

Ateromatosis de la aorta torácica: su valor como predictora de mortalidad cardiovascular y eventos vasculares cerebrales y coronarios

Atheromatosis of the Thoracic Aorta as Predictor of Cardiovascular Mortality and Cerebrovascular and Coronary Events

HECTOR ALFREDO DESCHLE^{MTSAC,1}, PABLO OBERTI^{MTSAC,2}, JORGE LOWENSTEIN^{MTSAC,3}, CARLOS RODRÍGUEZ CORREA^{†,4}, GASTÓN LANTERNIER⁵, SALVADOR SPINA⁶, MARIANO FALCONI^{MTSAC,2}, EDUARDO GUEVARA^{MTSAC,4}, SILVIA MAKHOUL^{†,7}, MARÍA ELENA ADANIYA^{MTSAC,8}, CONSEJO DE ECOCARDIOGRAFÍA Y DOPPLER CARDÍACO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

Recibido: 19/07/2010

Aceptado: 26/08/2010

Dirección para separatas:

Héctor Alfredo Deschle
Bucarelli 3304 (1431)
Buenos Aires.
e-mail: hectordeschle@gmail.com

RESUMEN

Objetivo

Evaluar la gravedad de la ateromatosis de la aorta torácica y su relación con la mortalidad y los eventos vasculares cerebrales y coronarios.

Material y métodos

Entre 2005 y 2007 ingresaron prospectivamente 601 pacientes (p) enviados para ecocardiograma transesofágico (ETE).

Edad: 64,53 ± 13,61 años.

Sexo masculino: 337 p.

Se registró:

Motivo del estudio: foco embolígeno (37,7%), endocarditis (22,1%), precordioversión (11,5%), valvulopatía mitral (9,8%), otros (18,95%).

Factores de riesgo: diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia.

Presencia de fibrilación auricular.

Los p fueron agrupados en:

a. Con placas aórticas <4 mm y no complicadas: p = 465.

b. Con placas ≥ 4 mm y/o ulceradas, con trombos o debris (ateromatosis aórtica compleja [AAC]): p = 136.

Seguimiento: 1596 días (media: 759 días). Se contactaron 520 p (86,52%), considerándose los siguientes eventos: accidente cerebrovascular transitorio o permanente, IAM, angina, revascularización y/o causa de muerte en dicho período. Se utilizó el análisis multivariado para hallar predictores independientes. Se consideró significativa un p < de 0,01.

Resultados

Mortalidad cardiovascular: 3,2% (13/407 p) en el grupo a y 18,6% (21/113 p) en el grupo b (p < 0,01).

Eventos vasculares combinados: 91/407 p (22,4%) en el grupo a y 45/113 p (39,8%) en el grupo b (p < 0,01).

En el análisis multivariado, la AAC fue predictora independiente de mortalidad cardiovascular (OR 4,54, 95% IC 1,52-13,58 p < 0,01) y de eventos vasculares cerebrales y/o coronarios (OR 3,33, 95% IC 1,66-6,67 p < 0,01).

Conclusión

En esta población, la AAC fue predictora independiente de mortalidad cardiovascular y de eventos vasculares combinados.

REV ARGENT CARDIOL 2011;79:231-237.

Palabras clave >

Ecocardiografía - Aterosclerosis - Aorta

¹ Diagnóstico Maipú

² Hospital Italiano de Buenos Aires

³ Investigaciones Médicas

⁴ Fundación Favaloro

⁵ Clínica Pergamino

⁶ Hospital Aeronáutico

⁷ Hospital Británico

⁸ Hospital Eva Perón

†Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

INTRODUCCIÓN

Diversas publicaciones han mostrado en forma retrospectiva la relación entre la aterosclerosis aórtica y la ocurrencia de eventos coronarios y/o cerebrales. En algunos casos, considerándola un marcador de enfermedad aterosclerótica generalizada (1) y en otros, además, fuente de un potencial evento embólico (aún retrógrado) a partir de un fragmento de ateroma o más probablemente de un trombo formado sobre una lesión ulcerada. (2-4) Sin embargo, los dos únicos estudios poblacionales publicados hasta la fecha han fallado en demostrar alguna asociación, probablemente por tratarse de poblaciones relativamente sanas y, por lo tanto pequeñas, para el número de eventos esperados. (5,6)

Creemos que, en una población enferma con mayor incidencia de eventos, el dato de la extensión y agresividad de la enfermedad aterosclerótica no puede ser minimizado.

