaje de pacientes que después de haber sufrido uno o varios AIT presentan un IC. En dichos estudios la incidencia de IC varía desde el 2% hasta el 62% de los casos.^{8, 7}

En los **estudios retrospectivos** se valora el porcentaje de pacientes que presentando un IC han tenido anteriormente AIT. En estos estudios la frecuencia varía desde el 9% hasta el 74%.^{9, 10} En nuestra experiencia personal la frecuencia es del 39%.⁵ La discrepancia de resultados obtenidos en las distintas series es debida a los siguientes hechos: diferencias en los criterios conceptuales de los AIT; análisis conjunto de los AIT carotídeos y vértebro-basilares; prescindir de las diferentes etiologías y mecanismos de producción; diferencias en el período de seguimiento.

A pesar de estas discrepancias de resultados, la importancia clínica de los AIT en su relación con el IC está bien demostrada. Aproximadamente un tercio de los pacientes con AIT presentarán posteriormen-

te un IC, e igualmente, alrededor de un tercio de los pacientes con IC han presentado previamente un AIT.

Los AIT además de ser precursores del IC aterotrombótico y embólico, también han sido reconocidos últimamente como precursores del Infarto de Miocardio (IM).¹¹ El riesgo de IM o muerte súbita en pacientes con AIT en el curso de los cinco años siguientes varía entre el 13% y el 24%.^{12,13} En los pacientes con AIT la principal causa de mortalidad la constituyen las cardiopatías 18-59%, seguidas del IC 12-24%.^{14, 12, 15}

Además de su significación clínica, los AIT son también importantes por su frecuencia de presentación y la necesidad asistencial que comportan. Los AIT representan el 19% de los pacientes vasculares cerebrales ingresados en cuatro hospitales universitarios.¹⁶ En nuestra experiencia personal constituyen el 14% de los pacientes con patología vascular cerebral ingresados en nuestro servicio.

Fisiopatología. Mecanismos de producción

El estudio de la fisiopatología de los AIT ha proporcionado numerosos avances en el conocimiento de las enfermedades vasculares cerebrales.

Inicialmente fueron considerados como secundarios a un **«espasmo arterial cerebral»**. La hipótesis del vasoespasmo no es considerada actualmente, dado que sabemos que el espasmo arterial sólo puede producirse en las siguientes circunstancias: estímulo mecánico de la pared arterial, como sucede en los traumatismos cervicales; crisis de migraña; crisis hipertensiva; y estimulación de la pared arterial por la sangre extravasada como sucede en la hemorragia subaracnoidea.

Unos años más tarde, en 1951, Denny-Brown¹⁷ introdujo una segunda hipótesis, alternativa a la del vasoespasmo, que denominó **«crisis o trastornos hemodinámicos»**. Dichos trastornos son produci-

dos por la caída de la presión de perfusión en el territorio de un vaso estenosado u ocluido, determinando una isquemia transitoria. Este mecanismo de producción de los AIT implica la existencia de una estenosis u oclusión arterial y una disminución de la presión de perfusión sanguínea, bien sea sistémica, como ocurre en la hipotensión ortostática, los síncope vagales o la disminución de la perfusión cardíaca; bien sea local, como ocurre en los giros cefálicos o en la actividad braquial. Los AIT por trastornos hemodinámicos son poco frecuentes y afectan principalmente el territorio vértebro-basilar.¹⁸

Actualmente existe evidencia que la mayor parte de los AIT, al menos en el territorio carotídeo, son debidos a «**embolismo**» de material originado principalmente en los grandes vasos del cuello y en menor cuantía a nivel cardíaco.

En los AIT secundarios a aterosclerosis, la estenosis arterial, la trombosis u oclusión total, la ulceración de la placa aterosclerótica y la hemorragia en la misma, son las principales lesiones determinantes.¹⁹

Un aspecto problemático es la **cuantificación del grado de estenosis arterial**. La casi totalidad de los trabajos consideran que la estenosis de más del 50% también llamada «significativa o crítica» es la estenosis clínicamente valorable, más peligrosa en relación a la isquemia cerebral y la susceptible de tratamiento quirúrgico. Las estenosis de menor cuantía, inferior al 50%, son minusvaloradas en relación a la isquemia cerebral.

El término estenosis significativa es impreciso e incierto, dado que no sabemos exactamente cuál es el mínimo grado de estenosis de mayor riesgo. En alguna serie, como la de Harrison y Marshall, el grado de estenosis es independiente del riesgo de IC, mientras que en otras es mayor a mayor grado de estenosis.²⁰ En mi opinión, si el mecanismo principal de los AIT es el embolismo y no los trastornos hemodinámicos, cualquiera que sea el grado de estenosis carotídea relacionable con la clínica del paciente, es susceptible de producir AIT.

Otro aspecto controvertido es la relación

entre la **hemorragia en la placa de ateroma** y la aparición de síntomas de isquemia cerebral. Algunos autores señalan que la hemorragia contribuye al desarrollo de la estenosis y ulceración carotídea, con aparición de manifestaciones clínicas. En un reciente trabajo del Instituto Neurológico de New York, en el que se analizan 200 endarterectomías carotídeas consecutivas, no se demuestra tal relación.²¹

Otro problema no resuelto es la explicación fisiopatológica de los **AIT repetitivos con idéntica sintomatología** en todos los episodios. Los émbolos a partir de una fuente determinada, arterial o cardíaca, pueden seguir el mismo trayecto y producir en un mismo paciente síntomas idénticos en los sucesivos AIT. No obstante, ha sido señalada otra explicación de los AIT repetidos e idénticos; la existencia de un trastorno local del flujo sanguíneo con alteración de la vasoregulación hasta tres meses después del AIT, da lugar a una zona vascular alterada, clínicamente asintomática, más vulnerable a las alteraciones del flujo sanguíneo, que es capaz de determinar nuevos episodios de AIT no sólo frente a nuevos embolismos, sino también por disminución de la presión de perfusión.^{22, 23}

Un aspecto de gran importancia es el de la existencia o no de **lesiones estructurales en el parénquima encefálico** en los pacientes con AIT. Si la función neurológica alterada en el curso de los AIT se recupera de modo completo, sería lógico suponer que el parénquima cerebral no presente alteraciones estructurales después de un AIT. Pero ello, no ocurre siempre de dicha forma, habiéndose observado en pacientes con AIT alteraciones del flujo sanguíneo cerebral varios meses después del episodio clínico; y en estudios mediante scanner cerebral y resonancia magnética, se han demostrado pequeñas zonas de IC relacionables con la clínica del AIT.²³⁻²⁶

