



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**T E S I S**

**CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE EVC ISQUÉMICO EN PACIENTES  
MENORES DE 55 AÑOS DEL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE  
SONORA.**

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:  
MARTHA CAROLINA ALDAY NORIEGA**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DR. ELEAZAR VALLE ARMENTA**  
Universidad de Sonora  
Hospital General del Estado de Sonora.

**CODIRECTOR DE TESIS: M.C. NOHELIA GUADALUPE PACHECO HOYOS.**  
Universidad de Sonora  
Hospital General del Estado de Sonora.

**COMITÉ TUTOR: DR. DANIEL HUGO PEÑA RÍOS**  
Hospital General del Estado de Sonora.

**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2017.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

## **FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DIRECTIVO DE TESIS**

Los presentes han revisado el trabajo del médico Martha Carolina Alday Noriega y lo encuentran adecuado para continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista en medicina interna.

---

**Dr. Eleazar Valle Armenta**

Jefe del Servicio de Neurología del Hospital General del Estado de Sonora.  
Subjefe de la Dirección de Enseñanza e Investigación.

---

**M.C. Nohelia G. Pacheco Hoyos**

Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas.  
Hospital General del Estado de Sonora.

---

**Dr. Daniel Hugo Peña Ríos**

Miembro del Comité tutorial  
Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Sonora.

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA**

A mi familia, biológica y la adoptada durante estos 4 años en las instalaciones del hospital: Médicos adscritos, residentes, enfermeras, personal de estadística, de administración e intendencia y a los pacientes que formaron parte de esta gran familia.

A mis maestros Dr. Hugo Peña Ríos y Dr. Eleazar Valle, por su gran paciencia y apoyo a lo largo de mi formación académica.

A mi asesor metodológico M.C Noelia Pacheco, por su apoyo, guía y sugerencias en la elaboración de este trabajo.

A mi esposo y a mi hijo, quienes formaron parte importante en este corto, pero difícil camino.

**“...Me parece imposible que los seres humanos no comprendan la importancia de conservar los factores de los mantienen vivos...”**

**Hacia la Fundación, Isaac Asimov.**

# **INDICE**

**A3**

❖ **INTRODUCCIÓN**

❖ **PREFACIO**

❖ **RESUMEN**

**A4**

❖ **ANTECEDENTES: MARCO TEÓRICO, CONCEPTUAL Y DE REFERENCIA.**

**A. Generalidades**

**B. Diagnóstico y Escalas Diagnósticas**

- 1. Escalas FAST y ABCD2**
- 2. Métodos radiológicos.**
- 3. Marcadores bioquímicos en la isquemia cerebral.**
- 4. Biomarcadores genéticos en la isquemia cerebral.**

**C. Etiología del Evento cerebrovascular**

1. Clasificación TOAST
2. EVC de causa indeterminada
3. EVC en pacientes con Diabetes mellitus
4. EVC en la población mayor de 80 años
5. EVC en pacientes jóvenes

**D. Tratamiento del EVC en la fase aguda**

1. Manejo de cifras tensionales en la fase aguda
2. Trombolisis
3. Trombectomía
4. Neuroprotectores

**E. Prevención secundaria**

1. Endarterectomía
2. Antiplaquetarios
3. Estatinas
4. Prevención secundaria en pacientes con Diabetes Mellitus

**F. Estudios realizados en México**

A5

❖ **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

❖ **JUSTIFICACIÓN**

❖ **OBJETIVOS**

❖ **HIPÓTESIS**

❖ **ALCANCE O IMPACTO**

**A6**

❖ **DISEÑO METODOLÓGICO**

**A7**

❖ **RESULTADOS, ANÁLISIS Y DISCUSIÓN**

**A8**

❖ **CONCLUSIONES**

❖ **RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS**

**A9**

❖ **BIBLIOGRAFÍA**

# CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE EVC ISQUÉMICO EN PACIENTES JÓVENES DEL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular (EVC), constituye un problema mundial de salud pública. En Estados Unidos se reporta una incidencia de 795,000 casos al año, de los cuales sólo el 10% presenta una recuperación completa a su egreso. Lo anterior genera costos aproximados de 10 millones de dólares al año en el manejo de secuelas neurológicas (*Kahle, et al. 2012*).