Tal es el caso de los pacientes derivados para ETE por cualquier causa (generalmente más enfermos que la población general) y en los que tenemos la posibilidad de examinar minuciosamente la aorta proximal en búsqueda de manifestaciones de dicha enfermedad.

El objetivo del presente trabajo fue establecer, en forma prospectiva, la relación entre la presencia de aterosclerosis aórtica, su complejidad y extensión, con la mortalidad cardiovascular y los eventos vasculares cerebrales y/o coronarios duros.

MATERIAL Y MÉTODOS

El período de reclutamiento abarcó, desde noviembre de 2005 hasta agosto de 2007. Durante dicho período, ingresaron 601 pacientes consecutivos mayores de 21 años, que fueron derivados para ETE por cualquier razón. Todos firmaron un consentimiento informado para realizarse el estudio y aceptaron brindar la información del mismo a los efectos de su análisis. Fueron excluidos los casos duplicados (más de un estudio en el mismo paciente), los enfermos terminales y aquellos que se negaron a participar o a dar sus datos para poderlos contactar.

Se registró el motivo del pedido del estudio y se interrogó a los pacientes sobre sus datos personales, contacto telefónico personal y de familiar cercano y antecedentes patológicos relacionados: enfermedad coronaria (historia comprobada de infarto de miocardio o internación por síndrome coronario agudo; cinecoronariografía previa con lesiones de arterias principales >70% o >50% de tronco de coronaria izquierda), accidente cerebrovascular (ACV) previo (secuela neurológica clínica y/o radiológica y/o internación por AIT), diabetes (DBT), hipertensión arterial (HTA) y/o, hipercolesterolemia (definidos por resultados de laboratorio o bajo tratamiento farmacológico con: insulina, hipoglucemiantes, hipolipemiantes y/o antihipertensivos); tabaquismo (TBQ), presencia de fibrilación auricular (FA) y medicación que recibían. En cuanto al hábito de fumar, los pacientes fueron divididos en tres categorías: a) aquellos que no fumaron nunca; b) ex fumadores de más de un año y c) aquellos que fumaron en el último año.

El estudio se realizó de forma convencional con transductores transesofágicos omniplanos, con frecuencias de 3,7 a 7 MHz. Se examinó la aorta en el plano trasversal, en

sus tres porciones (ascendente, el cayado y descendente) en busca de placas de ateroma. Se obtuvo información sobre su localización, aspecto (lipídico o cálcico), tamaño (protrusión en la luz de la arteria desde la línea mediointimal) y presencia de úlceras, trombos o debris (Figura 1). También se examinó la arteria carótida de ambos lados con transductor lineal de 7 MHz para medir el espesor íntima-media (IMT) o registrar la presencia de placas de ateroma. Se consideró placa de ateroma un espesor mayor de 1,5 mm. (7)

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: a) pacientes sin placas aórticas o con lesiones < 4 mm y no complicadas ($p = 465$) y b) pacientes con placas de 4 mm o más y/o ulceradas, con trombos o debris (ateromatosis aórtica compleja, AAC) ($p = 136$) de acuerdo a los niveles de riesgo evolutivo definidos por Amarengo y col. (8)

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan como porcentajes y se comparan con la prueba de Chi cuadrado. Las variables cuantitativas se presentan como media \pm desviación estándar y se compararon mediante test de t de Student o por métodos no paramétricos, si así fuera requerido.

Para el análisis estadístico de las variables se utilizó el programa Epi info. Se analizaron predictores de mortalidad y eventos vasculares combinados (cerebrales y coronarios) en forma univariada y multivariada. Las variables "edad" y "sexo" y aquellas que relacionaron en forma univariada con los eventos fueron incluidas en el modelo multivariado. Para los fines de la regresión logística, la variable "tabaquismo", con tres opciones, fue convertida en "dummy". La asociación de variables con los eventos se expresa como *odds ratio* con su correspondiente intervalo de confianza (IC 95%) y significancia estadística, y se utilizaron las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier. Fue considerada significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