Etiologías

La causa más frecuente de los AIT es la **arteriosclerosis**, habitualmente acompa-

ñada de estenosis, trombosis o embolismo. La existencia de una lesión arterial relacionable con los AIT carotídeos ha sido demostrada en la angiografía en porcentajes variables entre el 57% y el 87%.²⁷ La segunda etiología en orden de frecuencia la constituyen las **cardiopatías**, que se objetivan en porcentajes variables hasta el 32% de los pacientes con AIT carotídeo.²⁸

En aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con AIT carotídeo existe una posible fuente de émbolos de origen cardíaco.²⁷ En el 6% de dichos pacientes la cardiopatía embolígena es la única etiología demostrable, pero en el 19% de casos la cardiopatía está asociada a una lesión arterial carotídea.²⁷ Esta coexistencia de arteriopatía y cardiopatía embolígenas, determina que la etiología responsable no pueda establecerse con certeza.

Las coronariopatías determinantes de isquemia miocárdica y las valvulopatías son las alteraciones que con mayor frecuencia determinan AIT. La fibrilación auricular es la etiología del AIT en el 1.6% de casos.^{29, 30} En el 3% de endocarditis bacteriana subaguda³¹ y en el 12% de valvulopatías³² se producen AIT. El prolapso de la válvula mitral (PVM) es una posible etiología de los AIT. En nuestra experiencia personal, en todos los pacientes con PVM la isquemia cerebral afectaba al territorio carotídeo.³³ Dado que la incidencia de PVM en la población general ha sido señalada entre el 5-10%, su papel etiológico en los AIT puede ser difícil de determinar cuando existen otros factores de riesgo.

Existen además **otras posibles etiologías** de los AIT, arteriales o hematológicas. Entre ellas tenemos las siguientes. **Arteriales:** displasia fibromuscular, disección arterial, traumatismo carotídeo o vertebral, síndrome del arco aórtico, arteritis de células gigantes, periarteritis nodosa y lupus eritematoso sistémico.

Hematológicas: anemia, policitemia, hiperglobulinemia, púrpura trombótica trombocitopénica, coagulación intravascular diseminada, homocistinemia.

La **etiología no es demostrable** entre el 13% y el 25% de pacientes con AIT.^{27,28}

Clínica

Las manifestaciones clínicas de los AIT son habitualmente diferentes según que la isquemia transitoria tenga lugar en el territorio carotídeo o en el vértebro-basilar. Los síntomas referibles a ambos territorios fueron bien establecidos en los criterios diagnósticos del Joint Committee for Stroke.³⁵

Igualmente fueron señalados aquellos síntomas cuya presentación aislada no permite considerarlos como AIT, dado que los mismos son habitualmente expresión de otro proceso diferente a la isquemia cerebrovascular transitoria. Dichos síntomas son los siguientes: alteración de la conciencia, confusión, amnesia, crisis motoras tónico y/o clónicas, déficit sensitivo y/o motor con evolución progresiva, trastorno visual asociado con alteración de la conciencia, síntomas focales asociados con cefalea migrañosa, vértigo aislado con o sin náuseas y vómitos, escotomas centelleantes, diplopia, disfagia, disartria, incontinencia vesical o rectal.

La casi totalidad de los autores estamos de acuerdo en que los AIT carotídeos son más frecuentes que los AIT vértebro-basilares. No obstante algunos autores⁶ tienen un criterio opuesto.

Los AIT carotídeos se distinguen con facilidad de los AIT vértebro-basilares, pero existen tres síntomas cuya presentación aislada y unilateral, no permite determinar cuál es el sistema vascular afectado; son el déficit motor, el déficit sensitivo y la hemianopsia homónima, que pueden ser expresión de una isquemia en el territorio carotídeo o vértebro-basilar.

Una serie de **manifestaciones clínicas**, de presentación aislada o acompañando a otros síntomas, han sido señaladas por algunos autores como expresión de AIT. Son las siguientes: cefalea,^{34, 35} convulsiones,^{36, 37} pérdida de conciencia,³⁸ drop

attacks³⁹ y amnesia global transitoria.³⁹ En nuestra opinión, sólo los drop attacks y la cefalea pueden ser expresión de AIT, cuando acompañan a otros síntomas propios de la isquemia transitoria carotídea o vértebro-basilar.

La auscultación de los troncos supraórticos puede demostrar la existencia de un **soplo**. Un soplo localizado en la arteria carótida sugiere una estenosis o una oclusión en el 70% de los casos.²⁷ Un soplo con correlación clínica ha sido objetivado en el 17% de los AIT carotídeos y en el 7% de los AIT vértebro-basilares;⁴ otros autores demuestran porcentajes diferentes.

Un soplo carotídeo puede existir en pacientes sin AIT, o en pacientes con AIT vértebro-basilares; además, un porcentaje importante de pacientes con AIT carotídeos no tienen soplo con correlación clínica. Por ello, la presencia de un soplo carotídeo no es condición obligada para considerar un AIT como carotídeo. Inversamente, la existencia de un soplo carotídeo homolateral al cuadro clínico del AIT tiene una clara correlación, aunque no absoluta, con la etiología carotídea.

Se ha intentado correlacionar las **peculiaridades clínicas** de los AIT con la **naturaleza y etiología de los émbolos**, el grado de **estenosis arterial** y el mayor o menor **riesgo de IC**. Los resultados obtenidos en las series publicadas son muy contradictorios y es realmente difícil establecer una etiología de la fuente de émbolos en relación a los síntomas del AIT. En relación a la **duración del AIT** ha sido señalado que los AIT de breve duración, menos de 15 minutos, se acompañan más frecuentemente de soplos carotídeos,¹¹ de una mayor estenosis carotídea^{29, 40} y de un mayor riesgo de IC. Inversamente, los AIT de mayor duración, más de 60 minutos, se han relacionado con ausencia de estenosis u oclusión carotídea, siendo atribuidos a émbolos de origen cardíaco.²⁹ Estos datos no han sido confirmados en otras series.^{41, 29}