Más del 80% de los eventos cerebrovasculares ocurren en países en vías de desarrollo. Lo anterior constituye la segunda causa de muerte a nivel mundial, después del infarto al miocardio (IAM). Por lo tanto, en algunos países la incidencia de isquemia cerebral transitoria e infarto cerebral supera la cantidad de eventos coronarios (*Davis, et al. 2012*). En México los eventos cerebrovasculares ocuparon el sexto lugar en las defunciones registradas en el período 2004-2010; reportándose 313,466 egresos en el Sistema Nacional de Salud durante dicho período. La principal causa de egreso fue por mejoría en el 72.2% de los casos, mientras que el 18.1% fue por defunción. En Sonora se reportaron en dicho período 216 casos de infarto cerebral, con secuelas importantes en 25 de estos, siendo el grupo más afectado el mayor a 75 años (*Secretaría de Salud, 2012*).

Varios estudios han demostrado que el pronóstico, metas y tratamiento dependen en gran parte de la causalidad del evento cerebrovascular (*JieXu et al. 2012; Larrue et al. 2011*). Existen algunas clasificaciones que han permitido estudiar la etiología del infarto cerebral, entre ellas las más utilizadas son la clasificación TOAST (Trial Org 10172 in Acute Stroke

Treatment) y ASCO (Atherosclerosis, Small-vessel disease, Cardiac source, Other causes). Dichas clasificaciones han demostrado influir en la prescripción médica de los pacientes egresados de distintas instituciones (*JieXu et al. 2012; Larrue et al. 2011*). A pesar de los protocolos de clasificación, hasta en un 25% de los casos se desconoce la etiología del infarto cerebral (*Hart et al. 2014*). Esto ocurre con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, ya que los mecanismos fisiopatológicos son distintos y aún no existe un consenso en el abordaje de estos pacientes. De acuerdo a lo anterior, se decide realizar este estudio retrospectivo con el fin de identificar la etiología del infarto cerebral en la población Joven del Hospital General del Estado de Sonora.

## **PREFACIO**

En el siguiente estudio, se realizará una clasificación etiológica el EVC isquémico en los pacientes menores de 55 años del Hospital General del Estado de Sonora. Para ello se revisarán los expedientes de pacientes con diagnóstico de EVC isquémico que fueron hospitalizados durante los últimos cinco años.

Lo anterior surgió de la necesidad de crear estadísticas sobre el padecimiento que hoy corresponde a la segunda causa de muerte en los países industrializados, precedida sólo en ocasiones por la enfermedad cardiovascular.

Si bien, es elevada la cantidad de adultos mayores que acuden a consulta por hipertensión descontrolada o las complicaciones, la cantidad de jóvenes hipertensos y con otros factores que predisponen a la isquemia cerebral se encuentra aún subestimada.

El escrito comprende 12 apartados, que incluyen el planteamiento del problema, marco histórico y antecedentes del evento cerebrovascular. Aquí se abarcan a su vez las escalas de clasificación establecidas y estudios realizados al respecto. Posteriormente se muestran los objetivos del trabajo, hipótesis, justificación, impacto, diseño metodológico, resultados, conclusiones y discusión.

Por último, se pretende establecer, si la etiología en nuestro medio es similar a la reportada en la literatura en pacientes jóvenes y si corresponde a la de la población general mayor de 55 años.

