

ACCIDENTES ISQUÉMICOS TRANSITORIOS: DIAGNÓSTICO, ETIOLOGÍA Y MANEJO

THE TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS: DIAGNOSIS, ETIOLOGY AND MANAGEMENT

DR. LUIS PEDRAZA C. (1)

1. DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA, CLÍNICA LAS CONDES. lpedraza@clc.cl

RESUMEN

Las crisis o accidentes isquémicos transitorios cerebrales (AIT) han debido evolucionar desde una definición puramente clínica y temporal, a una basada en el compromiso del tejido cerebral, en especial porque las imágenes de difusión por resonancia nuclear magnética cerebral (dRNM), han permitido identificar AIT clínicamente típicas, con infartos cerebrales subyacentes, lo que ha llevado al concepto de AIT con infarto. Las AIT pueden ser producidas por diferentes mecanismos y existen varios tipos etiológicos, principalmente las por bajo flujo en grandes arterias, las embólicas y las de vasos penetrantes (lacunares), todo lo cual tiene implicancias terapéuticas. El diagnóstico y estudio urgente de las AIT es vital, siendo recomendado su hospitalización dentro de las 48 horas, lo cual permitirá un mejor y adecuado tratamiento. La antiagregación plaquetaria sigue siendo el pilar fundamental en el manejo de las AIT no cardioembólicas.

Palabras clave: Accidentes isquémicos transitorios / Etiología / Tratamiento.

SUMMARY

The transient ischemic attacks (TIA) had evolved from a purely clinical and temporary definition, to one based on brain tissue effects, especially because the diffusion-weighted images on nuclear magnetic cerebral resonance (DWI), has allowed to identify typical TIA, with cerebral underlying infarct, which has led to concept TIA with infarct. The AIT can be produced by different mechanisms and several etiologies, mainly TIA by large artery low flow, the embolic type and small-penetrating

vessels (lacunar), all which has therapeutic implications. The early diagnosis and urgent study of the TIA are very important, being recommended TIA must hospitalized within the first 48 hours, what will allow a better and suitable treatment. The therapy antiplatelet continues as the mainstay in the treatment of the TIA noncardioembolic.

Key words: Transient ischemic attack / Etiology / Treatment.

DEFINICIONES

El accidente o crisis isquémica (cerebral) transitoria (AIT) cuya sintomatología neurológica dura menos de 24 horas, es un concepto que ha ido perdiendo utilidad, dado que se trata de un límite arbitrario del tiempo y la existencia de fenómenos fisiopatológicos diversos en su génesis, por otra parte la difusión en resonancia magnética nuclear (dRNM) ha permitido identificar alteraciones cerebrales que no son transitorias.

La definición clásica de AIT es la presencia de signos o síntomas neurológicos focales de inicio brusco, que duran menos de 24 horas, ocurridos a raíz de una disminución transitoria del flujo sanguíneo, en un área determinada que define la clínica, pero con recuperación del flujo que permita la mejoría de la isquemia y evita el infarto.

Pero, no siempre son de naturaleza benigna, existen breves isquemias que pueden causar infartos, según algunas series hasta un 50% de las AIT pueden tener lesiones isquémicas en RNM o difusión (1). Con frecuencia los episodios que duran más de una hora, determinan zonas de infarto y es infrecuente la recuperación tisular con isquemias cerebrales de más de tres horas.

Se ha planteado como una definición alternativa, "la existencia de una disfunción neurológica episódica breve, por una isquemia focal que dura menos de una hora, sin existencia de infarto cerebral" (2), la cual hace hincapié en un hecho biológico más que temporal, pero requiere estudios que permitan identificar las zonas de isquemia.

La dRNM permite diferenciar lesiones agudas de crónicas y la naturaleza isquémica del cuadro clínico. Un hecho a destacar, es que la difusión muy precoz puede mostrar alteraciones que resulten transitorias y no terminen en infarto, aunque en general determina la presencia de infarto cerebral. Manteniendo el concepto clásico, en los estudios de RNM, habitualmente los infartos relacionados a AIT son pequeños, menores de 1cc.

Dado el hecho de existir AIT con isquemias persistentes, ha sido necesario definir un nuevo concepto, que incluya la presencia de síntomas y/o signos neurológicos transitorios con infarto cerebral, para diferenciarlos claramente del AIT sin infarto (3). Un factor determinante en la presencia de infarto es el volumen de la lesión, los infartos relacionados a síntomas transitorios, tienen mayor volumen si son superficiales que profundos. Otro elemento que parece relacionarse con la presencia de infarto es la duración de la sintomatología, pero también existen clásicas AIT de corta duración, con isquemias irreversibles, en todo caso los AIT sin infarto tienen una duración promedio menos que los con infarto, pero los tiempos se sobreponen.