El **número de episodios de AIT** sufridos por un mismo paciente no se relaciona con el grado de estenosis carotídea,⁴⁰ mien-

tras que otros autores señalan el hecho inverso.⁴² En nuestra opinión, el número de AIT no es un indicador de mayor riesgo de IC; el 72% de los pacientes con AIT previos al IC, sufrieron un único episodio.⁴³

En cuanto a la **sintomatología de los AIT** han sido señalados los siguientes datos. La amaurosis unilateral transitoria es sugestiva de una alteración carotídea (30%), pero ocurre también en un elevado porcentaje de casos como consecuencia de cardiopatías (22%);⁴⁴ las alteraciones carotídeas en la angiografía (66%) son más frecuentes que en el resto de AIT (51%);⁴⁵ el riesgo de IC es menor (14%) que en el resto de AIT (27%);⁴⁵ la recurrencia de la amaurosis fugax, el riesgo de infarto de miocardio y de muerte súbita es análogo a los restantes tipos clínicos de AIT.⁴⁵

Los AIT manifestados por síntomas sugestivos de afectación de pequeños territorios corticales, como afasia o parálisis limitada a una sola extremidad, han sido atribuidos a émbolos de pequeño tamaño procedentes de estenosis carotídea; por el contrario, los AIT determinantes de parálisis facial y hemicorporal han sido atribuidos a émbolos de mayor tamaño, siendo en estos casos menos frecuentes las lesiones carotídeas.⁴⁶

La coexistencia, simultánea o no, de AIT hemisférico y AIT en forma de amaurosis fugax, se ha relacionado con una mayor estenosis carotídea.⁴⁰

Los AIT que afectan a varios territorios en episodios sucesivos, o se repiten de forma análoga en un mismo paciente, o se acompañan de uno o múltiples infartos en el scanner cerebral, no presuponen una etiología cardíaca, pues han sido demostrados con estas características en los AIT secundarios a patología carotídea.⁴⁴

Solamente la existencia de un soplo carotídeo homolateral al cuadro clínico del AIT, tiene una clara correlación con la etiología carotídea; y sólo la existencia de palpitaciones o angor en el inicio del episodio de AIT es claramente sugestiva de una etiología cardíaca.⁴⁴

Diagnóstico

Los AIT constituyen con frecuencia la **primera manifestación de la enfermedad vascular cerebral**, y el hecho de su presentación implica un elevado riesgo de IC y de IM. El AIT representa para el paciente la primera y muchas veces la única oportunidad para elaborar un plan terapéutico que intente evitar la aparición de IC e IM.

El AIT es un **síndrome clínico y no una entidad patológica**. La labor del clínico debe consistir en intentar demostrar en primer lugar la **naturaleza isquémica** del síndrome, descartando la existencia de otras entidades no isquémicas que pueden simularlo, como un tumor, un hematoma, una malformación vascular; y confirmando en algunos casos la existencia de una lesión isquémica no transitoria sino definitiva en forma de un infarto.

En segundo lugar el clínico debe determinar cuál es la **etiología** del proceso isquémico transitorio, arterial, cardíaca o hematológica.

Finalmente debe intentar establecerse el **mecanismo de producción** de la isquemia, embolismo arterial, embolismo cardíaco, trastorno hemodinámico o trastorno hematológico.

El diagnóstico clínico inicial del AIT se basa en la casi totalidad de los casos (91%) en la historia clínica del paciente, dado que sólo en el 9% de casos las manifestaciones clínicas son observadas por el médico. Al estar basado el diagnóstico inicial en los síntomas referidos por el paciente y en la interpretación realizada por el médico, se ha estudiado la **fiabilidad diagnóstica** en una serie de 1.328 pacientes con AIT de seis hospitales, siendo del 84%,⁴⁷ en otra serie la fiabilidad fue del 86%.⁴⁸

Analizaremos a continuación algunos de los aspectos problemáticos o controvertidos en relación a las cuatro principales exploraciones complementarias en los pacientes con AIT: estudio angiográfico, estudio cardiológico, tomografía computarizada y resonancia magnética.

Estudio angiográfico

La angiografía en los pacientes con AIT debe incluir el estudio de los troncos arteriales supraórticos y el estudio del segmento intracraneal, carotídeo o vertebral, correspondiente a la clínica del paciente. Un aspecto problemático en los estudios angiográficos y frecuentemente olvidado, es la existencia de lesiones ateromatosas localizadas en el **arco ascendente de la aorta**. Los estudios patológicos han mostrado que la lesión ateromatosa a este nivel es frecuente.⁴⁹

Otro aspecto problemático y de difícil demostración es la estenosis de la **arteria oftálmica**, que pueden presentar como único dato anormal algunos pacientes con amaurosis fugax.⁵⁰

También es un aspecto problemático la inexactitud de la angiografía en el diagnóstico de la **ulceración de una placa** carotídea. Dicho diagnóstico es realizado con mayor frecuencia de la realmente existente.⁵¹

Las **complicaciones** del estudio angiográfico son infrecuentes, pero no inexistentes. La mortalidad es cifrada en el 0,25%.³⁷ La morbilidad es variable entre el 5,4%³⁷ y el 13%.⁵² Las complicaciones neurológicas definitivas se han señalado en el 0,65% de casos.⁵²

En los pacientes con AIT carotídeos se observan **alteraciones angiográficas** relacionables o no con la clínica, en porcentajes variables entre el 28%⁵³ y el 88%.⁵⁴ La mayoría de autores objetivan porcentajes de anormalidad entre el 40 y el 50%.⁵⁵

La frecuencia de alteraciones angiográficas es muy variable en las diferentes series, siendo ello debido a los siguientes hechos: diferentes edades de los pacientes, exclusión de pacientes para la angiografía si no presentaban soplos carotídeos o no eran candidatos a la cirugía, prescindir de las diferentes etiologías y mecanismos de producción de los AIT; diferentes criterios utilizados para considerar la existencia de lesiones carotídeas según sea el grado de estenosis.⁵⁶

Se han intentado establecer **correlaciones** entre las alteraciones angiográficas,

la clínica de los AIT y el pronóstico de los mismos.

En relación al tipo clínico de AIT, la amaurosis fugax aislada²⁷ o en asociación con AIT hemisféricos⁴⁰ se acompaña de un mayor grado de estenosis en la angiografía carotídea.

