



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD
VASCULAR CEREBRAL EN ADULTOS JOVENES

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

_____**NEUROLOGIA**_____

P R E S E N T A

Dra. María del Carmen Irigoyen Maldonado

FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1991



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I.- INTRODUCCION.....	1
II.- CONSIDERACIONES GENERALES.....	2
III.-JUSTIFICACION.....	4
IV.- MATERIAL Y METODOS.....	5
V.- RESULTADOS.....	7
VI.- DISCUSION.....	14
VII.-BIBLIOGRAFIA.....	44

I.- INTRODUCCION

Los eventos vasculares cerebrales de tipo isquémico constituyen la tercera causa de muerte en el mundo occidental y son una de las principales causas de incapacidades físicas e intelectuales.

La enfermedad vascular cerebral oclusiva es una enfermedad que se encuentra en íntima relación con la edad y el envejecimiento y es una patología frecuente en este grupo de edad y su ocurrencia en el grupo de sujetos jóvenes es rara.

Los factores de riesgo para enfermedad vascular cerebral oclusiva para las personas mayores de 50 años y para los ancianos son bien conocidos e inclusive algunos los comparten con el grupo de adultos jóvenes (v.gr. hipertensión arterial, diabetes mellitus).

La fisiopatología de los eventos vasculares cerebrales oclusivos difieren con la edad y con el fin de poder prevenirlos se deben de conocer los factores de riesgo para cada grupo de edad.

Se realizó el presente estudio con el objeto de tener una metodología diagnostica adecuada para detectar los factores de riesgo en el grupo de adultos jóvenes.

II.- CONSIDERACIONES GENERALES

Existen una serie de factores de riesgo que se han reportado como causa de eventos vasculares cerebrales oclusivos en adultos jóvenes (entre 15 y 45 años) entre los que destacan: secuelas valvulares de cardiopatía reumática, vasculitis de diversas etiologías, periodo posparto inmediato, ingesta de anovulatorios, prolapso de válvula mitral, síndromes de hiperlipidemias e hipertensión arterial sistémica entre otros.
1-17

Si los factores de riesgo difieren con el grupo de edad, aún dentro del grupo de adultos jóvenes existen algunas diferencias con respecto al sexo. Las mujeres tienen una mayor incidencia de vasculitis, prolapso de la válvula mitral, estados de hipercoagulabilidad secundarios a ingesta de anovulatorios y de enfermedad venosa cerebral en el periodo posparto.
1,11,18,19

En la mayor parte de los casos se encuentra más de un factor de riesgo y se sabe que cuando se suman estos el riesgo relativo de padecer la enfermedad aumenta en forma considerable, v.gr. Una mujer mayor de 35 años, fumadora y que ingiere anovulatorios aumenta de 4 a 10 veces el riesgo de tener un evento vascular cerebral de tipo oclusivo.
1,2,8,11,18,19

Hay que mencionar también que los ancianos y adultos jóvenes comparten algunos factores de riesgo entre los que se encuentran la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus, las hiperlipidemias; entidades que se caracterizan por acelerar el proceso de aterogénesis.
4,12,20,21

III.- JUSTIFICACION

La enfermedad vascular cerebral constituye una de las primeras causas de morbi-mortalidad en nuestro medio y es uno de los principales motivos de consulta neurológica. La prevención es una medida prioritaria y para lograrla es necesario que el médico conozca los factores de riesgo para esta entidad.

Con la finalidad de conocer estos factores de riesgo, se realizó este trabajo que analizó en forma sistemática un protocolo de estudio para los pacientes jóvenes con eventos vasculares cerebrales oclusivos.

IV.- MATERIAL Y METODOS

El Universo de trabajo estuvo constituido por pacientes de ambos sexos de entre 15 y 45 años de edad con enfermedad vascular cerebral.

La muestra estuvo constituida por los pacientes que tuvieron enfermedad vascular oclusiva con comprobación tomográfica, que acudieron al Servicio de Neurología entre el 1 de febrero de 1987 al 30 de noviembre de 1990.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos entre 15 y 45 años con enfermedad vascular cerebral oclusiva, con comprobación tomográfica de la zona de infarto. Los criterios de no inclusión fueron: pacientes menores de 15 o mayores de 45 años, eventos vasculares hemorrágicos o aquellos que a pesar de tener un déficit neurológico no hubo comprobación tomográfica. Los criterios de exclusión fueron: pacientes en los que no se pudieron realizar los estudios planeados al inicio del trabajo.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa haciendo especial énfasis en antece-

dentes personales y familiares de importancia, hábitos como el tabaquismo y alcoholismo, uso de anovulatorios orales, historia familiar o personal de migraña, cardiopatías, parasitosis del tipo de la cisticercosis, discrasias sanguíneas, etc. Además, a todos los pacientes se les realizó los siguientes exámenes paraclínicos: tomografía de cráneo simple y con contraste, electroencefalograma, electrocardiograma, ecocardiograma, teleradiografía de tórax, doppler carotídeo. En forma seriada se les realizó: biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, química sanguínea, electrolitos séricos, examen general de orina, cuenta de plaquetas, tiempos de coagulación: protrombina, trombina, parcial de tromboplastina; reticulocitos, proteínas totales por electroforesis, perfil de lípidos, transaminasas séricas, bilirrubinas, VDRL, células L. E., anticuerpos antinucleares, anticuerpos antiDNA, factor reumatoide complemento sérico, inmunoglobulinas séricas, citoquímico de líquido cefalorraquídeo. En los casos que lo requirieron se realizaron pruebas especiales de coagulación, FTA, anticuerpos antifosfolípido y panangiografía cerebral.

V.- RESULTADOS

Se estudiaron 32 pacientes con una edad promedio de 29.2 años, veintidós fueron mujeres (68.7%) y 10 hombres (31.2%).

Solo en 3 de los 32 pacientes (9.3%) no se pudieron encontrar factores de riesgo. Los tres pacientes fueron mujeres. En 12 pacientes (37.5%) se encontró tan solo un factor de riesgo y en 17 pacientes (46.8%) se encontraron 2 o más factores de riesgo. De estos 17 pacientes 15 (88.2%) tuvieron 2 factores de riesgo y 2 (11.7%) tuvieron 3.

Como factores de riesgo únicos encontramos: tabaquismo, en tres pacientes (9.3%), puerperio fisiológico tardío en dos pacientes (6.2%), síndrome de hipercoagulabilidad en 2 pacientes (6.2%), estenosis mitral pura, traumatismo craneoencefálico, alcoholismo intenso con supresión brusca de la ingesta de alcohol, estenosis proximal de la subclavia derecha, prolapsos de la válvula mitral; todos estos en un paciente cada uno (8.3%) (Tabla I).

De los dos pacientes que tuvieron más factores de riesgo, 15 (88.2%) tuvieron dos factores de riesgo y dos (11.7%) tuvieron 3. (Ver tabla II y III).

Durante el estudio sólo hubo dos defunciones, un hombre de 27 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y problema de alcoholismo y tabaquismo intenso; y una mujer de 28 años con un aborto séptico y trombosis de seno longitudinal superior. La mortalidad general fue de 6.25%.

En la tabla III y IV podemos ver los factores de riesgo de acuerdo a su distribución por sexo.