## RESUMEN

**Objetivos:** Clasificar la etiología del EVC en pacientes menores de 55 años, complicaciones más frecuentes y causas de mortalidad durante la estancia intrahospitalaria

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, censal, abierto. Se encontraron 186 casos de EVC isquémico en jóvenes, sin embargo sólo 28 presentaron estudios básicos completos para la clasificación. Se aplicó estadística descriptiva para las medidas de tendencia central y dispersión. Se aplicó prueba de Chi-cuadrada y Fisher para asociación entre mortalidad-género, mortalidad-tiempo transcurrido entre el inicio del EVC al ingreso, complicaciones-tiempo transcurrido del EVC al ingreso, así como estancia intrahospitalaria-complicaciones.

**Resultados:** Se estudiaron 28 pacientes hospitalizados en el período 2009-Junio 2014. De los 28 casos, 8 pacientes (25%) presentaron EVC asociado a toxicomanías, 4 cardioembólicos (13%), 4 lacunar (13%) y 4 de etiología desconocida (13%), los casos restantes corresponden a aterosclerosis, déficit de proteína C y S, entre otros. La principal causa de mortalidad fue la herniación amigdalina. La complicación más frecuente fue la neumonía, seguida de escaras y sangrado de tubo digestivo alto (STDA). El 71% de la población desconocía ser hipertensa a su ingreso.

**Conclusiones:** La principal etiología del EVC isquémico de jóvenes en nuestro medio son las toxicomanías, así como otras clasificadas en las causas no usuales. Se presentó mayor mortalidad en los pacientes que tardaron en acudir para atención médica y más complicaciones en aquellos que tuvieron mayor estancia intrahospitalaria. Existe una gran cantidad de población hipertensa que desconoce su diagnóstico y debuta con EVC isquémico.

## ANTECEDENTES

### Generalidades

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define evento cerebrovascular (EVC) o ataque cerebral como la aparición localizada de signos y síntomas neurológicos de presunto origen vascular, con duración mayor a 24 hrs o causante de muerte. Se clasifican en isquémicos si hay interrupción de flujo, o hemorrágicos, por ruptura de una arteria cerebral. El término ataque isquémico transitorio fue redefinido en el 2010 como los síntomas con duración menor de una hora y ausencia de lesiones cerebrales en métodos de imagen (*McArthur et al. 2011*).

Actualmente se reconocen los eventos cerebrovasculares como la segunda causa de muerte, así como la primera causa de morbilidad en países industrializados (*Hackett, 2014*). La discapacidad, producto de lesiones neurológicas irreversibles, es manifestada en fatiga, dolor, alteraciones en la marcha, habla e incluso depresión y déficit cognitivo. Estudios sistemáticos (43 cohortes que incluyen 20,293 pacientes, y 51 cohortes que incluyen 25, 207 personas) indican que cerca del 31% de los pacientes presentan depresión al tercer mes de ocurrido el EVC, mientras que 29 al 33% de las personas padecen depresión después del primer año (*Hackett, 2014*). Los antidepresivos han mostrado escasa eficacia en los casos de depresión leve a moderada. Además de ello, existen tres cohortes que demuestran coexistencia de ansiedad en el 38% a 76% de los casos. La fatiga se reporta en el 23 al 75% de los casos, mientras que la apatía se encuentra en el 34.6% a los 120 días después del evento (*Hackett, 2014*).

## ***DIAGNÓSTICO Y ESCALAS DIAGNÓSTICAS.***

### **Escalas FAST y ABCD<sub>2</sub>**

El diagnóstico clínico tardío es un factor que influye en las secuelas neurológicas. Por lo anterior, la identificación de los pacientes de alto riesgo es útil en la prevención secundaria (*McArthur et al. 2011*). Una de las escalas diagnósticas más utilizada, Face Arm Speech Test (FAST) tiene una sensibilidad diagnóstica de 78% y especificidad de 54% (*McArthur et al. 2011*).