De los 601 pacientes así ingresados, 81 fueron perdidos de seguimiento (13,47%). El período de seguimiento fue de 1596 días (media: 759 días; amplitud intercuartil: 661 días), durante el cual, 520 pacientes (86,52%) o sus familiares directos fueron contactados por el investigador responsable de cada centro (Figura 2). Se los interrogó en base a un cuestionario pre-impreso acerca de las condiciones clínicas definidas al ingreso:

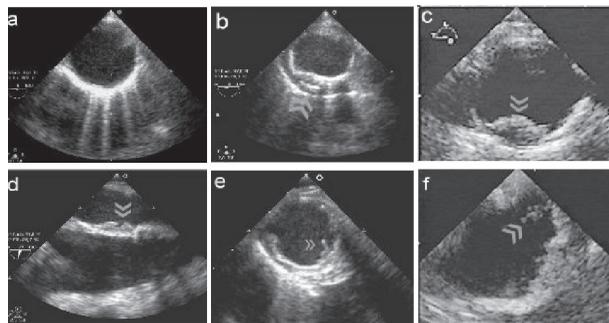
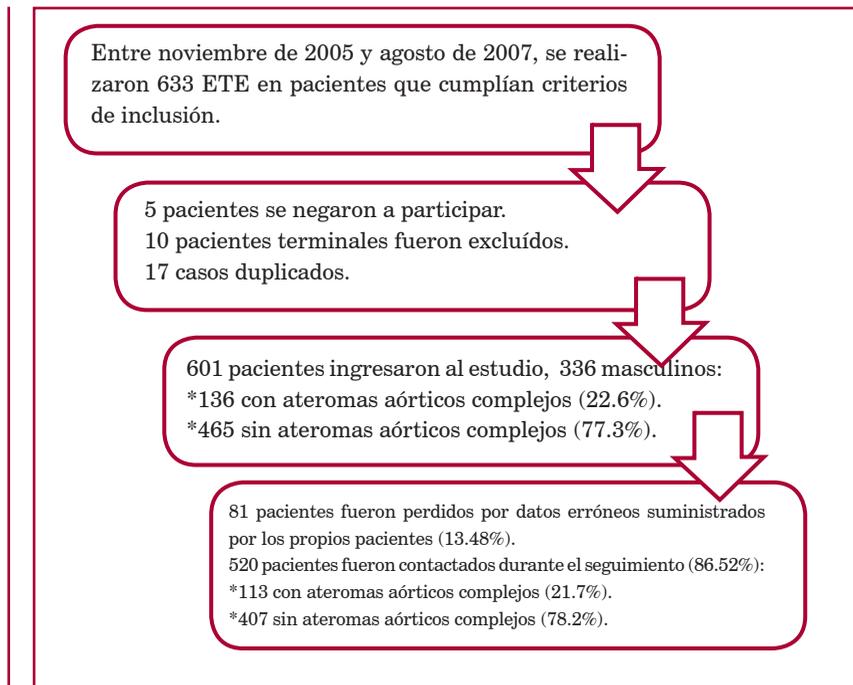


Fig. 1. Diferentes grados de complejidad de la aterosclerosis aórtica. **A.** aorta normal. **B.** aorta difusamente ateromatosa. **C.** voluminosa placa de ateroma lipídica. **D.** aorta en eje largo con un ateroma ulcerado. **E.** pequeño debris. **F.** placa ulcerada con debris.

Fig. 2. Flujo de pacientes durante el estudio.



aparición de nuevos eventos vasculares cerebrales permanentes (ACV) o transitorios (AIT); coronarios [IAM, angina que requirió internación, revascularización quirúrgica (CRM) o percutánea (ATC)] y sobre mortalidad y sus causas.

La edad promedio fue de 64,53±13,61 años. Trescientos treinta y siete pacientes pertenecían al sexo masculino. El motivo de la indicación del ETE fue: búsqueda de foco embolígeno en el 37,7%, endocarditis en el 22,1%, precordioversión en el 11,5%, valvulopatía mitral en el 9,8% y otros en el 18,95%.