TABLA I
FACTORES DE RIESGO UNICOS

	PACIENTES	
	No.	%
TABAQUISMO	3	25
PUERPERIO FISIOLÓGICO TARDÍO	2	16.6
SÍNDROME DE HIPERCOAGULABILIDAD DURANTE EL ÚLTIMO TRIMESTRE DEL EMBARAZO	2	16.6
ESTENOSIS MITRAL PURA	1	8.3
PROLAPSO DE VALVULA MITRAL	1	8.3
SUPRESION BRUSCA DE INGESTA DE ALCOHOL	1	8.3
ESTENOSIS DE SUBCLAVIA DERECHA SECUELA DE TAKAYASU	1	8.3
TRAUMA CRANEOENCEFALICO (DISECCION ARTERIAL)	1	8.3
TOTAL	12	100

TABLA II

PACIENTE CON DOS FACTORES DE RIESGO

	PACIENTES	
	No.	%
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA		
CITRATO DE CLOMIFENO	1	6.6
COLITIS ULCERATIVA CRONICA		
INESPECIFICA. TABAQUISMO	1	6.6
TABAQUISMO. ALCOHOLISMO		
INTENSO	1	6.6
PROLAPSO DE LA VALVULA MITRAL		
ENDOCARDITIS INFECCIOSA	1	6.6
DIABETES MELLITUS. ALCOHOLISMO		
INTENSO	1	6.6
CARDIOPATIA DE EBSTEIN		
USO DE ANOVULATORIOS	1	6.6
MIGRAÑA CON AURA. ANOVULATORIOS		
ORALES	1	6.6
SECUELA DE TAKAYASU. TABAQUISMO		
	1	6.6
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA		
TABAQUISMO	1	6.6
ABORTO SEPTICO. SINDROME DE		
HIPERCOAGULABILIDAD	1	6.6
SINDROME DE ANTICUERPO ANTI-		
CARDIOLIPINA. TABAQUISMO	2	13.3
FIBROSIS DE VALVA ANTERIOR		
DE LA VALVULA MITRAL. ANOVU-		
LATORIOS ORALES	1	6.6
HIPERLIPIDEMIA SX. HIPER-		
COAGULABILIDAD	1	6.6
H.A.S. ALCOHOLISMO		
	1	6.6
TOTAL	15	100

TABLA III

PACIENTES CON TRES FACTORES DE RIESGO

	PACIENTES	
	No.	t
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	1	50
TABAQUISMO. ALCOHOLISMO		
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICO	1	50
ANOVLATORIOS ORALES. TABAQUISMO		
TOTAL	2	100

TABLA IV
FACTORES DE RIESGO EN MUJERES
(22 PACIENTES)

	No.	%
SIN FACTOR DE RIESGO	3	13.6
ANOVULATORIOS ORALES	5	22.7
TABAQUISMO	5	22.7
SX. HIPERCOAGULABILIDAD	4	18.1
PUERPERIO FISIOLÓGICO TARDÍO	2	9.1
SX. ANTICUERPO ANTIFOSFOLÍPIDO	2	9.1
SECUELA DE TAKAYASU	2	9.1
PROLAPSO DE LA VALVULA MITRAL	2	9.1
MIGRAÑA CON AURA	1	4.5
HIPERLIPIDEMIA	1	4.5
ESTENOSIS MITRAL PURA	1	4.5
TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO	1	4.5

TABLA V

FACTORES DE RIESGO DE HOMBRES

(10 PACIENTES)

	No.	%
TABAQUISMO	6	60
ALCOHOLISMO	5	50
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA	2	20
PROLAPSO DE VALVULA MITRAL	1	10
DIABETES MELLITUS	1	10
LUPUS ERTTEMATOSO SISTEMICO	1	10

VI.- DISCUSION

En el presente estudio no encontramos factores de riesgo en 3 pacientes que correspondió a un 9.37%.

En los 12 pacientes en los que se encontró un único factor de riesgo, que correspondió a un 37.5%, éstos factores, por si solos han demostrado predisponer a eventos vasculares cerebrales de tipo oclusivo. Entre éstos se encontraron: puerperio fisiológico, lesiones valvulares mitrales, alcoholismo intenso y supresión brusca de la ingesta, síndrome de hipercoagulabilidad y estenosis de subclavia derecha.^{1,3,4,5,7,9,10}

De los 17 pacientes con dos o más factores de riesgo, estos al ser tomados en forma separada, podrían haber sido la causa del evento vascular cerebral, pero como se sabe la asociación de factores aumenta el riesgo relativo de tener EVC. (ver tabla II y III).

Los factores de riesgo que con mayor frecuencia se presentaron en la serie fueron: tabaquismo en un 34.3%; alcoholismo, lesiones valvulares y uso de anovulatorios orales en 15.6%; síndrome de hipercoagulabilidad e hipertensión arterial sistémica en 12.5%; puerperio y secuela de Takayasu en 6.25%. En un porcentaje de 3.12%

encontramos los siguientes factores: lupus eritematoso sistémico, síndrome de anticuerpo anticardiolipina, migraña con aura, hiperlipidemia, colitis ulcerativa crónica inespecífica y diabetes.

Se dice que el 3% de los infartos cerebrales ocurren en pacientes entre los 15 y 45 años y existen reportes en donde la etiología se puede encontrar hasta en un 55 a 93% de los casos, pero hay una diversidad de causas en los estudios.^{3,15,22,23,24}

En los últimos años se ha despertado un interés considerable sobre la etiología de los infartos cerebrales en la gente joven. Entre los factores de riesgo más conocidos y reportados se encuentran: secuelas valvulares de cardiopatía reumática, vasculitis de diversas etiologías, periodo posparto, ingesta de anovulatorios, enfermedades hematológicas, prolapso de la válvula mitral, enfermedades de tipo inmunológico y patología asociada a aterogenesis acelerada.¹⁻¹⁷

En la mujer joven existen factores de riesgo conocido como es la ingesta de anovulatorios. En esta serie, un 15.6 de las pacientes tomaban anovulatorios. Los estudios de Vessey, en Inglaterra (1969), el de

Sartwell, en Estados Unidos (1973), el del Grupo Colaborativo para Enfermedad Vascular Cerebral y el programa Colaborativo de Boston (1973), demostraron aumento del riesgo relativo para eventos vasculares cerebrales (EVC) de 4 a 10 veces más en las mujeres ^{2,18,19} que toman anovulatorios, sobre las que no los toman.

Se ha demostrado que durante la ingesta de anovulatorios hay un aumento de la agregabilidad plaquetaria, aumento de la presión arterial y de los ²⁵ depósitos de colesterol. Un punto importante que debe de ser tomado en consideración es el tipo de anovulatorios utilizados. Por ejemplo los preparados con 10 microgramos de etinilestradiol son mas seguros que los que tienen 50 microgramos. Las dosis de 2 agentes progestacionales, acetato de noretisterona y levonorgestral se correlacionan en forma positiva con ^{2,26,27} EVC.

Existen estudios que dan evidencia indirecta de que los preparados con bajo contenido de estrógenos en los anovulatorios pueden dar como resultado una ²⁸ disminución sustancial del riesgo de EVC. En este estudio no se hizo énfasis en el tipo de anovulatorios utilizados.

Las mujeres que usan anovulatorios orales y que además tienen migraña, también tienen aumento en el riesgo de EVC de 2.0 a 5.9 veces más sobre las mujeres ^{2,19} que solo toman anovulatorios.

Si al uso de anovulatorios se suman otros factores de riesgo como el tabaquismo, y la mujer es mayor de ^{30,31} 35 años el riesgo aumenta considerablemente.

En cuanto a la migraña, en las series de pacientes jóvenes en grandes hospitales se ha visto que la migraña puede ser una causa probable de EVC en un 5 ^{3,32,33,34} a 20% de los casos.

En estudios epidemiológicos se ha reportado que la incidencia del primer infarto migrañoso es de un ³⁵ 3.36 x 100,000 por año. Otro dato interesante es que los infartos asociados a migraña ocurren en su mayoría en el territorio de la cerebral posterior. ³⁶ Es el caso de la paciente de nuestra serie que tuvo un infarto occipital izquierdo. Los pacientes siempre tienen historia de migraña con aura, que se agrava antes del evento vascular y los déficits neurológicos encontrados incluyen: hemianopsia y/o hemiplejía. La duración de la migraña no se correlaciona con el riesgo de desarrollar un EVC. Las posibles causas que contribuyen en estos pacientes a el desarrollo de EVC

son el uso de anovulatorios, el uso de ergotamina, la terapia con propranolol³⁷ y la suspensión del tratamiento antimigrañoso.

La verdadera causa de infarto cerebral migrañoso permanece siendo motivo de especulación. Los mecanismos patológicos responsables de la oclusión no se conocen pero se ha implicado varios mecanismos posibles como la hiperagregabilidad plaquetaria, vasoespasmo, edema de la pared arterial y disección arterial.³⁴

Algunos autores sostienen que la oligoemia puede facilitar la acumulación de plaquetas en las áreas cerebrales hipoperfundidas. Las sustancias vasoactivas liberadas por las plaquetas podrían en forma secundaria disminuir el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCR)³⁸ a niveles isquémicos.