Se calcula que entre 4-20% de los pacientes con isquemia cerebral transitoria (ICTUS) presentarán un infarto cerebral dentro de los próximos 90 días posteriores al evento (*Johnston et al. 2007*). Recientemente se unificaron los *scores* de California y ABCD para establecer el riesgo de evento cerebrovascular a los 2,7 y 90 días después del ICTUS; la escala se denominó ABCD<sub>2</sub>. Los aspectos a evaluar en dicha escala son la edad (>60 años), hipertensión (>140/90 mmHg), focalización (hemiparesia, disartria), duración de síntomas mayor a 60 minutos y diabetes mellitus. Lo anterior permite establecer qué pacientes deben ser hospitalizados durante las primeras 24 hrs de haber ocurrido un ICTUS y determinar como grupo de alto riesgo aquel con una puntuación ABCD<sub>2</sub> mayor a 4 puntos. De esta manera, se ha establecido también que el riesgo de presentar EVC es de 5.2% a los 7 días posteriores a un ICTUS (*Bhatt y Vishal 2011; Johnston et al. 2007*). Sin embargo, se ha observado que las escalas anteriores (ABCD<sub>2</sub> y Face Arm Speech), son menos efectivas en el diagnóstico de isquemia en la circulación posterior. En ésta, los síntomas asociados son mareo (47%), debilidad unilateral (41%), disartria (31%), cefalea (28%), náusea y vómito (27%), ataxia (31%), con una sensibilidad de 54.2% a 70.8%, y especificidad de 84.4% a 89.9% (*Markus H. et al. 2013*). Es entonces donde la resonancia magnética tiene mayor

sensibilidad, particularmente la angiorresonancia, que permite mejor visibilidad de la circulación basilar (*Markus H. et al. 2013*). El riesgo de recurrencia de EVC a 1 año en estos pacientes es de 17.1%, de manera que la estenosis vertebral y basilar, se ha asociado a un riesgo 3.2 veces mayor de recurrencia de EVC a los 90 días, siendo de 22% para infarto y 46% para ICTUS (*Markus H. et al. 2013*).

### **Métodos radiológicos**

La tomografía simple de cráneo tiene una sensibilidad del 26%, comparada con 83% de la resonancia magnética en etapas tempranas, por lo que se ha establecido esta última como método diagnóstico estándar. El coeficiente de difusión en la resonancia magnética incrementa la sensibilidad hasta 95% y permite identificar infartos ocurridos minutos previos. Por lo anterior, la resonancia magnética con difusión resulta útil en el diagnóstico temprano así como en la identificación de infartos silentes (*McArthur et al. 2011; Engelter et al. 2008*).

### **Marcadores bioquímicos en la isquemia cerebral**

Entre los marcadores bioquímicos para la identificación temprana de isquemia cerebral se han incluido la elevación del péptido natriurético cerebral, metaloproteinasas, dímero D y proteína S100B (*Knauer et al. 2012*). Sin embargo, hasta la actualidad no se ha establecido una fuerte asociación de estos marcadores con los hallazgos de la resonancia magnética en etapas agudas. Lo anterior implica que para su elevación se requiere de necrosis establecida, de manera que aún no ha sido posible el diagnóstico bioquímico temprano (*Knauer et al. 2012*).

## **Biomarcadores genéticos en la isquemia cerebral**

En estudios con Microarray (*Wang et al. 2013*), se han identificado cerca de 114 genes circulantes en sangre implicados en la expresión de la isquemia cerebral. El miR-497 promueve la isquemia cerebral reprimiendo la expresión de Bcl-2 y Bcl-w, lo cual favorece la apoptosis neuronal. Se piensa que el bloqueo de este gen pudiera atenuar la zona de infarto. El miRNA 210 por el contrario, se encuentra disminuido en pacientes con EVC, lo que se ha identificado como factor pronóstico. Asimismo, se cree que los distintos subtipos de EVC expresan diferentes miRNA, representando diversas dianas terapéuticas en la isquemia cerebral (*Wang et al. 2013*). En