Ciento treinta y seis pacientes tenían placas de ateromas aórticos complejas (22,6%). En 36 p se hallaron AAC en aorta ascendente (26,47%), en 79 p en el cayado (58,08%) y en 88 p en la aorta descendente (64,70%). La Tabla 1 resume las características de la población de acuerdo al grado de ateromatosis aórtica y la Tabla 2 muestra la distribución de las placas de ateromas aórticos. Las mismas no mostraron diferencias significativas entre los pacientes contactados y los perdidos de seguimiento.

La mortalidad total durante el período de seguimiento fue del 13,3% (69 p), 10,8% (44/407 p) en el grupo de pacientes con placas de ateromas simples, no complicados o con ausencia de los mismos y del 22,1% (25/113 p) en el grupo con ateromatosis aórtica compleja (OR 2,41, 95% IC 1,38-4,19 p=0,0018). La mortalidad cardiovascular fue del 3,2% (13/407 p) en el grupo de pacientes con placas de ateromas simples, no complicados o con ausencia de los mismos y del 18,6% (21/113p) en el grupo con ateromatosis aórtica compleja (p < 0,01). Estas diferencias resultaron significativas en el análisis univariado y en el multivariado (OR 4,54, 95% IC 1,52-13,58 p=0,0067). Hubo 136 eventos

combinados vasculares cerebrales y/o coronarios. De ellos, 91 ocurrieron en el grupo sin ateromatosis aórtica compleja (91/407; 22,4%) y 45 en el grupo con AAC (45/113; 39,8%) (p < 0,01). Esta diferencia también fue significativa tanto en el análisis univariado como en el multivariado (OR 3,33, 95% IC 1,66-6,67 p = 0,0007) (Figura 3 y Tabla 3).

Puede observarse que la AAC resultó ser predictora independiente de eventos y de mortalidad cardiovascular.

Cuando se analizan los segmentos aórticos por separado la presencia de AAC en la aorta descendente comparada con la AAC en los demás segmentos, también resulta ser predictora de eventos combinados y de mortalidad cardiovascular.

Se efectuó también el análisis excluyendo los pacientes enviados para búsqueda de foco embolígeno y en el subgrupo de pacientes enviados con diagnóstico presuntivo de endocarditis. En ambos casos, la presencia de AAC resultó ser un predictor independiente de mortalidad cardiovascular y de eventos combinados (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Ya en el estudio Framingham, la presencia de placas cálcicas en la aorta torácica (visualizadas en el examen radiográfico) se asoció con un incremento de la mortalidad cardiovascular, incluso luego de que otros factores de riesgo fueran tomados en cuenta. (9) La introducción del ETE abrió el camino para el minucioso estudio de la ateromatosis aórtica y sus características.(10-12) A partir de entonces, numerosas publicaciones han asociado la presencia de placas de ateromas aórticas

	Ausencia de placas o <de 4 mm (n=465)	Ateromatosis aórtica compleja (n=136)	p
Calcificaciones aórticas*, % (n)	34,48 (30)	21,4 (6)	41 (16)
40 (8)	ns		
Edad	62,6±13,9	70,9±10,0	0,001
Sexo masculino	256 (55,1%)	80 (58,8%)	0,436
ACV previo	70 (15,1%)	36 (26,5%)	0,002
DBT	53 (11,4%)	30 (22,1%)	0,002
DLP	198 (42,6%)	63 (46,3%)	0,439
Recibe estatinas	140 (30,1%)	47 (34,6%)	0,324
TBQ	49 (10,5%)	14 (10,3%)	0,740
Coronario	81 (17,4%)	38 (27,9%)	0,007
HTA	293 (63,0%)	109 (80,1%)	0,001
Tratamiento antihipertensivo	256 (55,1%)	93 (68,4%)	0,006
FA	106 (22,8%)	19 (14,0%)	0,026
Anticoagulado	128 (27,1%)	28 (20,6%)	0,105
Recibe antiagregantes	212 (45,6%)	71 (52,2%)	0,174

Tabla 1. Características de la población de acuerdo a la gravedad de la ateromatosis aórtica.