El número de episodios de AIT sufridos no tiene correlación con las alteraciones angiográficas.⁴⁰

La menor duración de los episodios de AIT se relaciona con un mayor grado de estenosis en la angiografía, e inversamente la mayor duración con menor grado de estenosis.⁴⁰ Otros autores no han obtenido resultados análogos.²⁷

La presencia de alteraciones ateroscleróticas en la angiografía carotídea ha sido señalada como el factor de riesgo más importante en relación al infarto de miocardio ulterior.⁵⁰ Otros autores no han demostrado resultados similares.

Estudio cardiológico

Los AIT constituyen una señal de aviso de la cardiopatía isquémica, cuya detección y tratamiento debe ser uno de los objetivos terapéuticos.

En el paciente con AIT el estudio cardiológico debe ser completo, incluyendo radiografía de tórax, ECG, Holter y Ecocardiograma, dada la posible existencia de una etiología cardíaca no conocida clínicamente y susceptible de un tratamiento específico.

En los pacientes con AIT existen alteraciones coronarias en el 58% de casos.⁵⁷ Dichas alteraciones son conocidas por el paciente o bien detectadas mediante el ECG, de reposo o de esfuerzo, la gammagrafía con talio o la angiografía coronaria. En pacientes de edad análoga, pero sin AIT, el porcentaje de alteraciones coronarias varía entre el 7-14%.

Las alteraciones del **ECG** son dos veces más frecuentes en los pacientes con AIT que en la población general de la misma edad sin AIT.⁴¹

El estudio con **Holter** en pacientes con AIT demuestra alteraciones transitorias del nodo sinusal en el 32% de pacientes, aun-

que sin poder establecer la relación causal o no de dicho trastorno.⁵⁸

El **Ecocardiograma** permite detectar una fuente de émbolos entre el 13%⁵⁹ y el 15%⁶⁰ de pacientes cuyo examen clínico y electrocardiográfico fue normal.

El estudio cardiológico en pacientes con AIT asintomáticos desde el punto de vista cardíaco, demuestra anomalías en el 17,6% mediante el test de esfuerzo y en el 41% con la ventriculografía isotópica.⁵⁷ En pacientes con cardiopatía conocida el posible origen cardíaco de los AIT puede demostrarse en aproximadamente la mitad de los casos; en los pacientes sin historia conocida de cardiopatía, la fuente de émbolos se puede demostrar en el 7%.²⁷

Tomografía computerizada cerebral

La Tomografía Computerizada (TC) es la primera exploración complementaria neurológica que debe practicarse a un paciente con AIT, con el objetivo de descartar la posible existencia de otras patologías diferentes a la isquemia.

Una vez descartadas dichas patologías, la TC es normal en algunas series de pacientes con AIT; en otras se demuestra la existencia de un IC en porcentajes variables entre el 2%⁶¹ y el 52%.²⁴

La discrepancia de resultados positivos en la TC es debida a los siguientes hechos: inclusión de pacientes con AIT de duración muy variable, diferentes etiologías de los AIT, momentos distintos en la realización de la TC, ausencia de correlación clínica en algunas series, inclusión de hemorragias.

En nuestra opinión, los pacientes con AIT cuya TC muestra una zona de baja atenuación o hipodensidad, relacionable con la clínica del paciente, deben considerarse como infartos cerebrales. En numerosos trabajos se ha señalado también este criterio.^{16, 61-65} Por lo tanto, el término AIT debería reservarse para aquellos pacientes cuyo cuadro clínico de déficit neurológico focal, tiene una duración inferior a 24 horas y no existe evidencia de IC en la TC.

Resonancia magnética

La Resonancia Magnética (RM) en pacientes con AIT se ha realizado en dos series publicadas. En una de ellas,²⁵ demuestra la existencia de una alteración en el 77% de pacientes con AIT; en dicha serie no se especifica si la alteración se objetiva en las imágenes potenciadas en T1, en T2, o en ambas, y sólo indica que existe correlación con el hemisferio afectado en el AIT.

En otra serie, la RM demuestra la existencia de una alteración con correlación clínica en el 81% de los pacientes.²⁶

En nuestro servicio estamos realizando actualmente un trabajo prospectivo con RM (0.25 Tesla) en los pacientes con AIT; realizamos la RM en el curso de las primeras 48 horas del inicio del cuadro clínico, y posteriormente a las tres semanas. La existencia de una alteración aislada en el T2 es sugestiva de isquemia, mientras que una alteración en T2 inicial y en T2 y T1 a las tres semanas sugiere la existencia de un infarto definitivo.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento del paciente con AIT son:

- Evitar la presentación de nuevos AIT.
- Reducir el riesgo de infarto cerebral.
- Reducir la mortalidad debida a enfermedad vascular cerebral o cardíaca.

En el tratamiento de los AIT es importante tener en cuenta que la etiología y la patogenia de los mismos no es uniforme, por lo que un único tratamiento no será útil para todos los tipos de AIT.

El tratamiento médico con fármacos anti-trombóticos o el tratamiento quirúrgico mediante endarterectomía, son las principales medidas terapéuticas utilizadas en los pacientes con AIT.

Hoy en día, la verdadera utilidad de ambos tratamientos todavía no ha sido demostrada, dado que no existe un ensayo randomizado con un diseño correcto, que haya demostrado con una significación estadística el valor exacto de uno u otro tra-

tamiento. Analizaremos algunos de los aspectos controvertidos en relación a estos tratamientos.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de los pacientes con AIT está casi limitado a los referibles al territorio carotídeo.

La **endarterectomía carotídea** es un tema muy debatido en el que existen detractores y defensores a ultranza.^{66, 67} Sólo existen tres estudios randomizados en relación a la endarterectomía carotídea y en ellos, sólo los pacientes con estenosis carotídea unilateral y AIT, muestran una ligera eficacia del tratamiento quirúrgico en relación al tratamiento médico, pero sin significación estadística.⁶⁸⁻⁷⁰ Además del importante problema de su eficacia, la endarterectomía carotídea tiene controversias en relación a otros aspectos. Analizaremos algunos de ellos.