un estudio de la Universidad de California (Davis y San Francisco), se incluyeron pacientes con diagnóstico de infarto lacunar, no lacunar y de etiología no determinada (*Jickling et al. 2011*). Se incluyeron un total de 116 pacientes con edad promedio de 67 años, de distintas razas. Se encontraron 90 genes significativamente diferentes entre el infarto lacunar y no lacunar, siendo posible la clasificación en el 97% de los casos. En aquellos pacientes de etiología no determinada, se clasificaron de acuerdo a la expresión genética como lacunares en 15 casos y no lacunares en 17 de estos. Se considera que la expresión de estos genes está asociada a la respuesta innata y adaptativa, ya que algunos se encuentran vinculados a la diferenciación de células T CD4 (HLA-DQA1, STAT1, TBX21), en la señalización de macrófagos (CALM1, CCL3, CCL4), en la activación de leucocitos y monocitos (CCL2, CCL3, CCL4, CSF1, HLA-DQA1, IL8, RUNX3, SPON2, STAT1, UTS2), angiogénesis endotelial (ERBB2, IL8), entre otros procesos inmunes (*Jickling et al. 2011*).

Se ha identificado el factor activador derivado del endotelio como mediador importante de fibrinólisis (*Sun et al. 2013*). A su descubrimiento en el año 2000 fue asociado a Infarto del miocardio, sin embargo posteriormente se asoció a EVC en la población

australiana. Se ha sugerido también que el polimorfismo del factor activador de plasminógeno (-7351C/T), es un factor de riesgo asociado a EVC (*Sun et al. 2013*). En un metanálisis, se incluyeron 7 estudios moderadamente homogéneos ( $I^2=32.7\%$ ,  $p=.179$ ), encontrando asociación entre dicho polimorfismo y EVC isquémico (OR 1.49 95% IC 1.21-1.83), con mayor significancia en el este de Asia (OR= 2.42, 95% CI 1.07–5.48) , en comparación con el sur de Asia (OR= 1.19, 95% CI = 0.93–1.52) y caucásicos (OR= 1.28, 95% CI = 0.94–1.76) (*Sun et al. 2013*).

## ***ETIOLOGÍA DEL EVENTO CEREBROVASCULAR***

### **Clasificación TOAST.**

Para el estudio de la etiología, se estableció en 1993 la clasificación de TOAST (Trial Org 10172 in Acute Stroke Treatment) que incluye 5 subtipos de EVC: 1). Aterosclerosis de grandes vasos (estenosis carotídea), 2). Cardioembólica, 3). Lacunar, 4). De otra etiología (ej. coagulopatías) y 5). Criptogénica. En el EVC recurrente, la etiología más probable es cardioembólica, al igual que aquellos eventos posteriores a cirugías, y tienden a localizarse en zonas corticales (*Adams H. 1995; Adams et al. 1993*). Del total de los EVC, se calcula que el 20% son de origen cardíaco y como factores de riesgo se encuentran la estenosis mitral con fibrilación auricular, cardiomiopatía dilatada, endocarditis infecciosa, infarto del miocardio reciente, entre otros. Por otro lado, en la estenosis aórtica es más frecuente encontrar soplo carotídeo y síntomas cerebelosos, aunado al antecedente de claudicación intermitente o un ICTUS previo. En el caso de los infartos lacunares, estos suelen medir <1.5cm de diámetro y se asocian al antecedente de hipertensión y diabetes mellitus (*Adams 1995; Adams H. et al. 1993*).

## **EVC de causa indeterminada**

Cerca del 20 a 30% de los EVC se clasifican como criptogénicos, entre éstos la fibrilación auricular paroxística es quizá la causa menos estudiada. En un estudio realizado en Massachusetts, se analizaron pacientes con EVC clasificados como criptogénicos durante el período 2002 a 2009 y se les siguió con estudio Holter durante 48 hrs cada 6 meses. Se observó que después de un período de 1 año de seguimiento, 29% de los pacientes clasificados como criptogénicos fueron diagnosticados con fibrilación auricular paroxística, recibiendo tratamiento con warfarina, lo que disminuyó su recurrencia hasta en un 44% (*Dangayach et al. 2011*).