	Placas	Edad	AAC	Edad
Ao ascendente	24p (4,0%)	68,2±12,0	14p (2,3%)	70,3±9,9
Cayado	25p (4,2%)	63,1±10,3	31p (5,2%)	68,2±11,4
Ao descendente	61p (10,1%)	65,3±10,9	36p (6,0%)	70,3±10,1
Ao asc. + cayado	15p (2,5%)	65,8±8,6	3p (0,5%)	76,0±7,5
Ao asc. + Ao desc.	33p (5,5%)	71,9±7,8	7p (1,2%)	73,9±10,0
Cayado + Ao desc.	107p (17,8%)	69,6±11,1	33p (5,5%)	71,5±9,3
Ao asc. + cayado + Ao desc.	124p (20,6%)	72,7±9,6	12p (2,0%)	76,6±6,8

Tabla 2. Distribución de la ateromatosis aórtica compleja y de la totalidad de las placas en las distintas porciones aórticas.

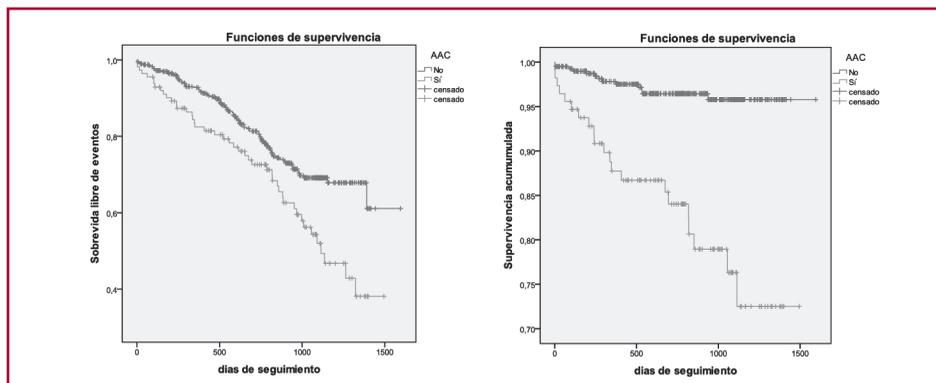


Fig. 3. Mortalidad cardiovascular y sobrevida libre de eventos vasculares en base a la presencia de AAC o su ausencia.

con enfermedad coronaria (13) y eventos vasculares combinados. (14,15) El ETE permitió diferenciar las placas que protruyen menos de 4 mm en la arteria de aquellas que protruyen más de 4 mm o se hallan ulceradas o con trombos. Estas últimas son las que se asocian especialmente a los eventos vasculares. (16-19) En nuestro medio Pérez E. y col evaluaron la presencia de ateromatosis difusa en un estudio (20) y el espesor aórtico promedio en otro, (21) hallando una mayor incidencia de eventos entre los más afectados.

La limitación de todos estos estudios es que fueron hechos en forma retrospectiva, la mayoría incluyendo solamente pacientes que ya habían sufrido un evento. Solamente el último de los trabajos mencionados (21) incluyó, en forma prospectiva, el 25% de los pacientes analizados.

En 2004 Meisner I.y col. publicaron un estudio poblacional de 585 personas con un seguimiento medio de cinco años, en el que no encontraron una asociación significativa entre la presencia de placas complejas y

Tabla 3. Análisis de la mortalidad cardiovascular y los eventos combinados cerebrales vasculares y coronarios. Las variables que mostraron significación estadística se hallan subrayadas.

Variable	Mortalidad cardiovascular				Eventos combinados			
	OR	IC 95%		P	OR	IC 95%		P
AAC	4,5477	1,5221	13,5877	0,0067	3,3336	1,6647	6,6754	0,0007
Aterom. carotídea	1,2158	0,3325	4,4459	0,7677	0,9014	0,4350	1,8677	0,7800
DBT	1,1023	0,3033	4,0059	0,8824	1,0863	0,4738	2,4904	0,8450
DLP	0,5165	0,1327	2,0103	0,3407	1,0319	0,4327	2,4608	0,9436
HTA	1,3995	0,4115	4,7596	0,5904	1,3440	0,6113	2,9549	0,4621
Más de un año sin fumar	0,8166	0,2587	2,5773	0,7297	0,9574	0,4544	2,0170	0,9088

Tabla 4. Análisis de la mortalidad cardiovascular y los eventos combinados cerebrales vasculares y coronarios excluyendo aquellos pacientes enviados para búsqueda de foco embolígeno y en los enviados por sospecha de endocarditis. Las variables que mostraron significación estadística se hallan subrayadas.