Como se había mencionado, el lóbulo occipital es el territorio cerebral más comúnmente afectado en los infartos migrañosos y en relación a esto hay similitudes interesantes entre los infartos cerebrales migrañosos y la encefalomiopatía mitocondrial que combina ataques severos de migraña, acidosis láctica y episodios que simulan eventos vasculares en el territorio de la cerebral posterior.³⁹ La etiopatogenia de estos infartos no es bien conocida. Algunos

autores piensan que la anoxia tisular focal debida a la disfunción mitocondrial es la causa de estos episodios.

⁴⁰
Lauritzen y Olesen, encontraron que el flujo sanguíneo cerebral durante la migraña con aura disminuía en un 17 a un 24%, lo cual no es suficiente para provocar disfunción neuronal, por lo que apoyan la teoría de que una alteración metabólica es el evento primario.⁴⁰

Montogna y Cols., han sugerido la hipótesis de que en los pacientes migrañosos, un defecto en el metabolismo energético mitocondrial, puede ser un factor predisponente crítico para que se desarrollen^{41,42} déficits neurológicos e isquémicos permanentes.

También se ha demostrado aumento de los niveles de GABA y monofosfato cíclico de adenosina en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con ataques agudos de migraña, muy similares a los encontrados en pacientes con EVC oclusivo, que sugieren la presencia de⁴³ isquemia en la migraña. Estos niveles elevados no se han encontrado en pacientes migrañosos asintomáticos, ni en pacientes con cefaleas no migrañosas.

Mientras no se conozca bien la etiología de la migraña será difícil establecer el papel que juega en los infartos migrañosos y se requieren de estudios controlados para determinar el riesgo de EVC en estos pacientes. Lo que si se ha encontrado es que la migraña asociada a otros factores de riesgo como la ingesta de anovulatorios, tabaquismo, h. hipertensión, etc., aumentan el riesgo relativo de EVC.³¹

En cuanto a el prolapso de la válvula mitral se sabe que la incidencia es de 0.5% en hombres y de 6 a 18% en mujeres.⁴⁴ En algunas series se reporta una mayor incidencia hasta de un 41% pero esto, en pacientes con EVC.⁴⁵ Barnet encontró prolapso de la válvula mitral (PVM) en un 30% de los pacientes jóvenes menores de 45 años que tenían EVC y tan sólo un 5.7% en los pacientes mayores de esta edad, 4.5 veces mas sobre los controles.⁴⁶ Encontró evidencia clínica de que había PVM en 52% y evidencia ecocardiográfica en 21.8% de los pacientes en donde no se pudieron encontrar otros factores de riesgo. En nuestra serie encontramos en tres pacientes PVM, en un paciente como factor de riesgo único y en otra paciente asociado a endocarditis bacteriana y otra más tomaba anovulatorios.

Dentro de los diversos mecanismos postulados para explicar las complicaciones neurológicas, el PVM se encuentran: 1.- Déficit relacionados a endocarditis bacteriana, una complicación bien conocida de este problema; 2.- Arritmias cardíacas (aunque las complicaciones secundarias a estas, tienden a ser difusas y relacionadas a estados de hipoperfusión);
16
3.- Fenómenos tromboembólicos.

Los fenómenos tromboembólicos no infecciosos pueden ser el resultado de una fisura y formación de agregados plaquetarios y de fibrina en el ángulo formado por la⁴⁷ valva posterior y la pared del ventrículo izquierdo.

En el estudio de Jackson en el que se estudiaron 32 pacientes menores de 45 años con diagnóstico de isquemia cerebral transitoria y/o eventor retinianos isquémicos y PVM, el autor encontró que los hallazgos auscultatorios son importantes, pero un 75% de los pacientes tuvieron una exploración cardiológica normal. No encontraron el "click" o murmullo característico. Fue necesario realizar ecocardiografía para demostrar PVM. Hasta en un 28% los pacientes tuvieron PVM que se demostró por ecocardiografía bidimensional, pero que no se detectó en el ecocardiograma de modo M.⁴⁷

Los pacientes con PVM y EVC tienen menos propensión de tener ataques isquémicos transitorios previos a el EVC que los pacientes con EVC de otra causa, incluyendo aquellos con enfermedad aterosclerosa.⁴⁷

Un punto interesante es el hecho de que existe una discrepancia en cuanto al riesgo de EVC en pacientes con PVM, dependiendo si los pacientes son inicialmente vistos por problema cardiológico⁴⁸ ó bien por un servicio de Neurología por un EVC. En el estudio de Jones y Cols., realizado durante 5 años en dos poblaciones con PVM, se dividió a los pacientes en dos grupos. En el primero se incluyeron 760 pacientes y de éstos, solo una paciente de 82 años con hipertensión arterial sistólica tuvo un EVC (hemiparesia motora pura). De este grupo 74% fueron mujeres, 38% tenía menos de 40 años y 47% tenían entre 40 y 60 años. En el segundo grupo se incluyeron 9 pacientes con EVC isquémicos y que se admitieron a un Servicio de Neurología, y que tenían como único factor de riesgo PVM. Fueron 5 mujeres y 4 hombres, y 4 de éstos tenían menos de 40 años y otros 4 entre 40 y 60 años. Estos pacientes del segundo grupo se seleccionaron de un total de 401 pacientes y de éstos, solo en 43 se realizó ecocardiograma y en 9 se encontró PVM.⁴⁸

Con los hallazgos antes mencionados, y desde un punto de vista cardiológico, los pacientes con PVM que se evalúan por problemas cardiológicos, no tienen un riesgo suficientemente significativo de EVC para considerar una terapia profiláctica a largo plazo en aquellos pacientes asintomáticos con PVM.⁴⁸

Los estudios sugieren que los eventos isquémicos cerebrales en los jóvenes pueden tener relación a la presencia de una combinación de prolapso valvular y de degeneración mixomatosa valvular.⁴⁶ Si existiera o se pudiera identificar un grupo de pacientes con mayor riesgo de embolización (v.gr. un hallazgo ecocardiográfico de prolapso valvular y engrosamiento difuso y uniforme de las válvulas), entonces la profilaxis de EVC podría ser tomada en cuenta.^{46,49}

Se sabe que la enfermedad vascular cerebral ocurre 5 veces más frecuentemente en pacientes con fibrilación auricular que en la población general.⁵⁰ Dentro de las causas más conocidas de fibrilación auricular (FA) se encuentra la enfermedad isquémica cardíaca, la cardiopatía hipertensiva, la tirotoxicosis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la cardiopatía reumática.⁵¹ Las que se ven con más frecuencia en los jóvenes es la cardiopatía reumática y en menor frecuencia la tirotoxicosis.

La FA crónica tiene un riesgo anual de 3-6% de complicaciones tromboembólicas (5 a 7 veces más que en los pacientes con ritmo sinusal). En los hombres jóvenes con FA un 90% se presentan en forma paroxística.

El riesgo de EVC en pacientes con FA parece ser mayor durante los primeros meses después del diagnóstico o inmediatamente después de la transición de la forma paroxística a la crónica. La incidencia de FA en la población mayor de 60 años es de 2-5%, pero es significativamente menor en jóvenes. Muchas veces la encontramos asociada a cardiopatía reumática y se sabe que el riesgo de embolismo en estos pacientes es el mismo que en aquellos pacientes con FA sin cardiopatía reumática.

En países como el nuestro aún se ven muchas secuelas de cardiopatía reumática y en nuestro estudio solo tenemos una paciente con una estenosis mitral pura, pero esto se debe a que estos pacientes son manejados en Hospitales de Cardiología y no por servicios de Neurología.

El embolismo sistémico ocurre en un 9-49% de los pacientes con cardiopatía reumática y entre un 20 a un 70% de estos embolos van al cerebro.

En cuanto a la conducta de prevención de EVC en estos pacientes con anticoagulación oral, hay una diversidad de opiniones. En el estudio de AFASAK (anticoagulación con warfarina, 75 mgrs. de aspirina y placebo) no hubo diferencia significativa en las complicaciones tromboembólicas en el grupo placebo y el que tomaba aspirina, y se vieron 5 complicaciones cerebrovasculares en el grupo anticoagulado. En este último grupo la incidencia anual de eventos embólicos fue de 2.0%, y en el grupo placebo y en el de aspirina, ésta cifra fue de un 5.5%. La mortalidad por problemas vasculares fue significativamente menor en el grupo anticoagulado que en el grupo placebo o en el de aspirina.^{51,55,56}

Se requieren de más estudios controlados a largo plazo que evalúen la necesidad de anticoagulación en pacientes con FA, pero nosotros tendremos que individualizar mientras tanto el caso de cada paciente para tomar este tipo de decisión.