Recientemente, se ha modificado la denominación criptogénica por embólica de causa indeterminada (*Hart et al. 2014*). En estos casos, se cree que el trombo puede originarse de cualquiera de las siguientes fuentes embolígenas: Propiamente cardíaca, embolismo venoso, placas ateroscleróticas no oclusivas en el arco aórtico, cervical o arterias cerebrales (*Hart et al. 2014*). Lo anterior se encuentra basado en la identificación de factores que anteriormente se consideraban de bajo riesgo para embolismo, tales como el foramen oval persistente y las placas ateroscleróticas no trombóticas, sobre todo si éstas se encuentran ulceradas o irregulares, al igual que la lipohialinosis. En un subgrupo del estudio WARSS (*Hanckey, G.J. 2002*), se demostró la eficacia de la warfarina versus aspirina en la recurrencia del EVC criptogénico. El grupo internacional de trabajo del EVC embólico de causa indeterminada (ESUS International Working Group) ha propuesto que estos pacientes podrían beneficiarse con el uso de los nuevos anticoagulantes orales como dabigatrán o rivaroxabán con un menor riesgo de sangrado intracraneal (*Hart et al. 2014*).

## **EVC en pacientes con diabetes mellitus**

Aproximadamente el 10 al 25% de los pacientes con EVC padecen diabetes mellitus. Desde la realización del estudio UKDPS (*King et al. 1998*) se identificaba la hiperglucemia como factor de riesgo, así como el tabaquismo, edad, hipertensión y fibrilación auricular. La fisiopatología comprende la elevación de VLDL y LDL, la disminución de HDL y la hipertrigliceridemia, así como la disfunción del sistema simpático. La hiperglucemia acelera el daño endotelial, lo cual promueve a su vez un estado proinflamatorio, vasoconstrictor y protrombótico que contribuye a la ruptura de la placa. Las lesiones típicas abarcan carótidas y vasos pequeños o lacunares (*Hewitt, et al. 2012*).

## **EVC en la población mayor de 80 años**

A medida que incrementa la población mayor, se requiere de un manejo individualizado para dicha población. En la población mayor de 80 años, la etiología varía de la causalidad aterosclerosa a la lacunar. El JNC8 (*James et al 2013*) propone el manejo menos intensivo de cifras tensionales en esta población, a no menos de 140/90 mmHg, ya que no se ha demostrado tener un beneficio más allá de dichas cifras (*James et al 2013*). El estudio *HYVET (Elliott et al. 2004)* demostró que la terapia antihipertensiva, disminuye el riesgo de EVC en 30% ( $p=0.06$ ), mientras que la mortalidad en 21% ( $p=0.02$ ). En estos pacientes la presión meta era de 150/80mmHg, requiriendo ajuste de antihipertensivos (Indapamida ± perindopril) para lograr dichas cifras tensionales. Posteriormente el estudio *SCOPE (Lithell et al. 1999)*, demostró que en la población mayor de 70 años, cualquier disminución de cifras tensionales con candesartán, en comparación con placebo, disminuía el riesgo de EVC no fatal 27.8% (95% CI 1.3–47.2) (*Sanossian y Ovbiagele 2009*).

### ***EVC en pacientes jóvenes***

En la mayoría de los pacientes jóvenes (<55 años), la etiología del EVC no se encuentra bien establecida. Se ha considerado que la persistencia de foramen oval puede alterar la conducción interauricular, lo que aumenta la susceptibilidad a la formación de émbolos. En un estudio (*Cotter et al. 2011*) se comparó la persistencia de foramen oval en pacientes menores de 55 años con EVC de etiología criptogénica. Se demostró que la presencia de bloqueo interauricular era mayor en aquellos pacientes con foramen oval persistente y esto afecta el llenado auricular izquierdo, dificultando a su vez el llenado ventricular. A partir de esto, se reconoció la disfunción auricular como posible causa de infarto cerebral (*Cotter et al. 2011*).