Variable	Eventos según indicación del estudio							
	Excluyendo pacientes enviados para búsqueda de foco embolígeno				Pacientes enviados por sospecha de endocarditis			
	Mortalidad cardiovascular		Eventos combinados		Mortalidad cardiovascular		Eventos combinados	
	OR	P	OR	P	OR	P	OR	P
AAC	7,1	0,0082	5,4	0,0019	51,0	0,0062	10,2	0,0042
DBT	1,0	0,9621	0,7	0,557	0,7	0,7976	1,9	0,5371
DLP	0,5	0,4555	0,6	0,4418	7,0	0,2004	1,6	0,6565
HTA	0,6	0,5521	0,9	0,7699	1,2	0,9161	2,1	0,4791
Más de un año sin fumar	0,8	0,752	1,0	0,974	1,0	0,9858	0,5	0,4181

los eventos cardíacos o cerebrales una vez corregido por factores de riesgo. (5) Este trabajo merece ser elogiado, porque es el primero realizado en la población general y de tal magnitud (no es fácil enrolar personas de la población general para realizarles un ETE). Sin embargo, deben tenerse en cuenta algunas limitaciones. En primer lugar, como señala Tunick P. en una carta de lectores, (22) no diferenciaron el segmento aórtico en el que se hallaban los ateromas. Como los mismos son mucho más frecuentes en aorta descendente y es más probable que los localizados en aorta ascendente o caudal sean responsables de un evento embólico cerebral, hay una pérdida de confiabilidad. En segundo lugar, aunque el número es alto para tratarse de personas de la población general, resulta relativamente pequeño cuando consideramos que son mayoritariamente sanos y por lo tanto con baja probabilidad de eventos.

Si bien el impacto de esta publicación fue notable, posteriormente otros trabajos vuelven sobre la cuestión, hallando a la ateromatosis compleja de la aorta responsable de hasta el 82% de las recurrencias de accidentes vasculares cerebrales de causa no determinada. (23,24) En el año 2006, el grupo de la Clínica Mayo publicó que el debris aórtico no es en sí mismo una fuente cardioembólica pero sí un marcador de atero-

rosclerosis generalizada que puede conducir a un ACV o TIA. (1) En el mismo año, Ward R. y col. consideraron a la ateromatosis aórtica compleja como un predictor independiente de mortalidad cardiovascular. (25)

Más recientemente, varias publicaciones avalan el valor predictivo de la ateromatosis aórtica compleja, (26-30) o lo refutan (6) con elogios y críticas similares a las ya expresadas en los otros estudios.

Nuestro estudio fue realizado en forma prospectiva y, si bien no es un estudio poblacional, incluyó 601 pacientes que concurren para ETE por diversas causas. Una debilidad es que la indicación del estudio fue la búsqueda de fuente embolígena en el 37,7 % de los p, lo cual habla de mayor enfermedad en este subgrupo.

De cualquier modo, en el análisis multivariado, la relación de la ateromatosis aórtica compleja con la mortalidad de origen cardiovascular fue altamente significativa y algo menor con los eventos cerebrales y coronarios, aunque también significativa. La significación estadística se mantiene, aunque se excluya del análisis los pacientes enviados para búsqueda de foco embolígeno o cuando se analiza solo el subgrupo enviado por sospecha de endocarditis. Esto último fortalece nuestros resultados.

En nuestro estudio también analizamos separadamente la ateromatosis aórtica compleja localizada en aorta ascendente, cayado o descendente y hallamos relación entre los eventos y la mortalidad con esta última localización. Esto podría deberse al menor número de AAC localizada en los dos primeros segmentos, ya que, probablemente, la AAC sea más bien un marcador de ateromatosis generalizada que una fuente embolígena, como hemos visto anteriormente.

En resumen, creemos que la discusión sigue abierta, pero que en aquellos pacientes derivados a un laboratorio de ecocardiografía para ETE, la presencia de AAC es un marcador de riesgo para mortalidad cardiovascular y futuros eventos vasculares. Evaluar el valor pronóstico de la AAC en la población general requerirá de estudios más numerosos, seguimientos más largos y, por ello, serán muy complejos.