Aproximadamente un 5% de las oclusiones venosas cerebrales se documentan durante el embarazo y un 86% después de la primera semana posparto, generalmente durante la segunda y tercera semana posparto.⁵⁷ El promedio de mortalidad es de un 25%. La enfermedad

venosa cerebral puede seguir a procesos infecciosos o no, pero la causa más común es la idiopática. Durante el tercer trimestre del embarazo, se produce un estado de hipercoagulabilidad dado por aumento de fibrinógeno y factores VII, X y XI, junto con una disminución del factor inhibidor de la coagulación. Este efecto es similar al que provocan los anovulatorios orales.^{57,58,59} En nuestra serie de pacientes tuvimos dos casos de pacientes con enfermedad venosa cerebral que se presentó en una, en la primera semana del posparto y la otra en la tercera semana.

Es importante tomar en cuenta que, además de los trastornos de coagulación en estas pacientes, muchas veces las condiciones en las que se encuentran las pacientes agravan aún más el cuadro (v.gr. deshidratación e infecciones). En la India por ejemplo, la trombosis venosa puerperal representa un 25% de los casos de EVC en pacientes jóvenes, junto con la neurosífilis.⁶⁰

La frecuencia de EVC se ha considerado que es de 1 en 2500, a 1 en 10,000 partos, estas son estadísticas de países occidentales, pero en países en vías de desarrollo, esta frecuencia es mayor, alrededor de 4.5 x 1000 admisiones obstétricas. Debido a que en México

hay un gran número de nacimientos y éstos, en muchas ocasiones se dan bajo circunstancias poco favorables, todavía aquí, se considera el puerperio y el último trimestre del embarazo como factores de riesgo para EVC.

Los estados pretrombóticos son condiciones patológicas en los que la coagulación, la función plaquetaria y la fibrinólisis están alteradas favoreciendo la trombosis.⁶¹

Se ha establecido la importancia de un mecanismo inmunológico en la génesis de los estados pretrombóticos, vinculando la presencia de anticuerpos antifosfolípidos con infartos cerebrales, ataques isquémicos transitorios, ceguera monocular transitoria y la demencia vascular, así como otros síndromes neurológicos incluyendo cefaleas migrañosas atípicas.⁶²

A pesar de que los estudios epidemiológicos sugieren que las altas concentraciones de fibrinógeno, el exceso de la actividad coagulante del factor VIII (VIII:C), y del factor VII, son los factores de riesgo para EVC, un evento más importante es la formación del trombo, es la activación de la coagulación por el tejido o por el endotelio vascular dañado.⁶³

activación de la coagulación precede al evento vascular. La activación de la trombina que ocurre inmediatamente después del evento, continúa por un mes posterior a este y no se normaliza hasta 3 meses después del ictus.⁶⁴

Las deficiencias hereditarias de proteína C y S y de antitrombina III se reconocen como bajas cuando las concentraciones séricas están disminuidas o porque su actividad funcional es baja en los ensayos de laboratorio (v.gr. 50%). Aproximadamente un 20% de los pacientes con trombosis venosas recurrentes tienen este tipo de deficiencias.^{62,65} A nivel de sistema nervioso central, la patología vascular es mayor en el lado venoso que en el arterial. El riesgo de trombosis de los pacientes con estas deficiencias, aumenta con el proceso de envejecimiento, o bien con el uso de anovulatorios, el embarazo, abuso de tabaco o después de trauma o cirugía.⁶⁵ En un estudio reciente prospectivo realizado por Sacco,⁶⁵ se encontró deficiencia de proteína S en 23% de los pacientes con EVC de causa no determinada y en base a estos hallazgos, se requerirán de estudios prospectivos que determinen la importancia y frecuencia de estas deficiencias en la génesis de EVC.

En nuestra serie tuvimos 4 pacientes con síndrome de hipercoagulabilidad, pero no se pudo determinar la causa de éste. En una paciente además del síndrome de hipercoagulabilidad se agregó un aborto séptico.

En lo referente al síndrome de anticuerpo antifosfolípido (SAAF), se sabe que es un problema trombótico mediado inmunológicamente. Los criterios diagnósticos incluyen eventos trombóticos arteriales y/o venosos (EVC, oclusión de arterias retinianas, ataques isquémicos transitorios), abortos repetidos y trombocitopenia asociada a presencia de anticuerpo antifosfolípido o anticoagulante lúpico.⁶⁶ Este último se cree que es un anticuerpo antifosfolípido.

En los pacientes jóvenes se reporta una historia de cefalea migrañosa de presentación atípica. A pesar de que el SAAF se presenta frecuentemente con sintomatología neurológica, pueden ocurrir otras manifestaciones que involucran otros sistemas como la piel, el pulmón, o el corazón. La presentación inicial puede sugerir una vasculitis sistémica. Este es el caso del Síndrome de Sneddon que, aunque no en todos los casos se han encontrado AAP, si hay una fuerte asociación.⁶⁷

Hay una alta prevalencia de enfermedades reumáticas, especialmente de lupus eritematoso sistémico (LES), pero en un 50% de los casos de SAAF no hay una enfermedad reumatológica obvia. En estos casos el SAAF se denomina como primario.⁶⁸

Aún no se conoce bien la explicación de la predisposición a trombosis y la presencia de AAF. Se ha argumentado que los AAF inhiben la producción de prostaciclina por el endotelio vascular o bien que interfieren con las proteínas anticoagulantes, con la fibrinólisis, o pueden interactuar con la membrana plaquetaria, produciendo activación de éstas.⁶⁴ El proceso de fibrinólisis es potencialmente un blanco de acción de los AAF, probablemente incrementando la síntesis de inhibidor de la esterase de CI de las células del endotelio vascular. Este sistema es el mayor inhibidor de la fibrinólisis intrínseca que requiere de factores de contacto, prekalicreína, factor XII, kininógeno de alto peso molecular, que convierten el plasminógeno en plasmina.^{62,70} Los AAF no sólo pueden inhibir la capacidad activadora de la proteína C de neutralizar factor Va y VIIIa,⁷⁰ sino también la habilidad de promover fibrinólisis. En los reportes de la literatura, el infarto cerebral es la manifestación neurológica más frecuente de AAF.^{71,72,73}

Entre las manifestaciones sistémicas de SAAF según los reportes de Asherson,⁷³ en orden de frecuencia encontramos: lesiones valvulares en 65%, livedo reticularis y trombosis venosas en un 37%, trombosis arteriales en 29% y abortos recurrentes en un 17%.

En todas las series, aunque no en todos los pacientes, se ha reportado trombocitopenia, asociación con LES y VDRL falso positivo.^{71,75} La incidencia en estas series de EVC en pacientes con AAF es de un 25%.^{74,75}

En nuestra serie en solo dos pacientes encontramos la presencia de AAF y éstas tenían historia de abortos repetidos, además de tabaquismo intenso. Desafortunadamente éstas determinaciones de AAF, no se hacen en forma rutinaria en nuestro Hospital y en el estudio se hubieran quizá podido encontrar positivos estos anticuerpos en los pacientes con síndrome de hipercoagulabilidad. El punto importante a considerar es que, en base a la historia clínica y los hallazgos de laboratorio (evidencia indirecta de presencia de anticoagulante endógeno) se debe de investigar la presencia de un estado pretrombótico o de AAF y tratar

de prevenir eventos vasculares, ya que su manejo sigue siendo un tanto cuanto empírico.