### ***TRATAMIENTO DEL EVC EN LA FASE AGUDA***

#### ***Manejo de Cifras tensionales en fase aguda***

En el estudio INTERACT-2 (*Anderson et al. 2013*), se demostró que en el EVC hemorrágico, el manejo agresivo de las cifras tensionales en la fase aguda disminuye las secuelas neurológicas, obteniendo mejoría en la escala modificada de Rankin a los 90 días. A pesar de ello, no se obtuvo disminución de la mortalidad (*Anderson et al. 2013*). Se ha considerado que la disminución de la tensión arterial debe ajustarse a la etiología del EVC (*Manning et al. 2014*). Respecto a esto, se encontró que los EVC de etiología lacunar cursan, al igual que las hemorragias, con cifras tensionales más elevadas en comparación con otros subtipos, por lo que requieren de un manejo más intensivo. Las metas de tratamiento deberían entonces ser enfocadas a la etiología y localización de las lesiones. Por otro lado, un análisis post-Hoc del estudio INTERACT-2, demostró que la variabilidad de cifras tensionales, tanto en la fase hiperaguda (primeras 24hrs), como aguda (2-7 días) constituye un factor de mal

pronóstico en la funcionalidad (*Manning et al. 2014*). De manera que lo importante no es la rapidez en el descenso, sino el control sostenido de las cifras tensionales (*Manning et al. 2014*).

### ***Trombolisis***

En la actualidad, el único tratamiento aprobado en la fase aguda del EVC es la atepresa (*Jauch et al. 2013*). En el estudio multicéntrico IMSS III, se demostró que por cada 30 minutos de disminución en el inicio de trombolisis mejora hasta un 20% la funcionalidad, así como que no existe diferencia entre aquellos pacientes tratados con manejo endovascular posterior a la trombolisis en comparación con la trombolisis como único tratamiento (*Broderick et al. 2013*).

La realización de trombolisis después de 6 hrs de ocurrido el infarto, incrementa el riesgo de hemorragia en los primeros siete días. El riesgo de sangrado aumenta en aquellos pacientes que tienen profilaxis con ASA o antiagregantes plaquetarios (1/3 de los pacientes consume estos medicamentos), sin embargo esto no se relación al pronóstico. Un metanálisis de 15 estudios (*Anderson et al. 2013*), demostró incremento de dicho riesgo al recibir antiplaquetarios antes de trombolisis (odds ratio [OR] 2·08, 95% CI 1·46–2·97). A pesar de ello, un análisis de Grotta y cols, demostró que aquellos pacientes con uso de ASA previo a la trombolisis, tenían mejor pronóstico para la vida y la función (OR 2·0, 95% CI 1·0–4·3). Lo anterior posiblemente a que la ASA previene la reestenosis temprana (*Anderson et al. 2013; Diener et al. 2013*).

El estudio IST-3 (Stroke trial) demuestra los beneficios a moderado plazo de la trombolisis con atepresa (*Anderson et al. 2013*). Dicho estudio, que incluyó una muestra de 2348 pacientes, concluyó una reducción de las secuelas neurológicas y mortalidad a los 6 meses

([OR] 1·28, 95% CI 1·03–1·57; p=0·024). Se observó además que no existe interacción entre antiplaquetarios 48hrs previa administración de ateplesa. El estudio VISTA (Virtual International Stroke Trials Archive) arrojó resultados similares, sin hallar dicha interacción (*Mishra et al. 2010*).

En VISTA, se encontró que la incidencia de sangrados ocurría en aquellos pacientes que habían recibido ASA + Clopidogrel antes de la ateplesa (OR of 9·29 (95% CI 3·28–26·32), no así con ASA + Dipyridamol (*Mishra et al. 2010*).

A pesar de la trombolisis, más de 1/3 de los pacientes presentan reestenosis temprana. En el estudio CLEAR (Combined Approach to Lysis Utilizing Eptifibatide and rt-PA in Acute Ischemic Stroke), se comparó un grupo experimental con administración de ateplesa + Eptifibatide sin encontrar diferencias en funcionalidad y mortalidad en comparación con el grupo control con ateplesa (*Anderson et al. 2013; Diener et al 2013*).