LIMITACIONES

En primer lugar, la pérdida de seguimiento del 13,48% de los pacientes fue una limitación, aun cuando ellos tenían características similares a las de los pacientes seguidos. La pérdida se debió mayoritariamente a teléfonos de contacto que resultaron ser erróneos o inexistentes. Siendo este el motivo, la pérdida puede considerarse azarosa y, por lo tanto, la probabilidad de que la verdadera OR se halle dentro del IC (con un seguimiento del 86,5%) se consideró de alrededor del 90%. (31)

Otra limitación fue que un tercio de pacientes fueron enviados para búsqueda de foco embolígeno, lo que los hizo más propensos a sufrir eventos. Debe considerarse, sin embargo, que los análisis que excluyeron a dichos pacientes o que tomaron solo subgrupos siguieron otorgando un valor predictivo a la AAC para los eventos analizados.

SUMMARY

Atheromatosis of the Thoracic Aorta as Predictor of Cardiovascular Mortality and Cerebrovascular and Coronary Events

Objective

To evaluate the severity of atheromatosis of the thoracic aorta and its relation with mortality and cerebrovascular and coronary events.

Material and Methods

Between 2005 and 2007, 601 patients (ps) were referred for evaluation with transesophageal echocardiography (TEE).

Age: 64.53±13.61 years

Male gender: 337ps.

The following variables were included:

Reason for ordering the study: embolic source (37.7%), endocarditis (22.1%), previous to cardioversion (11.5%), mitral valve disease (9.8%), other reasons (18.95%).

Risk factors: diabetes, smoking habits, hypertension, dyslipidemia.

Presence of atrial fibrillation.

The patients were divided into two groups:

With uncomplicated aortic plaques < 4 mm: ps = 465.

With complex aortic atheromatosis (CAA): aortic plaques ≥ 4 mm, with ulcers, thrombi or aortic debris: ps = 136.

Follow-up: 1596 days (mean: 759 days). A total of 520 ps (86.52%) were contacted; the following events were considered: transient ischemic attack or stroke, AMI, angina, revascularization and/or cause of mortality during that period. Multivariate analysis was used to identify independent predictors. A p value < 0.01 was considered statistically significant.

Results

Cardiovascular mortality: 3.2% (13/407 ps) in group a and 18.6% (21/113 ps) in group b (p<0.01).

Combined vascular events: 91/407 ps (22.4%) in group a and 45/113 ps (39.8%) in group b (p<0.01).

Multivariate analysis showed that CAA was an independent predictor of cardiovascular mortality (OR 4.54, 95% CI 1.52-13.58, p<0.01) and of cerebrovascular and/or coronary events (OR 3.33, 95% CI 1.66-6.67, p<0.01).

Conclusions

In this population, CAA was an independent predictor of cardiovascular mortality and combined vascular events.

Key words > Echocardiography - Atherosclerosis - Aorta

BIBLIOGRAFÍA

- Petty GW, Khandheria BK, Meissner I, Whisnant JP, Rocca WA, Sicks JD, et al. Population-based study of the relationship between atherosclerotic aortic debris and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc* 2006;81:609-14.
- Casella G, Greco C, Perugini E, Pallotti MG, Pavesi PC, Di Pasquale G. Atheromatosis of the thoracic aorta and risk of stroke. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2006;7:309-16.
- De Castro S, Rasura M, Di Angelantonio E, Beccia M, Passaseo I, Di Lisi F, et al. Distribution of potential cardiac sources of embolism in young and older stroke patients: implications for recurrent vascular events. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7:191-6.
- Kronzon I, Tunick PA. Aortic atherosclerotic disease and stroke. *Circulation* 2006;114:63-75.
- Meissner I, Khandheria BK, Sheps SG, Schwartz GL, Wiebers DO, Whisnant JP, et al. Atherosclerosis of the aorta: risk factor, risk marker, or innocent bystander? A prospective population-based transesophageal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1018-24.
- Russo C, Jin Z, Rundek T, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR. Atherosclerotic disease of the proximal aorta and the risk of vascular events in a population-based cohort: the Aortic Plaques and Risk of Ischemic Stroke (APRIS) study. *Stroke* 2009;40:2313-8.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75-80.
- Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994;331:1474-9.
- Wittman JC, Kannel WB, Wolf PA, Grobbee DE, Hofman A, D'Agostino RB, et al. Aortic calcified plaques and cardiovascular disease (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1990;66:1060-4.
- Tunick PA, Kronzon I. The improved yield of transesophageal echocardiography over transthoracic echocardiography in patients

with neurological events is largely due to the detection of aortic protruding atheromas. *Echocardiography* 1992;9:491-5.