Lógicamente los AIT con infarto, tienen un mayor riesgo de accidente cerebro vascular (ACV) en las semanas siguientes (4), que los AIT sin infarto, que de todas formas deben considerarse para una evaluación urgente y tratamiento inmediato.

EVALUACIÓN

La evaluación inicial incluye un adecuada historia clínica y anamnéstica, examen físico, electrocardiograma, estudios imágenes cerebrales y vasculares, exámenes generales para descartar enfermedades metabólicas o generales, que se manifiesten como síntomas neurológicos como hipoglicemia, hiponatremia, entre otras.

Dentro de los diagnósticos diferenciales están los fenómenos epilépticos, las auras migrañosas, y en menor grado trastornos sincopales, además hay diversas enfermedades neurológicas, que menos frecuentemente pueden expresarse por síntomas neurológicos transitorios, como procesos expansivos y enfermedades desmielinizantes.

El diagnóstico de AIT, requiere una evaluación médica urgente, siendo para ello la hospitalización recomendable, especialmente dentro de las primeras 48 horas (5), lo cual permitirá un manejo adecuado y oportuno, que es lo fundamental.

Dentro de los estudios de imágenes cerebrales se encuentran la tomografía computada (TC) y la resonancia nuclear magnética (RNM), con mención especial a la difusión, obviamente los infartos son más probables de encontrar en estudios de RNM (difusión y mapas ADC). La difusión permite identificar precozmente zonas de infarto cerebral.

También debe estudiarse las arterias a nivel cervical, territorios caroti-

deos y vertebrales, y los vasos intracraneales, en la búsqueda de lesiones estenosantes.

Inicialmente se recomienda efectuar exámenes no invasivos, pudiendo usarse de preferencia los estudios de angioresonancia, angiografías por TC, y en menor grado el ecodoppler carótido vertebral, que es muy dependiente de un operador experimentado. En esta etapa diagnóstica la angiografía cerebral convencional, está indicada cuando no existe un diagnóstico claro con los estudios no invasivos.

El estudio de angio resonancia de vasos del cuello es una buena alternativa para estudio de AIT de territorios carotídeos y vertebrales. La evaluación de vasos intracraneales, se debe efectuar inicialmente con técnicas de RNM o TC, pero el estándar dorado sigue siendo la angiografía convencional, por su nivel de definición.

Un punto fundamental es la evaluación cardiológica, clínica, e inicialmente con electrocardiograma y ecocardiograma. El ecocardiograma trans-torácico, es ampliamente usado por ser una técnica no invasiva, y permite una muy buena evaluación de la función ventricular izquierdo, pero puede tener en ocasiones problemas de ventana, en pacientes obesos. Por su parte la técnica trans-esofágica, que es invasiva, permite un mejor estudio de aurícula izquierda (con ello la identificación de trombos o contraste espontáneo), del septum interauricular (la presencia de foramen oval, aneurisma del septum) y evaluación de placas aórticas. Además es necesario la monitorización de ritmo cardiaco, con Holter u otras técnica en paciente sospechosos de tener arritmias, especialmente fibrilación auricular.

Los estudios generales deben también incluir detección de factores de riesgo vasculares (hiperlipidemia, hiperglicemia), estudios inmunológicos, de sospechar una enfermedad reumatológica de base, hemocultivos, ante planteamiento de una endocarditis bacteriana y un panel de hipercoagulabilidad, por ejemplo en individuos jóvenes con AIT criptogénicos.

TIPOS Y MECANISMOS DE AIT

1. AIT por bajo flujo de grandes arterias, clínicamente en general son breves (minutos a pocas horas), recurrentes y estereotipados, éstos habitualmente se encuentran relacionados con lesiones estenóticas hemodinámicamente significativas en el origen o la porción intracraneal de arteria carótida interna, en tronco de arteria cerebral media y unión vertebro-basilar. A nivel de circulación anterior, además se requiere para que ocurran un deterioro del flujo de colaterales a tejido respectivo.