Los reportes de prevalencia de manifestaciones neurológicas en el lupus eritematoso sistémico (LES) van de un 25, hasta un 75% y que en un 63% de los casos, las manifestaciones neurológicas preceden al Dx de LES o ocurren en el primer año del diagnóstico. En un estudio realizado por Verity,⁷⁷ el encuentro que los hallazgos más comunes eran: vasculopatía 65%, infartos 44%, hemorragia en 42% e infecciones en 28%. Los reportes de la literatura varían de una serie a otra, pero en lo referente a EVC y LES, uno de los factores de riesgo encontrados es la presencia de anticoagulante lúpico.^{8,76}

Este anticoagulante tiene un efecto paradójico "in vivo" y se asocia a fenómenos tromboticos que por orden de frecuencia se mencionan: trombosis venosa profunda, seguida de eventos vasculares cerebrales, embolismo, trombosis axilar, de la vena central de la retina y de las venas renales.¹¹ Al igual que en el Sx de AA hay abortos repetidos en el primero y segundo trimestre del embarazo. Como se había comentado anteriormente se piensa que el anticoagulante lúpico es un AAF.^{62,73}

Este anticoagulante está constituido por inmunoglobulinas G y M adquiridas que inhiben la coagulación "in vitro", interfiriendo con la porción^{8,78} fosfolipídica del complejo activador de trombina.

El anticoagulante afecta a los receptores de la membrana plaquetaria, incluyendo la prostaciclina y su producción se encuentra inhibida en sitios en donde, potencialmente puede haber formación de trombos. Hay un aumento de la adhesividad plaquetaria e inhibición de la actividad de antitrombina III, prekalicreína y proteína C.^{78,79}

Además de la presencia de anticoagulante lúpico, otra causa de EVC en pacientes con LES es la vasculitis. Su frecuencia que menciona es baja, pero en estudios patológicos es frecuente encontrar cambios vasculopáticos.⁸⁰ En nuestra serie solo hubo un paciente con LES que además de este factor de riesgo, tenía tabaquismo y alcoholismo intenso. Por angiografía se demostró la presencia de vasculitis.

Otro tipo de vasculitis que pueden ser factores de riesgo para EVC y que sobre todo vemos en mujeres jóvenes es la arteritis de Takayasu. La incidencia de estos problemas es realmente baja, pero se debe tomar

en cuenta para el diagnóstico diferencial. Reportamos dos casos de secuela de Takayasu en mujeres jóvenes y que tuvieron infartos cerebelosos. El diagnóstico diferencial se debe de hacer con angeítis granulomatosa del SNC.⁸⁰

Las vasculitis de SNC asociadas a enfermedades inflamatorias del intestino, tales como la colitis ulcerativa crónica inespecífica son raras.⁸¹

Las manifestaciones cerebrales de éstas, se han atribuido a arteritis o enfermedad tromboembólica.⁸²

Esto parece ser una vasculitis sistémica con involucración del SNC. Se asocia a coma, crisis convulsivas, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, retiniano, a arterias periféricas y vena porta. Los pacientes además tienen afección de sistema nervioso periférico y tienen polineuropatía crónica.^{83,84} Estos pacientes tienen aumento en la producción de tromboplastina, atribuida a exceso de factor III y aumento en los niveles de fibrinógeno.⁸² Es decir que en estos pacientes además de la vasculitis existe un estado pretrombótico. Puede ser una causa muy rara también de EVC en jóvenes.

Por la frecuencia en nuestro medio de la cisticercosis, hay que tomar en cuenta siempre su

forma de afección vascular. Según una serie de 753 pacientes con neurocisticercosis sólo en un 2.3% se⁸⁵ encontró infartos cerebrales secundario a vasculitis. En una serie de 51 pacientes de nuestro Hospital⁸⁶ la frecuencia fue de un 3.2%. Este tipo de cisticercosis es una forma activa y de mal pronóstico (cisticercosis maligna).

La reacción vascular esta caracterizada por engrosamiento de la adventicia, con fibrosis de la capa media, hiperplasia endotelial, lo cual es producto de infiltración inflamatoria de las tres capas del vaso, constituyendo así la vasculitis. Esto se observa sobre todo en los vasos cercanos al sitio de localización del⁸⁶ parásito. Aunque la frecuencia no es alta, en México debemos considerarlo también dentro de las causas de EVC y no sólo en pacientes jóvenes, sino también en los viejos. En nuestra serie no tuvimos ningún paciente con este diagnóstico.

Los efectos crónicos y agudos del alcohol son bien conocidos y se aceptan por el consenso general. El alcohol tiene varios efectos cardiovasculares. La ingestión aguda provoca un aumento en el gasto cardiaco, disminución de la precarga y de las

resistencia vasculares periféricas, vasodilatación cutánea, aumento del flujo sanguíneo coronario en respuesta a un aumento del flujo sanguíneo coronario en respuesta a un aumento en el consumo de oxígeno del miocardio.^{87,88}

Si se toma con moderación puede disminuir la incidencia de muerte por enfermedad coronaria.⁸⁹ La ingestión excesiva de alcohol está asociada a varias complicaciones cardiovasculares que ponen en riesgo de EVC al paciente. Una de estas complicaciones es el síndrome " Holiday heart " en el cual se han descrito alteraciones del ritmo como la fibrilación auricular. Una vez que pasa la intoxicación, los pacientes vuelven a ritmo sinusal y durante la cateterización no hay evidencia de enfermedad cardíaca.⁹⁰ Los posibles mecanismos de las arritmias pueden ser descargas adrenérgicas no uniformes, altas, bien sea periférica o central relacionada a la euforia de estar ebrio.⁹¹ El embolismo cerebral de origen cardíaco puede ser consecuencia de la FA o cardiomiopatía. La ingesta consuetudinaria de alcohol se asocia a hipertensión que,⁹² es un factor de riesgo dominante para EVC. Hay una mayor prevalencia de una TA de mayor o igual a 160/95 mmHg en personas que toman más de tres tragos diarios.

Dentro de las alteraciones plaquetarias que pueden potenciar la isquemia cerebral y que están relacionadas a la suspensión brusca de la ingesta, se encuentra la trombocitosis de "rebote".^{93,94,95} Además de este fenómeno, puede haber activación de la cascada de la coagulación.

El flujo sanguíneo cerebral se correlaciona de manera inversamente proporcional a la cantidad de alcohol consumida y el tiempo de consumo.^{96,97} La disminución de el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) en el consumo excesivo y crónico de alcohol puede explicarse por los efectos tóxicos de éste sobre el metabolismo cerebral, más que por aterogenesis.⁹⁸ En el caso de la ingesta aguda, el FSCr puede disminuir por efecto directo sobre los vasos sanguíneos. Hay evidencia de vasoespasmo por acción directa sobre el músculo liso de los vasos cerebrales. Este efecto se ve sobre la vasculatura pial y en las grandes arterias cerebrales.⁹⁹

La hemoconcentración asociada a la ingesta de alcohol puede ser un factor adicional que reduce también el flujo sanguíneo cerebral regional.⁹⁴ En 1984 se enlistó al alcohol como un factor de riesgo "menormente documentado " para EVC. Las evidencias

epidemiológicas han demostrado que el alcoholismo es un riesgo potencial para EVC tanto isquémico, como hemorrágico.^{101,102}

Epidemiológicamente es un factor de riesgo difícil de evaluar, pero en una revisión de 17 estudios epidemiológicos, Comargo¹⁰² encontro una curva en forma de J, que describe la relación entre el consumo moderado de alcohol y el riesgo relativo de EVC en poblaciones predominantemente blancas, en donde existe muy poca o ninguna asociación entre los japoneses y en poblaciones negras. El patron epidemiológico para EVC isquémico y consumo de alcohol, puede ser similar al de la enfermedad coronaria y alcohol.⁸⁹ Puede haber un elevado riesgo de EVC y enfermedad coronaria con altas concentraciones, y una forma " protectora " con consumo moderado.

Para el EVC isquémico, el nivel moderado difiere según la población, pero el límite que aumenta el riesgo es de más de tres tragos al día que equivaldría a 40 gramos de alcohol, esta cantidad varia hasta 60 gramos/día.¹⁰³ En resumen el alcohol puede contribuir a el desarrollo de EVC de varias formas: 1.- inducción de arritmias cardiacas; 2.- aumento de la presión

arterial; 3.- aumento de la agregabilidad plaquetaria y
4.- disminucion del FSCR.