11. Kutz SM, Lee VS, Tunick PA, Krinsky GA, Kronzon I. Atheromas of the thoracic aorta: A comparison of transesophageal echocardiography and breath-hold gadolinium-enhanced 3-dimensional magnetic resonance angiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:853-8.

12. Reynolds HR, Tunick PA, Kronzon I. Role of transesophageal echocardiography in the evaluation of patients with stroke. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:340-5.

13. Fazio GP, Redberg RF, Winslow T, Schiller NB. Transesophageal echocardiographically detected atherosclerotic aortic plaque is a marker for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:144-50.

14. Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, Freedberg RS, Perez JL, Kronzon I. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1085-90.

15. Deschle H, Salazar A, Pissinis R, Carrascosa P, Carrascosa J. Ateromatosis de la aorta torácica: su valor como predictor de eventos coronarios y cerebrales. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:133 (Abstract 83).

16. Mitusch R, Doherty C, Wucherpfennig H, Memmesheimer C, Tepe C, Stierle U, et al. Vascular events during follow-up in patients with aortic arch atherosclerosis. *Stroke* 1997;28:36-9.

17. Tunick PA, Kronzon I. Atheromas of the thoracic aorta: clinical and therapeutic update. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:545-54.

18. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Schwartz GL, Petterson TM, O'Fallon WM, et al. Relation of coronary artery disease and cerebrovascular disease with atherosclerosis of the thoracic aorta in the general population. *Am J Cardiol* 2002; 89:262-7.

19. Macleod MR, Amarenco P, Davis SM, Donnan GA. Atheroma of the aortic arch: an important and poorly recognised factor in the aetiology of stroke. *Lancet Neurol* 2004;3:408-14.

20. Perez E, Hecht G, Harwicz P, Zimmerman E. Ateromatosis aortica: un indicador de riesgo cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2000;68:255-61.

21. Perez D, Casas CH, Harwicz P, Zimmermam E, Hecht G. Cuantificación de la ateromatosis aórtica por eco transesofágico y su implicancia pronóstica. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:30-5.

22. Tunick PA, Kronzon I. Atherosclerosis of the aorta: a risk factor, risk marker, or an innocent bystander? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1907.

23. Fujimoto S, Yasaka M, Otsubo R, Oe H, Nagatsuka K, Minematsu K. Aortic arch atherosclerotic lesions and the recurrence of ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1426-9.

24. Pujadas R, Arboix A, Anguera N, Oliveres M, Massons J, Comes E. Role of complex aortic atheroma plaques in the recurrence of unexplained cerebral infarction. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:34-40.

25. Ward RP, Don CW, Furlong KT, Lang RM. Predictors of long-term mortality in patients with ischemic stroke referred for transesophageal echocardiography. *Stroke* 2006;37:204-8.

26. Bugnicourt JM, Chillon JM, Tribouilloy C, Canaple S, Lamy C, Massy ZA, et al. Relation between intracranial artery calcifications and aortic atherosclerosis in ischemic stroke patients. *J Neurol* 2010;257:1338-43.

27. Harloff A, Simon J, Brendecke S, Assefa D, Helbing T, Frydrychowicz A, et al. Complex plaques in the proximal descending aorta: an underestimated embolic source of stroke. *Stroke* 2010;41:1145-50.

28. Gupta N, Lau C, Al-Dehneh A, Daoko J, Vazir A, Parikh R, et al. Importance of performing transesophageal echocardiography in acute stroke patients older than fifty. *Echocardiography* 2010;27:1086-92.

28. Harloff A, Strecker C, Dudler P, Nussbaumer A, Frydrychowicz A, Olschewski M, et al. Retrograde embolism from the descending aorta: visualization by multidirectional 3D velocity mapping in cryptogenic stroke. *Stroke* 2009;40:1505-8.

29. Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S; Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study Investigators. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation* 2009;119:2376-82.

30. Kristman V, Manno M, Côté P. Loss to follow-up in cohort studies: how much is too much? *Eur J Epidemiol* 2004;19:751-60.