En territorio carotídeo se presentan con signos o síntomas neurológicos lateralizados a un hemisferio, generalmente parcial, como parestesias o paresias, también fenómenos afásicos en hemisferio dominante. En lesiones vertebro-basilares la clínica no es tan estereotipada, es más variable, pudiendo presentarse como episodios inespecíficos de mareos, parestesias de extremidades, disartria o diplopía, sensación de debilidad de cuatro extremidades, entre otros

2. AIT embólicos, en general episodios únicos, leves, más prolongados, en rango de horas (6). Pueden originarse de arterias, generalmente extracraneales o el corazón. Obviamente la clínica dependerá de la circulación comprometida, del tamaño del émbolo y la arteria ocluida, por ejemplo embolias al segmento final o "top" de la basilar y al tronco de la cerebral media, que producen cuadros clínicos característicos. En circulación posterior los émbolos nacen habitualmente de origen o porción distal de las vertebrales y porción proximal de la basilar. Además del corazón, otra fuente de material embólico es el arco aórtico. También disecciones de territorio carotideo y vertebral pueden manifestarse a través del mecanismo embólico.

3. AIT lacunares, por estenosis en origen de vasos penetrantes, nacidos de cerebral media, o complejo vertebro-basilar, por lipohialinosis hipertensiva y también por ateromatosis local. Se pueden manifestar como AIT recurrentes y estereotipadas. Los infartos lacunares pueden precederse de AIT repetitivos y breves, y a veces comienzan en forma escalonada y progresiva (7).

Muchas de las alteraciones vasculares que pueden producir fenómenos isquémicos transitorios lo hacen por más de un mecanismo. Lesiones estenóticas de más de un 70% de arteria carótida interna, pueden producir AITs por mecanismo embólicos y de bajo flujo, estas lesiones aumentan el riesgo de ACV incluso en paciente asintomático (8).

En ateromatosis intracraneales, las lesiones de la unión vertebro-basilar, incluidas las de las porciones adyacentes de cada arteria, pueden producir AITs por bajo flujo y embolias arteriales, lo cual también ocurre, pero menos comúnmente con la porción intracraneal de la carótida interna y la cerebral media. Las disecciones del origen la carótida interna y de la vertebral a nivel C1-C2, también pueden causar AITs de causa embólica y por bajo flujo.

PRONÓSTICO

Diversos estudios muestran que pacientes con AIT tienen un mayor riesgo de accidentes cerebro vascular (ACV), en los días o meses posteriores (9,10), con rangos de 3.5-9.9%, 8.0-13.4% y 9.2-17.3% a los 2, 30 y 90 días respectivamente. Durante los primeros seis meses de pacientes con AIT o ACV, la recurrencia de cuadros infartos cerebrales fue similar (13%) (11).

La necesidad de una evaluación y manejo urgente está determinada porque un 4 a 10% de infartos cerebrales ocurren en las primeras 48 horas inmediatamente posteriores al AIT. Con frecuencia las AIT ocurren en periodos previos (horas o días), de un ACV, estas AIT premonitorias pueden suceder hasta en un 50-75% de paciente con ACV carotideo.

Es importante conocer cuáles factores son asociados con un mayor riesgo de recurrencia de AIT o de terminar en un infarto cerebral, en los días o meses siguientes. Se han encontrado factores asociados, tales como la presencia de defecto motor, alteración del lenguaje, AIT previos, episodio de origen vertebro basilar, entre otros (12).

En esta búsqueda, se han desarrollado puntajes que permitan definir factores de peor pronóstico, en este sentido es destacable el ABCD (13) y ABCD² (14), basados en parámetros puramente clínicos, que son edad (A age), presión arterial (B blood pressure), características clínicas (C clinical features), duración del episodio (D, Duration) y en caso del ABCD² se agrega, diabetes (D, Diabetes), que entregan el riesgo estimado en las 48 horas siguientes y extendido a los 7 días. Estudios de validación han mostrado que el puntaje ABCD² es probablemente el más predictivo, el puntaje menor es 0 y el mayor es 7, (ver Tabla 1), en esta validación, por ejemplo, ningún paciente con un puntaje menor o igual a1, presentó ACV dentro los primeros 7 días, y sólo hasta un 3% lo presentó dentro de los 90 días (12).

TABLA 1. TABLA DE PUNTAJE ABCD²

A	Edad	≥ 60 años	1 punto
		< 60 años	0 punto
B	Presión Arterial	Sistólica ≥ 140 mm Hg. o	1 punto
		Diastólica ≥ 90 mm Hg.	1 punto
C	Formas Clínicas	Debilidad unilateral o	2 puntos
		Alteración del habla sin debilidad	1 punto
D	Duración	≥ 60 min.	2 puntos
		10 a 59 min.	1 punto
D	Diabetes	Presencia	1 punto

(A: Age, B: Blood Pressure, C: Clinical Features, D: Duration, D: Diabetes).