Es importante recordar que el consumo de alcohol se asocia a otros factores de riesgo como es el tabaquismo aumentando mas aun el riesgo de EVC. El alcoholismo fue uno de los factores que con mayor frecuencia encontramos en nuestros pacientes: 15.6%

Las disecciones y trauma de arterias cervicocraneales son causas poco frecuente de isquemia o infarto cerebral. La porcion cervical de la carótida es el segmento que más frecuentemente se disecciona. Estas disecciones representan menos del 1% de causa de EVC o ataques isquémicos transitorios y tan solo se reportan de 1 a 3 casos anuales en los centros de concentracion. La disección de la carótida cervical ocurre predominantemente en adultos de 35 a 60 años, con una media de 45 años. La diseccion espontanea, es decir, aquella relacionada a trauma trivial, incluye todos aquellos casos relacionados a actividades deportivas, tos violenta, sonarse, manipulacion de cuello por quiropracticos o voltear bruscamente el cuello.

Estas disecciones ocurren en personas previamente sanas aunque en un 20% de los casos se encuentra displasia fibromuscular de la arteria, con una predominancia en mujeres. Casi siempre existe el

antecedente de trauma y se puede acompañar de
hemorragia subaracnoidea.¹⁰⁷

En cuanto a las disecciones intracraneales de la carótida, su presentación es en pacientes entre los 20 y 25 años, y la mitad de los pacientes son menores de 16 años, con una mortalidad muy alta: 75%.¹⁰⁵

En el sistema vertebrobasilar la edad promedio de presentación es de 37 años.¹⁰⁵ Casi siempre está en relación a lesión mecánica de la arteria, por un mecanismo de rotación. En estos casos se debe pensar en la asociación a arteritis, displasia fibromuscular y degeneración quística de la media y migraña.¹⁰⁸

El paciente de la serie con disección carotídea tuvo antecedente de traumatismo craneoencefálico y rotación externa del cuello durante éste. Tuvo oclusión supraclinoidea por arriba de el nacimiento de la oftálmica y formación de un pseudoaneurisma.

Entre los factores de riesgo conocidos para EVC y que provocan aterogénesis acelerada se encuentran las hiperlipidemias.^{2,109} Se ha demostrado disminución en el FSCr secundario a estenosis de grandes arterias cerebrales. La hiperlipidemia es un precursor de factores de riesgo bien establecidos, incluyendo oclusión de arterias coronarias, aterogénesis de

carótidas, disminución de la perfusión de la materia gris y ataques isquémicos transitorios. A pesar de esto las hiperlipidemias no son consideradas factores de riesgo tan potentes como la hipertensión arterial^{12,110} sistémica, el tabaquismo y la enfermedad cardíaca.

La paciente de nuestra serie tenía una hiperlipidemia tipo IV, además de un síndrome de hipercoagulabilidad de causa no determinada.

En cuanto al tabaquismo, factor más frecuentemente encontrado entre nuestros pacientes (34.3%), se sabe que los fumadores tienen 2 a 3 veces mayor riesgo de EVC tromboembólico o hemorrágico. El tabaquismo promueve la vasoconstricción arterial y aumenta la agregabilidad plaquetaria y predispone a aterogenesis de arterias cerebrales.¹¹¹ También se conoce bien que el FSCR disminuye en el tabaquismo crónico,¹¹² y esto se ve por aterosclerosis avanzada que produce estrechamiento vascular y aumento de las resistencias¹¹² de los vasos sanguíneos cerebrales.

Aunque no es frecuente en nuestro medio, el abuso de cierto tipo de drogas, parece ser actualmente en los Estados Unidos un factor de riesgo prominente para

EVC hemorrágico e isquémico en pacientes jóvenes.¹¹³ En pacientes menores de 35 años, hasta en un 47% el uso de drogas es la causa predisponente de EVC, en un 22% tiene relación temporal con el uso de éstas y la detección del EVC, y también está en relación a embolismo por endocarditis infecciosa, trombosis por vasculitis o vasoespasmos.¹¹³ Las drogas que se asocian más a EVC son en orden decreciente: cocaína, heroína, anfetaminas, metilfenidato y feniciclina.

Este tipo de drogas no son tan usadas dentro de nuestro medio, pero también deben de ser consideradas dentro del diagnóstico, hay que interrogar intencionadamente acerca del uso de cualquiera de estas sustancias.

VII.- CONCLUSIONES

- EXISTE UNA LARGA LISTA DE FACTORES DE RIESGO PARA EVC EN ADULTOS JOVENES.
- SE REQUIERE DE UN ESTUDIO SISTEMATICO Y EXHAUSTIVO PARA BUSCAR FACTORES DE RIESGO Y FACTORES ETIOLOGICOS.
- SE REQUIEREN DE ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES MEDIANTE LOS CUALES SE PUEDA CORROBORAR SI EL GRUPO DE PACIENTES TIENEN EN REALIDAD MAYOR INCIDENCIA DE FACTORES DE RIESGO QUE EL GRUPO CONTROL.
- SIEMPRE HAY QUE PENSAR INICIALMENTE EN LOS FACTORES DE RIESGO MAS COMUNES Y FRECUENTES EN NUESTRO MEDIO.
- LA ASOCIACION DE FACTORES DE RIESGO AUMENTAN EL RELATIVO DE EVC.
- LA INCIDENCIA DE EVC EN PACIENTES JOVENES SOLO SE LOGRARA ABATIR SI SE REALIZA UN CONTROL ADECUADO DE LOS FACTORES DE RIESGO.

VIII.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adams HP Jr, Butter MJ, Biller J. ToffolG: Nonhemorrhagic Cerebral Infarction in Young Adults Arch Neurol 1986; 43: 793-6.
2. - Benson MD, Rebar RW: Relationship of Migraine Headache and stroke to Oral Contraceptive use. The J Reproductive Med 19986; 31: 1082-8.
- 3.- Bogousslavsky J, Regli F: Ischemic Stroke in Adults Younger than 30 years of age. Arch Neurol 1987; 44: 479-82.
- 4.- Chopra J: Clinical Features and Risk Factors in the Young. Acta Neurol Scand 1982; 60: 289-300.
- 5.- Corona T, Estañol B, García B: Factores de Riesgo de Enfermedad Cerebrovascular en mujeres jóvenes. Gaceta Médica de Mex 1985; 121: 317-20.
- 6.- Hart PA: Central Nervous System involment in Systemic Lupus Eritematosus. Case presentation The Jhon Jopkins Med J 1981; 49: 140-42.
- 7.- Harta RG, Easton D: Mitral Valve Prolapse and Cerebral infarction. Stroke 1982; 13: 329-30.
- 8.- Hart RG, Miller VT, Coull BM, Brill V: Cerebral Infarction Associated with Lupus Anticoagulants. Preliminary Report. Stroke 1984; 15: 114-18.
- 9.- Hillbom M, Kaste M: Ethanol Intoxication: A Risk Factor for Ischemic Brain Infarction in Adolescents and Young Adults. Stroke 1981;12:422-5
- 10.- Hinfield B: Brain Infarction in Young Adults Acta Neurol Scand 1979; 55: 145-57.
- 11.- Kael AT,Shetty M, Lee BC, Lockshin MD: The Diversity of Neurologic events in Systemic Lupus Eritematosus. Arch Neurol 1986; 43: 273-6.

- 12.- MeyerJS, Rogers RL, Mortel KF, Judd BW: Hiperlipidemia is a Risk Factor for Decreased Cerebral Perfusion and Stroke. Arch Neurol 1987; 44: 418-22.
- 13.- Report of the Joint Committee for Stroke Facilities Planning. Stroke 1982; 3: 350-71.
- 14.- Spaccavento L: Migraine as an Etiology of Stroke in Young Adults. Headache 1971; 24: 258-67.
- 15.- Srinivasan K: Ischemic Cerebrovascular Disease in the Young. Stroke 1984; 15: 733-35.
- 16.- TharakanJ, Ahuja GK, Manchanda SC, Khanna A: Mitral Valve Prolapse and Cerebrovascular Accidents in the Young. Acta Neurol Scand 1982; 66:295-302.
- 17.- UchiyamaS, Takeuchi M, OsawaM, et al: Platelet Function tests in Thrombotic Cerebrovascular Disorders. Stroke 1983; 14: 511-17.
- 18.- Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. JAMA 1975; 311: 718-22.
- 19.- VesseyMP, Lawless M, Yeates D: Oral Contraceptives and Stroke: Findings in a Large Prospective Study. British Med J 1984; 289: 530-31.
- 20.- Grindal A: Cerebral Infarction in Young Adults. Stroke 1973; 9: 39-42.
- 21.- Serdaru M, Rosa A: Epidemiologie et Facteurs de Risque des Accidents Vasculaires Cerebraux. Encycl Med Chir (Neurologie) 1986; 17046 A 10; 12:6.
- 22.- Walker AE, Robins M, Weinfeld FD: Clinical Findings. Stroke 1981; 12: 1-15.
- 23.- Alvarez J, Matias Guiu J, Sumalla J, et al: Ischemic Stroke in Young Adults. I Analysis of the Etiological Subgroups. Acta Neurol Scand 1989; 80: 28-34.