La suma de **morbilidad y mortalidad** del tratamiento quirúrgico se considera actualmente que debe ser inferior al 3%.^{71, 20} No obstante las cifras señaladas en la literatura varían entre el 2% y el 24%.²⁰ En USA el riesgo de mortalidad y morbilidad varía entre el 6% y el 10%.^{72, 73} En el ensayo norteamericano de la endarterectomía carotídea se considera que dicha cifra debe ser inferior al 6%.⁷⁴

Uno de los aspectos controvertidos en relación a la endarterectomía carotídea es la utilización o no de un **shunt** durante la intervención, con el objeto de mantener la perfusión cerebral durante el pinzamiento o clampaje de la arteria carótida. Existen opiniones diversas que consisten en la utilización sistemática, la no utilización, o la utilización selectiva. La mayor parte de autores están de acuerdo en la utilización selectiva del shunt, bien en los pacientes de alto riesgo, bien en los que el EEG muestra alteraciones o la presión es inferior a 25 mm Hg tras el clampaje carotídeo.^{75, 76}

Cuando se valora la utilidad de la endarterectomía carotídea es habitualmente olvidado un aspecto muy importante, cual es la aparición de una **nueva estenosis u oclusión** en la zona donde se ha reali-

zado la endarterectomía. Los estudios realizados para valorar la reestenosis han sido practicados mediante métodos no invasivos como el Doppler, el cual proporciona menor información que la angiografía convencional. En dichos estudios se valora solamente la estenosis recurrente llamada significativa, es decir, con una reducción de más del 50% del diámetro. La estenosis recurrente de más del 50% ha sido señalada entre el 9% y el 19% de los casos.⁷⁷ Si se consideran todas las reestenosis carótideas, significativas o no, la incidencia señalada ha sido del 28%.⁷⁸ Dada la frecuente coexistencia de alteraciones coronarias en los pacientes con AIT y dado que la principal causa de mortalidad de los mismos es la cardiopatía, sería razonable practicar simultáneamente a la endarterectomía carótidea un **by-pass aortocoronario** en los pacientes en que se demuestren lesiones coronarias. Esta nueva estrategia, tan lógica, no ha proporcionado los resultados esperados, ya que la mortalidad del tratamiento quirúrgico combinado ha sido superior al 13%.⁷³ A pesar de la multitud de problemas y controversias en relación a este tratamiento, en USA se realizan 433 **endarterectomías por cada millón de habitantes y año**, en la Gran Bretaña se realizan 20⁷² y en España (año 1986) diez.⁷⁹ En nuestra opinión, y así lo realizamos en nuestro Servicio, la endarterectomía carótidea puede estar indicada en los pacientes con AIT carótideo, que presentan una estenosis o placa ulcerada de la arteria carótida interna extracraneal relacionable con la clínica del paciente. Dichos pacientes deben además cumplir las siguientes condiciones: 1) ausencia de síntomas o signos deficitarios, expresión de una alteración definitiva del parénquima encefálico; 2) buen estado general; 3) edad inferior a los 65-70 años; 4) ausencia de enfermedades sistémicas mal controladas, como hipertensión, diabetes o cardiopatía; 5) ausencia de alteraciones en el estudio angiográfico intracraneal correspondiente a la arteria carótida susceptible de endarterectomía.⁸⁰ La selección estricta de los pacientes con

AIT para la endarterectomía, se basó inicialmente en los resultados de la Mayo Clinic, y actualmente, en nuestra experiencia personal. Con dichas indicaciones el riesgo de complicaciones es del 1%. Si se amplían las indicaciones, con inclusión de pacientes con mínimo déficit neurológico, factores de riesgo médicos (cardiopatía, neumopatía, hipertensión arterial, edad) o factores de riesgo angiográficos (estenosis asociada de sifón carótideo, oclusión carótidea contralateral), las complicaciones aumentan hasta el 10%.⁸¹

Tratamiento médico. Anticoagulantes

La heparina y los anticoagulantes orales (acenocumarina) inhiben la formación de fibrina, por lo que reducen el riesgo de embolización de los trombos cardíacos, pero inhiben en mucha menor cuantía el trombo arterial dado que el principal componente del mismo son las plaquetas y no la fibrina. No obstante, en los trombos blancos, ricos en plaquetas, la fibrina es también elemento importante para la estabilización del agregado plaquetario.

El tratamiento con anticoagulantes en los pacientes con AIT reduce la incidencia de nuevos AIT y de IC, pero no la mortalidad.^{83-85, 54} No obstante otros autores han señalado la ineffectividad del tratamiento anticoagulante.^{86, 87}

Conocemos la eficacia del tratamiento anticoagulante en los pacientes con AIT cuando se compara con las series iniciales de pacientes no tratados, pero no existe ningún estudio con una serie amplia, randomizado y con un grupo control en que demuestre su utilidad con significación estadística.

Uno de los motivos de la anticoagulación inmediata radica en la alta incidencia de embolismo recurrente en pacientes no tratados y con una fuente de émbolos cardíaca. La recurrencia de embolismo varía entre el 2% y el 22% de los casos en las dos primeras semanas.⁸²

Uno de los problemas del tratamiento anticoagulante es la incidencia de complicaciones. En nuestro hospital la incidencia de complicaciones neurológicas es de

0,8% en los últimos 2.000 pacientes revisados.⁸⁸

En el momento actual estamos realizando un estudio terapéutico, prospectivo, randomizado, en el que los pacientes con AIT de etiología aterosclerosa, reciben tratamiento anticoagulante oral o bien tratamiento antiagregante plaquetario, durante un período de tres meses, con el objetivo de valorar la eficacia en dicho período de ambos tratamientos; los parámetros de valoración de la eficacia son la aparición de nuevos AIT, de infarto cerebral, infarto de miocardio o muerte súbita.

Tratamiento médico. Antiagregantes plaquetarios

De todos los fármacos antiagregantes plaquetarios, sólo la aspirina ha demostrado su eficacia «in vivo».

El efecto antiagregante de la aspirina es debido a la acetilación e inactivación irreversible de la **ciclo-oxigenasa plaquetaria**, la cual es responsable de la conversión del ácido araquidónico en tromboxano A₂ (TXA₂) poderosa substancia agregante plaquetar.

La situación terapéutica de la aspirina se ha complicado por el descubrimiento de que ella misma también inhibe la **ciclo-oxigenasa del endotelio vascular** que es la responsable de la conversión del ácido araquidónico en **prostaciclina (PGI₂)**, el más potente inhibidor endógeno de la agregación plaquetaria.