Una posterior revisión y meta-análisis de 11 artículos publicados de validación de puntajes ABCD y/o ABCD², ha confirmado la utilidad de estos en la predicción de riesgo de ACV dentro de los 7 días siguientes (15).

Dentro de otros factores involucrados en el riesgo de ACV precoz, se pueden considerar la etiología del episodio, la presencia de estenosis carotídea, alteraciones en imágenes cerebrales, y el territorio afectado (16).

MANEJO Y TRATAMIENTO

Estudios demuestran que las terapias inmediatas post AIT pueden tener un mejor efecto, que intervenciones más tardías (17), especialmente considerando que conocemos el riesgo de recurrencia (9, 10) y el contar con instrumentos que nos ayuden a estimar los pacientes de mayor riesgo (14).

El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos ha permitido el desarrollo de terapias específicas, que incluye los tratamientos preventivos y revascularización de grandes vasos, en especial carotídeos.

El manejo terapéutico de las AIT puede dividirse en términos generales en aquel destinado a los eventos isquémicos de causa no cardioembólica, donde los antiagregantes ocupan un lugar preponderante, en contraposición a los AIT relacionados a patologías cardiológicas embolígenas, en las cuales el tratamiento anticoagulante muchas veces ocupa un lugar relevante en comparación a la antiagregación plaquetaria. En pacientes con fibrilación auricular y cuadros vasculares cerebrales, la warfarina ha mostrado el doble de efectividad que la Aspirina (18).

Mención especial existe para las AIT relacionadas a disecciones arteriales en las cuales inicialmente el tratamiento recomendado es la anticoagulación por periodos variables de 3 a 6 meses, a la espera de la reparación vascular y posteriormente seguir con antiagregantes.

Respecto a AIT de causa no cardioembólica, múltiples estudios y meta-análisis han mostrado pocas dudas de la efectividad de las drogas antiplaquetarias, en disminuir el riesgo de ACV en pacientes con AIT o ACV previos (19). Dentro del tratamiento general de las AITs debe considerarse, además de la intervención medicamentos específica, el modificar estilos de vida y recomendaciones dietarias, especialmente aquellos asociados a colesterol elevado, comorbilidad coronaria y evidencias de aterosclerosis. El uso de estatinas también ha llegado ser una indicación en el manejo de AIT (20).

Antiagregantes

El uso de Aspirina reduce el riesgo relativo de ACV, infarto al miocardio y muerte vascular en pacientes con AIT o ACV previos en un 13%, con una reducción de riesgo absoluto de un 3% (21). La dosis adecuada de Aspirina ha sido un tema muy debatido, y no se ha demostrado ninguna relación entre la dosis y la reducción del riesgo, las dosis recomendadas

se encuentran entre 50 y 325 mg /día.

El mayor riesgo de la Aspirina es el de hemorragias, el cual no tiene una clara relación con la dosis (22), hemorragias severas van de 2.6 a 3.4% y de todo tipo 7.2 a 9.3%. A diferencia de esto, las molestias gastrointestinales se correlacionan claramente con las dosis de aspirina usadas. La combinación de dos antiplaquetarios, como Aspirina y dipiridamol de liberación lenta, fue más efectiva que la Aspirina sola (23).

Ticlopidina, un antiplaquetario que inhibe directamente la agregación, por alteración directa de las membranas plaquetarias, es también efectiva en la prevención secundaria después de AIT, pero tiene un perfil de mayores efectos adversos, puede ser usado como alternativa (24).

Clopidogrel, relacionado a la ticlopidina tiene un mejor perfil de seguridad que esta última, y puede ser usado como alternativo a la Aspirina en caso de intolerancia y también como primera línea (25). El estudio Charisma no mostró ningún beneficio del uso combinado de clopidogrel y Aspirina, para la prevención de ACV, en pacientes con cuadros vasculares cerebrales isquémicos previos (26).

Recomendaciones de Terapia antiplaquetaria de la American Heart Association y American Stroke Association (17).

- Pacientes con AIT o ACV isquémico no embólico, uso inicial de Aspirina (dosis 50-325mg/día), Aspirina + dipiridamol de liberación prolongada o clopidogrel, la combinación de Aspirina más dipiridamol es recomendada sobre Aspirina sola.

- Clopidogrel puede considerarse sobre la Aspirina sola, en algunos estudios de comparación directa, y es la elección en caso de alergia a Aspirina.

- La combinación de Aspirina y clopidogrel no es recomendable, aumenta el riesgo de hemorragias.

Endarterectomía carotídea

En pacientes con AIT no cardioembólicos, asociados a estenosis carotídea ipsilateral, con obstrucciones mayores al 70%, la endarterectomía reduce el riesgo de ACV en un 60% (27, 28).