- 24.- Matias-Guiu J, Alvarez J, Insa R, et al: Ischemic Stroke in Young Adults. II. Analysis of Risk Factors in the Etiological subgroups. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 114-17.
- 25.- Mammen EF: Oral Contraceptives and Blood Coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:781.
- 26.- Guillebaud J: The 150/30 formulation: Experience in the United Kingdom. *J Reprod Med* 1983; 28: 66.
- 27.- Stolley PD, Tonascia JA, Tockman MS, et al: Thrombosis with Low-Estrogen Oral Contraceptives. *Am J Epidemiol* 1975; 102:197.
- 28.- Porter JB, Hunter JR, Danielson DA, et al: Oral contraceptives and Nonfatal Vascular Disease: Recent Experience. *Obstet Gynecol* 1982; 59:299.
- 29.- Heade TW, Greenberg G, Thompson SA: Progestogens and Cardiovascular Reaction Associated with Oral Contraceptives and a Comparison of the Safety of 50 and 30 microgram Estrogen Preparations. *Br Med J* 1980; 11:120.
- 30.- Vessey MP, McPherson K, Yeates D: New Studies: Pills do not Increase Diabetes Danger; Smoking Multiplies Pill-Associated Stroke Risk. *Fam Plann Perspect* 1979; 11:120.
- 31.- Longstreth WI, Swanson PD: Oral Contraceptives and Stroke. *Stroke* 1984; 15: 747.
- 32.- Hilton-Jones D, Warlow CP: The Cause of Stroke in the Young. *J Neurol* 1985; 232: 137-43.
- 33.- Spaccavento LJ, Solomon GD: Migraine as an Etiology of Stroke in Young Adults. *Headache* 1984; 24:19-22.
- 34.- Sacquegna T, Andreoli A, Baldrati A, et al: Ischemic Stroke in Young Adults: The Relevance of Migrainous infarction. *Cephalalgia* 1989; 9: 255-8.
- 35.- Henrich JB, Sandercock PA, Warlow CP, Jones LN: Stroke and Migraine in the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol* 1986; 233: 257-62.

- 36.- Broderick JP, Swanson JW: Migraine related Stroke. Clinical Profile and Prognosis in 20 patients. Arch Neurol 1987; 44:868-71.
- 37.- Featherstone HJ: Clinical Features of Stroke in Migraine: A Review. Headache 1986; 26: 128-33.
- 38.- Welch KMA: Migraine A Biobehavioral Disorder. Arch Neurol 1987; 32: 12-20.
- 39.- Pulkia SG, Phillips PC, DiMauro S, DeVivo DC, Rowland LP: Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes: A Distinctive Clinical Syndrome. Ann Neurol 1984;16:481-8.
- 40.- Lauritzen M, Olesen J: Regional Cerebral Blood Flow During Migraine Attacks by Xenon 133 Inhalation and Emission tomography. Brain 1984;107:447-61.
- 41.- Montagna P, Sacquegna T, Martinelli P, et al: Mitochondrial abnormalities in migraine. Preliminary findings. Headache 1988; 28:477-80.
- 42.- Montagna P, Sacquegna T, Cortelli P, Liguoresi E: Migraine as a Defect of Brain Oxidative Metabolism A hypothesis. J Neurol 1989; 236: 124-5
- 43.- Welch KMA, Chabi E, Nell JH, et al: Biochemical Comparison of Migraine and Stroke. Headache 1976; 16:160.
- 44.- Barnett HJ, Jones MW, Boughner DR, Kostuk WJ: Cerebral Ischemic Events associated with Prolapsing Mitral Valve. Arch Neurol 1976;33:777-82.
- 45.- Barletta GA, Gagliardi R, Benvenuti L, Fantini F: Cerebral Ischemic Attacks as a Complication of Aortic and Mitral Valve Prolapse. Stroke; 1985; 16 219-23.
- 46.- Barnett HJ, Boughner DR, Taylor DW, et al: Further Evidence relating Mitral Valve Prolapse to Cerebral Ischemic Events. N Engl J Med 1980;302: 139-44.

- 47.- Jackson AC, Boughner DR, Barnett HJ: Mitral Valve Prolapse and Cerebral Ischemic Events in Young Patients. Neurology 1984;34:784-7.
- 48.- Jones RH, Naggar CZ, PalmaSeljan M, Downing L: Mitral Valve Prolapse and Cerebral Ischemic Events A Comparison between a Neurology Population with Stroke and a Cardiology Population with Mitral Valve Prolapse, Observed for five years. Stroke 1982;13:451-53.
- 49.- NishideM, IrinoT, Gotoh M, Naka M, Tsuji K: Cardiac Abnormalities in Ischemic Cerebrovascular Disease Studied by a Two-Dimensional Echocardiography. Stroke 1985;14:541-5
- 50.- Sage J, Van Viter R: Risk of Recurrent Stroke in Patients with a Atrial Fibrillation and Non-Valvular Heart Disease. Stroke 1983;13:537-40.
- 51.- Petersen P: Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation. Stroke 1990;21:4-13.
- 52.- Gajewski J, Singer RB: Mortality in an Insured Population with Atrial Fibrillation. JAMA 1981;245 1540-44.
- 53.- Wolf A, Kannell WB, McGee DL, Meeks SL, Bharucha NF, McNamara PM: Duration of Atrial Fibrillation and Imminence of Stroke: The Framingham Study. Stroke 1983;14:664-7.
- 54.- Sirna S, Biller J, Skorton D, Segbold J: Cardiac Evaluation of the Patient with Stroke. Stroke 1990;21:14-23.
- 55.- Petersen P, Boysen G, Godfredssen J, Andersen ED, Andersen B: Placebo-Controlled Randomized Trial of Warfarin and Aspirin for Prevention of Thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. Lancet 1989;1:175-9.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 56.- Petersen P, Kastrup J, Helweg-Larsen S, Boyser G, Godtfredsen J: Risk Factors for Thromboembolic complications in chronic Atrial Fibrillations. The Copenhagen AFASAK Study. Arch Intern Med 1990;150:819-21.
- 57.- Walbers D: Ischemic Cerebrovascular Complications of Pregnancy. Arch Neurol 1985;42:1106-11.
- 58.- Yge J, Body S: Changes in Blood Coagulation and fibrinolysis in women receiving Oral Contraceptives. Am J Obstet Gynec 1969;108:78-98.
- 59.- Bousser MG, Chiras J, Borjes J, Castaigne P: Cerebral Venous Thrombosis - A Review of 38 Cases. Stroke 1985;16:199-213.
- 60.- Srinivasan K: Ischemic Cerebrovascular Disease in the Young. Two Common Causes in India. Stroke 1984;75:733-35.
- 61.- Bauer KA, Rosenberg RD: The Pathophysiology of prethrombotic State in Humans: Insight gained from studies using markers of hemostatic system activation. Blood 1987;70:343-50.
- 62.- Coull BM, Goodnight SH: Antiphospholipid Antibodies, prethrombotic States and Stroke. Stroke 1990;21:1370-74.
- 63.- Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB: Fibrinogen and risk of Cardiovascular Disease. JAMA 1987;258:1183-6.
- 64.- Fisher M, Francia R: Altered Coagulation in Cerebral Ischemia. Platelet, thrombin and Plasmin Activity. Arch Neurol 1990;47:1075-9.
- 65.- Sacco RL, Owen J, Mohr JP, Tatemichi T, Grossman BA: Free Protein S Deficiency: A Possible Association with Cerebrovascular occlusion. Stroke 1989;20:1657-61