La ciclo-oxigenasa plaquetaria es inactivada más fácilmente por la aspirina que la ciclo-oxigenasa del endotelio vascular. La actividad plaquetar está por tanto mediada por el balance entre la prostaciclina (PGI₂) producida por el endotelio vascular, que es un potente vasodilatador y antiagregante plaquetario, y el tromboxano (TXA₂) producido por las propias plaquetas y que tiene acciones opuestas. Por todo ello, la dosis terapéutica ideal de la aspirina es actualmente desconocida.^{89, 90}

Dosis de 40 mg. al día pueden ser efectivas sobre la función plaquetar,⁹¹ pero in vivo la eficacia de la aspirina precisa dosis superiores. Actualmente se ha sugerido que la dosis de 300 mg. o de 1.200 mg.

al día son igualmente eficaces en la prevención del infarto cerebral o de la muerte cardíaca (UK-TIA Study).⁹²

La aspirina en pacientes con AIT determina una reducción del IC subsiguiente entre el 25-30% de pacientes.⁹³ Su eficacia ha sido señalada en algunos estudios principalmente en pacientes del sexo masculino, pero otros estudios han demostrado su eficacia en ambos sexos.⁹³

Algunos autores han señalado que el tratamiento con aspirina puede determinar una mayor frecuencia de hemorragias en la placa de ateroma carotídea, lo cual no ha sido demostrado en otros trabajos.⁹⁴

El conocimiento de que la aspirina tiene un efecto antiagregante plaquetario y por lo tanto antitrombótico ha sido uno de los principales avances en el tratamiento de las enfermedades vasculares cerebrales isquémicas.

He realizado hasta aquí un análisis de los principales aspectos relacionados con los AIT, las controversias y problemas de los mismos y mi experiencia personal en algunos puntos.

Como **resumen y conclusión** pienso que la confusión existente en la literatura, en relación a los AIT, con una gran discrepancia de resultados, es debida en parte a los siguientes hechos: 1) Considerar como AIT síntomas cuya presentación aislada no es sugestiva de isquemia, como por ejemplo, el vértigo 2) Considerar al AIT como una entidad patológica idéntica en todos los casos, y no como lo que realmente es, un síndrome clínico que puede ser debido a diferentes etiologías y a diferentes mecanismos de producción 3) Prescindir de la evidencia existente de que una parte de los AIT corresponden a verdaderas isquemias transitorias, pero otros AIT son la expresión de un infarto cerebral.

Creo que para evitar en parte la confusión actual los AIT no deben estar basados en el factor tiempo o duración del episodio deficitario, sino en dos factores distintos, la existencia o no de lesión en el tejido cerebral, es decir, la existencia de infarto o de verdadera isquemia transitoria, y la etiología del proceso.

Por ello, al referirnos a los AIT no debe-

mos estudiar, tratar y analizar pacientes con déficit neurológico de menos de 24 horas de duración, sino pacientes con alteraciones vasculares, cardíacas o hematólogicas que producen un déficit neurológico que no es un infarto cerebral.

Bibliografía

1. Fisher CM. Intermittent cerebral ischemia. In: Cerebral Vascular Disease. The Second Princeton Conference. Editor: C.H. Millikan. 1958, p. 81, Grune and Stratton. New York.
2. Loeb C. Cerebral reversible ischemic attack: a critical review. En: Studies in Cerebrovascular Disease. Edited by Carlo Loeb. Masson Italia. pp. 161-180. Milan 1981.
3. Heyman A, Leviton A, Millikan CH, et al. Report of the Joint Committee for Stroke Facilities. XI. Transient focal cerebral ischemia: epidemiological and clinical aspects. *Stroke*, 1974, 5: 277-287.
4. Dyken ML, Conneally PM, Haerer AF, et al. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischemic attacks. I. Background, organization, and clinical survey. *JAMA* 1977, 237: 882-886.
5. Martí-Vilalta JL, López S, Grau JM, et al. Transient ischemic attacks. A retrospective study of 150 cases of ischemic infarction in the middle cerebral artery. *Stroke* 1979; 10: 259-262.
6. Ziegler DK, Hassanein RS. Prognosis in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1973; 4: 666-671.
7. Acheson J. Factores affecting the natural history of «focal cerebral vascular disease». *Q. J. Med.* 1971; 40: 25-46.
8. Marshall J. The natural history of transient ischaemic cerebrovascular attacks. *Quart. J. Med.* 1964; 33: 309-324.
9. Whisnant JP, Matsumoto N, Elveback LR. Transient cerebral ischemic attacks in a community. Rochester. Minnesota, 1955 through 1969. *Mayo Clin. Proc.* 1973; 48: 194-198.
10. Fields WS, Remington RD. Progress report of the Joint Study of extracranial arterial occlusion. pp. 260-268. In: cerebral Vascular Diseases. Sixth Princeton Conference. Editors: C.H. Millikan, R. Siekert, J. Whisnant. Grune and Stratton. New York. 1968.
11. Humphrey PRD, Marshall J. Transient ischemic attacks and strokes with recovery prognosis and investigation. *Stroke* 1981; 12: 765-769.
12. Heyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ, et al. Risk of ischemic herat disease in patients with TIA. *Neurology* 1984; 34: 626-630.
13. Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Manifestations of coronary disease predisposing to stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1983; 250: 2.942-2.946.
14. Adams HP, Kassell NF, Mazuz H. The patient with transient ischemic attacks. Is this the time for a new therapeutic approach? *Stroke* 1984; 15: 371-375.
15. Simonsen N, Christiansen HD, Heltberg A, et al. Long-term prognosis after transient ischemic attacks. *Acta Neurol Scand* 1981; 63: 156-168.
16. Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, et al. The pilot stroke data bank: definition, design and data. *Stroke* 1984; 15: 740-746.
17. Denny-Brown D. The treatment of recurrent cerebrovascular symptoms and the question of «vasospasm». *Med Clin North Am* 1951, 35: 1.457-1.474.
18. Naritomi H, Sakai F, Meyer JS. Pathogenesis of transient ischemic attacks within the vertebrobasilar arterial system. *Arch Neurol* 1979; 36: 121-128.
19. Fisher M, Blumenfeld AM, Smith TW. The importance of carotid artery plaque disruption and hemorrhage. *Arch Neurol* 1987; 44: 1.086-1.089.
20. Warlow C. Carotid endarterectomy: Does it work? *Stroke* 1984; 15: 1.068-1.070.
21. Lennihan L, Kupsky WJ, Mohr JP, et al. Lack of association between carotid plaque hematoma and ischemic cerebral symptoms. *Stroke* 1987; 18: 879-881.
22. Marshall J. Histoire naturelle des accidents ischémiques transitoires carotidiens. En: L'ischémie cérébrale dans le territoire carotidien. Ed. J. Geraud pp 345-348. Toulouse. 1973.
23. Vorstrup S, Hemmingsen R, Henriksen L, et al. Regional cerebral blood flow in patients with transient ischemic attacks studied by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Stroke* 1983; 14: 903-910.
24. Bogousslavsky J, Regli F. Cerebral infarct in apparent transient ischemic attack. *Neurology* 1985; 35: 1.501-1.503.
25. 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.
26. Salgado ED, Weinstein M, Furlan AJ, et al. Proton magnetic resonance imaging in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 1986; 20: 502-507.
27. Bogousslavsky J, Hachinski VC, Boughner DR, et al. Cardiac and arterial lesions in carotid transient ischemic attacks. *Arch Neurol* 1986; 43: 223-228.
28. DeBono DP, Warlow Ch. Potential sources of emboli in patients with presumed transient cerebral or retinal ischaemia. *Lancet* 1981; 1: 343-346.
29. Harrison MJG, Marshall J. Atrial fibrillation, TIAs and completed strokes. *Stroke* 1984; 15: 441-442.
30. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvulararterial fibrillation. A retrospective study. *Stroke* 1983; 14: 688-697.
31. Siekert RG, Jones HR. Transient cerebral ischemic attacks associated with subacute bacterial endocarditis. *Stroke* 1970; 1: 178-183.
32. Hutchinson EC, Stock JPP. Paroxysmal cerebral ischaemia in rheumatic heart-disease. *Lancet* 1963; 2: 653-656.
33. Martí-Vilalta JL, Dalmau J. Patología vascular cerebral y prolapso de la válvula mitral. Estudio preliminar. *Medicina Clínica* 1984; 82: 484-486.
34. Grindal AB, Toole JF. Headache and transient ischemic attacks. *Stroke* 1974; 5: 603-606.
35. Medina J, Diamond S, Rubino F. Headaches in patients with transient ischemic attacks. *Headache* 1975; 15: 194-197.