La alternativa de angioplastia carotídea y stent, ha sido considerada, particularmente por su naturaleza menos invasiva, al igual que para el manejo de lesiones estenóticas vertebrales (29, 30). Pero no existen aun estudios controlados, ni recomendaciones para el uso de stent en arterias carótidas, vertebrales, ni vasos intracraneanos, en el manejo de AIT.

CONCLUSIONES

Los accidentes isquémicos transitorios tienen un riesgo significativo y conocido de recurrencias e infarto cerebral, especialmente en los días inmediatamente posteriores al evento. Esto requiere un diagnóstico rápido que permita un manejo oportuno y eficaz, especialmente en aquellos pacientes que presentan características clínicas y/o radiológi-

cas, que pronostiquen un mayor riesgo. Dentro de estos predictores es posible destacar el puntaje ABCD², la presencia de elementos vasculares agudos en neuroimágenes y una estenosis carotídea significativa, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Redgrave JN, Coutts SB, Schulz UG et al. Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007; 38:1482-8.
2. Albers GW, Caplan LR, Easton JD et al. Transient ischemic attack, proposal for a new definition. *N. Engl J Med* 2002; 347: 1713-6.
3. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T et al. Transient ischemic attack with infarction: A unique syndrome? *Ann Neurol* 2005; 57: 679-86.
4. Purroy F, Montaner J, Rovira A et al Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke* 2004; 35:2313-9.
5. Johnston SC, Nguyen-Huynh MN, Schwars ME et al National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol* 2006; 60:301-13.
6. Kimura K, Minematsu K, Yasaka M et al. The duration of symptoms in transient ischemic attacks. *Neurology* 1999; 52: 976-80.
7. Herve D, Gautier-Bertrand M, Labreuche J et al. Predictive values of lacunar transient ischemic attacks. *Stroke* 2004; 35:1430-5.
8. Meissner I, Wiebers DO, Whisnant JP et al. The natural history of asymptomatic carotid artery occlusive lesions. *JAMA* 1987; 258:2704-7.
9. Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL et al. Early risk of stroke after transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167:2417-22.
10. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischemic attacks: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007; 6:1063-72.
11. Daffertshofer M, Mielke O, Pillwitt A et al. Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004; 35:2453-8.
12. Ois A, Gomis M, Rodríguez-Campello et al. Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke* 2008; 39: 1717-21.
13. Rothwell PM, Giles MF, Flossman et al. A simple score (ABDC) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005; 366: 29-36.
14. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; 369:283-92.
15. Giles MF, Rothwell PM. Systematic review and meta-analysis of validation of the ABCD and ABDC² scores in prediction of stroke risk after transient ischaemic attack. Oral Session in European Stroke Conference. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(suppl 2): 59.
16. Giles MF, Rothwell PM. Transient ischaemic attack: clinical relevance, prediction and urgency of secondary prevention. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 46-53.
17. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva et al. Effect of urgent treatment of transient ischemic attack and minor stroke on early recurrent stroke: a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007; 370:1432-42.
18. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke. Revisiting the dilemmas. *Stroke* 1994; 25: 1337-41.
19. Antiplatelet trialist's collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308:81-106.
20. Adams RJ, Alberts G, Alberts MJ et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008, 39; 1647-52.
21. Diener HC. Stroke prevention. Antiplatelet and antithrombolytic therapy. *Neurol Clin* 2008; 18: 343-55.
22. The Dutch TIA Trial Study group: a comparison of two doses of aspirin (30mg vs. 283mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261-6.
23. Diener HC, Cuhna L, Forbes C et al. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J. Neurol Sci* 1996 143: 1-13.
24. Hankey G, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular disease? Systematic reviews of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31: 1779-84.
25. CAPRIE Steering Committee. A randomised blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE), *Lancet* 1996; 348: 1329-39.

26. CHARISMA Investigators. Clopidrogel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al.. N Engl J Med 2006; 354: 1706-17.
27. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis. Lancet 1998; 351: 1379-87.
28. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med 1991; 325: 445-453.
29. Nedeltchev, K, Brekenfeld, C, Remonda, L, et al. Internal carotid artery stent implantation in 25 patients with acute stroke: preliminary results. Radiology 2005; 237:1029-37.
30. Coward, LJ, McCabe, DJ, Ederle, J, et al. Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. Stroke 2007; 38:1526-30.

EL AUTOR DECLARA NO TENER CONFLICTOS DE INTERÉS
CON LOS LABORATORIOS.