- 66.- Love P,Santoro SA: Antihphospholipid Antibodies: Anticardiolipin and the Lupus Anticoagulant in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and in non-SLE Disorders. Ann Intern Med. 1990;112:682-98.
- 67.- Kalashnikova LA,Nasonov EL,Kushekbayeva AE,Gracheva LA: Anticardiolipin Antibodies in Sneddon's syndrome. Neurology 1990;40:464-67.
- 68.- Asherson RA,: A "primary" antiphospholipid syndrome J Rheumatol 1988;15:1742-6.
- 69.- Waljer TS,Tri'lett DA,Javed N, Musgrave K: Evaluation of lupus anticoagulants: Antiphospholipid antibodies, endothelium associated immunoglobulin endothelial prostacyclin secretion and antigenic protein S level. Throm Res 1988;51:267-81.
- 70.- Haire WD,Newland JR,Goldsmith JC: Abnormal fibrinolysis in patients with anticardiolipin antibodies (ACA). Contribution of plasminogen activator (PAI) to thrombotic complications. Blood 1988;72:168a.
- 71.- Briley D,CoullB, Goodnight S: Neurological Disease Associated with antiphospholipid antibodies. Ann Neurol 1989;25:221-27.
- 72.- Digre K,Durcan J,Brandi W, Jacobson D,Varner M,Baaringer R: Amaurosis fugax associated with antiphospholipid antibodies. Ann Neurol 1989;25:228-32.
- 73.- Asherson R,Khamashta M,Gil A, et al: Cerebrovascular Disease and antiphospholipid antibodies in Systemic Lupus Erythematosus, Lupus -Like Disease and the Primary antiphospholipid Syndrome. The Am J Med 1989;86:391-9
- 74.- Levine S, Deegan M,Futrell N,Welch K: Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. Neurol 1990;40:1181-9.

- 75.- Brey RL, Hart R, Sherman D, Tegeler C: Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurol* 1990;40:1190-6.
- 76.- Moskowitz N: Systemic Lupus Erythematosus of the Central Nervous System: I. Classification, Epidemiology, Pathology, Diagnosis and Therapy. *the Mount Sinai J of Med* 1988;55:147-51.
- 77.- Ellis SG, Verity MA: Central Nervous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A review of Neuropathologic findings: 57 cases 1955-77. *Semin Arthritis Rheum* 1979;8:212-21
- 78.- Fisher M, McGehee W: Cerebral Infarct, TIA and Lupus inhibitor. *Neurol* 1986;36:1234-37.
- 79.- Kelley R, Gilman P, Kovacs A: Cerebral ischemia in the presence of Lupus Anticoagulant. *Arch Neurol* 1984;41:521-3.
- 80.- Sigal L: The Neurologic presentation of Vasculitic and Rheumatologic Syndromes. *Medicine* 1987;66:157-80.
- 81.- Nelson J, Barron M, Riggs J, Gutmann L, Schochet S: Cerebral vasculitis and ulcerative colitis. *Neurol* 1986;36:719-21.
- 82.- Mayeux R, Fahns: Strokes and Ulcerative Colitis. *Neurol* 1978;28:571-4.
- 83.- Baillie J, Soltis R: Systemic complications of Inflammatory Bowel Disease. *Geriatrics* 1985;40:53-60.
- 84.- Talbot R, Heppell J, Dozois R, Beart R: Vascular Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61:140-5.
- 85.- Sotelo J, Guerrero V, Rubio F, Neurocysticercosis: A New classification based on active and inactive forms. A stud of 753 cases. *Arch Intern Med* 1985a;145:442-5.

- 86.- Estañol B, Corona T. Abad P: A prognostic classification of cerebral cysticercosis; therapeutic implications. J Neurol, Neurosurg & Psychiatry 1986;49:1131-34
- 87.- Gorelick PB: Alcohol and Stroke. Stroke 1987;18:268-71.
- 88.- Lang RM, Borow KM, Neumann A, Feldman T: Adverse Cardiac effects of Acute Alcohol ingestion in young adults. Ann intern Med 1985;102:742-7.
- 89.- Kagan A, Yano K, Rhoads GG, McGee D: Alcohol and cardiovascular disease: The Hawaiian Experience. Circulation 1981;64 (suppl 3): III27:III-31.
- 90.- Ettinger PO, Wu CF, De la Cruz C, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ: Arrhythmias and the "holiday heart": Alcohol associated cardiac rhythm disorders. Am Heart J 1978;95:555-62.
- 91.- Luck Jc: Arrhythmias and social Drinking. Ann Intern Med 1983;93:253.
- 92.- Caplan LR, Hier DB, De Cruz I: Cerebral Embolism in the Michael Reese Stroke Registry. Stroke 1983;14:530-7.
- 93.- Hutton RA, Fink FR, Wilson DT, Marjot DH: Platelet hyperagability during a alcohol withdrawal. Clin Lab Haematol 1981;3:223-9.
- 94.- Hillbom M, Kaste M, Rasi V: Can ethanol intoxication affect haemocoagulation to increase the risk of brain infarction in young adults. Neurol 1983;33:381-4.
- 95.- Hillbom M, Kaste M: Ethanol Intoxication: A Risk Factor for ischemic Brain Infarction. Stroke 1983;14:694-8.
- 96.- Berglund M: Cerebral blood flow in chronic alcoholics. Alcoholism Clin Exp Res 1981;5:295-303

- 97.- Rogers RL, Meyer JS, Shaw TG, Mortel KF: Reductions in cerebral blood flow associated with chronic consumption of alcohol. J Am Geriatr Soc 1983;31:540-3.
- 98.- Meyer JS, Rogers RL, Mortel KF: Progressive cerebral ischemia antedates cerebrovascular symptoms by two years. Ann Neurol 1984;16:314-20.
- 99.- Altura BM, Altura BT, Gebrewold A: Alcohol-induced spasms of cerebral blood vessels: Relation to cerebrovascular accidents and sudden death. Science 1983;220:331-3.
- 100.- Dykin ML, Wolf PA, Barnett JM, et al: Risk Factors in Stroke. A Statement for Physicians by the Subcommittee on Risk Factors and Stroke of the Stroke Council. Stroke 1984;15:1105-09.
- 101.- Gorelick PB: The Status of Alcohol as a Risk Factor for Stroke. Stroke 1989;20:1607-10.
- 102.- Camargo CA: Moderate Alcohol Consumption and Stroke. The Epidemiologic Evidence. Stroke 1989;20:1611-26.
- 103.- Wolf PA: Cigarettes, Alcohol and Stroke. N Eng J Med 1986;315:1087-88.
- 104.- Hart RG, Easton JD: Dissections of cervical and cerebral arteries. Neurol Clin 1983;1:55.
- 105.- Frumkin LR, Baloh RW: Wallenberg's Syndrome following neck manipulation. Neurol 1990;40:611-15.
- 106.- Corrin L, Sandok BA, Housen W: Cerebral ischemic Events in Patients with Carotid Artery Fibromuscular Dysplasia. Arch Neurol 1981;38:616-18.
- 107.- Adams HP, Aschendorfer CA, Kassell NF, Ansbacher L, Cornell SH: Intracranial hemorrhage produced by spontaneous dissection of intracranial aneurysm. Arch Neurol 1982;39:773.

- 108.- Senter HJ, Sarwar M: Nontraumatic dissecting aneurysm of the vertebral artery. J Neurosurg 1982;56:128.
- 109.- Woo J, Lam CW, Kay R, Wong HY, Teoh R, Nicholls MG: Acute and long-term changes in serum lipids after Acute Stroke. Stroke 1990;21:1407-11.
- 110.- Prostigione A, Rubba P, DeSimone B et al: Carotidatherosclerosis in familial hypercholesterolemia. Stroke 1985;16:658-61.
- 111.- Abbot R, YinYin MA, Reed DM, Ysno K: Risk of Stroke in male cigarette smokers. N Eng J Med 1986;315:717-20.
- 112.- Kubota K, Yamaguchi T, Abe Y, Fujiwara T, Hatazawa J, Matsuzawa T: Effect of smoking on regional cerebral blood flow in neurologically normal subjects. Stroke 1983;14:720-23.
- 113.- Kaku D, Lowenstein D: Emergence of Recreational Drug Abuse as a Major Risk Factor for Stroke in Young Adults. Ann Intern Med 1990;113:821-27.