36. Barnett HJM. The Canadian cooperative study of platelet-suppressive drugs in transient cerebral ischemia. In: *Cerebrovascular Diseases*. Eds: T.R. Price, E. Nelson. pp 221-236. Raven Press. New York. 1979.
37. Ross Russell RW. Transient cerebral ischaemia. In: *Vascular Disease of the Central Nervous System*. Second edition. Edited by R.W. Ross Russell. pp 204-223. Churchill Livingstone. Edinburgh. 1983.
38. Futory DE, Conneally PM, Dyken ML, et al. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischemic attacks. V. Symptom analysis. *JAMA* 1977; 238: 2.386-2.390.
39. Millikan CH, McDowell F, Easton JD. *Stroke*. Lea and Febiger. Philadelphia. 1987.
40. Pessin MS, Duncan GW, Mohr JP, et al. Clinical and angiographic features of carotid transient ischemic attacks. *N. Engl. J. Med.* 1977, 296: 358-362.
41. Friedman GD, Wilson WS, Mosier JM, et al. Transient ischemic attacks in a community. *JAMA* 1969; 210: 1.428-1.434.
42. Calandre L, Alonso A, Bermejo F. Ataques isquémicos transitorios con mal pronóstico. *Medicina Clínica* 1983; 80: 104-107.
43. Martí-Vilalta JL. Las enfermedades vasculares cerebrales. Estudio clínico y asistencia. Ediciones Novag. Barcelona. 1983.
44. Bogousslavsky J, Hachinski VC, Boughner DR, et al. Clinical predictors of cardiac and arterial lesions in carotid transient ischemic attacks. *Arch Neurol* 1986; 43: 229-233.
45. Hurwitz BJ, Heyman A, Wilkinson WE, et al. Comparison of amaurosis fugax and transient cerebral ischemia: A prospective clinical and arteriographic study. *Ann Neurol* 1985; 18: 698-704.
46. Harrison MJG, Lansek R, Marshall J. Clinical identification of TIAs due to carotid stenosis. *Stroke* 1986; 17: 391-392.
47. Calanchini PR, Swanson PD, Gotshall RA, et al. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischemic attacks. IV. The reliability of diagnosis. *JAMA*. 1977, 238: 2.029-2.030.
48. Kraaijeveld CL, VanGijn J, Schouten HJA, et al. Interobserver agreement for the diagnosis of transient ischemic attacks. *Stroke* 1984; 15: 723-725.
49. Schwartz CJ, Mitchell JRA. Atheroma of the carotid and vertebral arterial systems. *British Medical Journal* 1961; 2: 1.057-1.063.
50. Weinberger J, Bender AN, Yang WC. Amaurosis fugax associated with ophthalmic artery stenosis: Clinical simulation of carotid artery disease. *Stroke* 1980; 11: 290-293.
51. Eikelboom BC, Riles TR, Mintzer R, et al. Inaccuracy of angiography in the diagnosis of carotid of ulceration. *Stroke* 1983; 14: 882-885.
52. Swanson PD, Calanchini PE, Dyken ML, et al. Performance of angiography among six centers. A Cooperative Study of Hospital Frequency and Character of Transient Ischemic Attacks. *JAMA* 1977; 237: 2.202-2.206.
53. Bradshaw P, Gumpert J. Small strokes in the carotid territory associated with a normal carotid arteriogram. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1972; 35: 810-817.
54. Toole JF, Janeway R, Choi K, et al. Transient ischemic attacks due to atherosclerosis. *Arch Neurol* 1975; 32: 5-12.
55. Warlow Ch. Transient ischaemic attacks. In: *Recent Advances in Clinical Neurology*. Edited by W.B. Matthews, G.H. Glaser. pp 191-214. Churchill Livingstone. Edinburgh. 1982.
56. Croft RJ, Ellam LD, Harrison MJG. Accuracy of carotid angiography in the assessment of atheroma of the internal carotid artery. *Lancet* 1980; 1: 997-1.000.
57. Rokey R, Rolak LA, Harati Y, et al. Coronary artery disease in patients with cerebrovascular disease: a prospective study. *Ann Neurol* 1984; 16: 50-53.
58. Koudstaal PJ, VanGijn J, Klootwijk APJ, et al. Holter monitoring in patients with transient and focal ischemic attacks of the brain. *Stroke* 1986; 17: 192-195.
59. Todnem K, Vik-Mo H. Cerebral ischemic attacks as a complication of heart disease: the value of echocardiography. *Acta Neurol Scand* 1986; 74: 323-327.
60. Rem JA, Hachinski VC, Boughner DR, et al. Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients. *Stroke* 1985; 16: 950-956.
61. Biller J, Laster DW, Howard G, et al. Cranial computerized tomography in carotid artery transient ischemic attacks. *Eur Neurol* 1982; 21: 98-101.
62. Loeb C. Protracted transient ischemic attacks. *Eur Neurol* 1980; 19: 1-11.
63. Bogousslavsky J, Regli F. Cerebral infarction with transient signs (CITS): Do TIAs correspond to small deep infarcts in internal carotid artery occlusion? *Stroke* 1984; 15: 536-539.
64. Waxman SG, Toole JF. Temporal profile resembling TIA in the setting of cerebral infarction. *Stroke* 1983; 14: 433-437.
65. Caplan LR. Are terms used as completed stroke of RIND of continued usefulness? *Stroke* 1983; 14: 430-433.
66. Jonas S. Can carotid endarterectomy be justified? *Arch Neurol* 1987; 44: 652-654.
67. Patterson RH. Can carotid endarterectomy be justified? *Arch Neurol* 1987; 44: 652-654.
68. Fields WS, Maslenikov V, Meyer JS, et al. Joint study of extracranial arterial occlusion: V. Progress report of prognosis following surgery or nonsurgical treatment for transient cerebral ischemic attacks and cervical carotid artery lesions. *JAMA* 1970; 211: 1.993-2.003.
69. Bauer RB, Meyer JS, Gotthman JE, et al. A controlled study of surgical treatment of cerebrovascular disease: forty-two months experience with 183 cases. In: C.H. Millikan, R.G. Siekert, J.P. Whisnant (Editors) *Cerebral Vascular Diseases*. pp 254-272. Grune and Stratton. New York. 1966.
70. Shaw DA, Venables GS, Cartledge NEF, et al. Carotid endarterectomy in patients with transient cerebral ischemia. *J Neurol Sci* 1984; 64: 45-53.
71. Sandok BA, Furlan AJ, Whisnant JP, et al. Guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Mayo Clin. Proc.* 1978, 53: 665-674.
72. Dyken ML, Pokras R. The performance of endarterectomy for disease of the extracranial arteries of the head. *Stroke* 1984; 15: 948-950.
73. Fode NC, Sundt TM, Robertson JT, et al. Multi-

center retrospective review of results and complications of carotid endarterectomy in 1981. *Stroke* 1986; 17: 370-376.

74. Hachinski V. The North-American Carotid endarterectomy trial *Cerebrovascular Diseases*. Edited by M.E. Raichle, W.J. Powers. pp 237-238. Raven Press. New York. 1987.

75. Ferguson GG. Carotid endarterectomy. To shunt or not to shunt? *Arch Neurol* 1986; 43: 615-617.

76. Ojemann RG, Heros RC. Carotid endarterectomy. To shunt or not to shunt? *Arch Neurol* 1986; 43: 617-619.

77. Stratton JR, Zierler RE, Kazmrs A. Platelet deposition at carotid endarterectomy sites in humans. *Stroke* 1987; 18: 722-727.

78. DeGroote RD, Lynck TG, Jamil Z, et al. Carotid restenosis: Long-term noninvasive follow-up after carotid endarterectomy. *Stroke* 1987; 18: 1.031-1.036.

79. Viver E. Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. Comunicación personal.

80. Martí-Vilalta JL. Tratamiento de las enfermedades vasculares cerebrales agudas. Según Congrés Català de Medicina Interna. Academia de Ciències Mèdiques de Catalunya. pp 31-37. Ed. Boada. Barcelona. 1985.

81. Sundt TM, Sandok BA, Whisnant JP. Carotid endarterectomy. Complications and preoperative assessment of risk. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 301-306.

82. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 1986; 43: 71-84.

83. Report of the Veterans Administration Cooperative Study of atherosclerosis. An evolution of anticoagulant therapy in the treatment of cerebral vascular disease. *Neurology* 1961; 11: part 2, 132-138.

84. Whisnant JP, Matsumoto N, Elveback LR. The effect of anticoagulant therapy on the prognosis of patients with transient cerebral ischemic attacks in

a community: Rochester, Minnesota, 1955 through 1969. *Mayo Clin Proc* 1973; 48: 844-848.

85. Brust JCM. Transient ischemic attacks: natural history and anticoagulation. *Neurology* 1977; 27: 701-707.

86. Putman SF, Adams HP. Usefulness of heparin in initial management of patients with recent transient ischemic attacks. *Arch Neurol* 1985; 42: 960-962.

87. Pearce JMS, Gubbay SS, Walton JN. Long-term anticoagulant therapy in transient cerebral ischaemic attacks. *Lancet* 1965; 1: 6-9.

88. Martí-Vilalta JL. Patología yatrógena del sistema nervioso por anticoagulantes. *Anales de Medicina Interna* 1986; Suppl II, 25-26.

89. Lefkowitz DS, Toole JF. Cerebrovascular disease. Update. In: *Current Neurology*. Vol. 6 pp 207-234. Ed by S. Appel. Year Book Medical Publishers. Chicago. 1986.

90. VanGijn J. What dose of aspirin is most likely to reduce the risk of stroke? In: *More dilemmas in the management of the neurological patient*. Edited by Ch. Warlow, J. Garfield. pp 145-155. Churchill Livingstone. Edinburgh. 1987.

91. Weksler BB, Kent JL, Rudolph D, et al. Effects of low dose aspirin on platelet function in patients with recent cerebral ischemia. *Stroke* 1985; 16: 5-9.

92. UK-TIA Study Group. The UK-TIA aspirin trial: interim results. *British Medical Journal* 1988; 296: 316-320.

93. Grotta JC. Current medical and surgical therapy for cerebrovascular disease. *New Eng J Med* 1987; 317: 1.505-1.516.

94. Ernst RL, Ammar AD, Lin JJ, et al. The effect of antiplatelet therapy on the incidence of carotid plaque hemorrhage. *Stroke* 1986; 17: 540-541.