Una de las contraindicaciones para la trombolisis es el uso de antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, se ha observado que el INR de 1.7 o menos es seguro en estos pacientes (*Anderson et al. 2013; Diener et al 2013*). Estudios sugieren que los nuevos anticoagulantes (Dabigatrán, rivaroxaban y apixaban) tienen menor asociación a la hemorragia intracraneal, por lo que se ha considerado su uso como una contraindicación relativa. A pesar de ello, no se recomienda la trombolisis cuando se desconoce la última dosis de administración, ya que la reversión de estos anticoagulantes aún no está claramente establecida (*Anderson et al. 2013; Diener et al 2013*).

### ***Trombectomía***

En los trombos mayores a 8 mm, la recanalización con ateplesa es poco probable, por lo que en estos pacientes se debería considerar la trombectomía como primera opción (*Diener, et*

*al 2013*). En un estudio con 294 pacientes, se observó hemorragia intracraneal en 4.8% de los casos con trombolisis intrarterial, lo anterior relacionado a escasas ramas colaterales, altas dosis de uroquinasa, presión diastólica elevada y escasa recanalización (*Diener, et al 2013*). Por otro lado, el estudio MERCI (Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke) mostró 9.8% de sangrado con recanalización del 70% (*Smith et al. 2005*). Otro estudio con 714 pacientes mostró sangrado en 0.9% de los infartos con origen en la circulación vertebrobasilar y 5.5% en arterias carótidas. En estos casos no se encontró asociación del sangrado con anticoagulantes (*Diener, et al 2013*).

### *Neuroprotectores*

Entre las estrategias de limitación en las lesiones, se ha implicado la albúmina como neuroprotector (*Ginsberg et al. 2013*); se cree que esto es en base a la posible reducción del edema cerebral, incremento de perfusión en la zona de penumbra y mejora de las funciones cognitivas. En el 2006 se realizó el estudio ALIAS (Albumin in Acute Stroke) con uso de albúmina al 25% en comparación con solución salina. Se encontró mayor mortalidad en el grupo con albúmina durante los primeros 30 días al evento, principalmente en mayores de 83 años (*Ginsberg et al. 2013*).

Una segunda parte de este estudio, consistió en su realización multicéntrica, incluyendo pacientes de Estados Unidos, Canadá, Finlandia e Israel, con edades de 18 a 83 años y el diagnóstico EVC isquémico agudo. Se administró albúmina durante los 90 minutos de iniciar atepresa. En los pacientes tratados con albúmina se encontró edema agudo pulmonar con mayor frecuencia, así como tendencia a la hemorragia intracerebral. No se encontró una diferencia en la funcionalidad con el score de Rankin modificado entre ambos tratamientos, por lo que no ha sido posible atribuirle a la albúmina un papel neuroprotección (*Ginsberg et*

*al. 2013*). Diversos estudios han demostrado que los agonistas de los receptores activados de la proliferación de peroxisomas (PPAR) disminuyen la astrogliosis y la activación de la microglia, así como la pérdida de mielina y el dolor en las enfermedades desmielinizantes (*Bernardo et Minghetti 2008*). Las PPAR generalmente se encuentran en células del sistema inmune. Los ácidos grasos insaturados, al igual que algunos metabolitos del ácido araquidónico se unen fuertemente a los receptores de PPAR, mientras que los saturados tienen pocos receptores. Los agonistas de la PPAR inhiben la hiperpolarización mitocondrial de los astrocitos, evitando con ello el daño neuronal y favorece la recaptura de glutamato. Por lo anterior se han considerado como posibles neuroprotectores, sin embargo, no se ha demostrado su papel en el humano (*Bernardo et Minghetti 2008*).

Recientemente se publicó un estudio sobre el uso de desrazozano (como inhibidor de formación de radicales libres), en el que se demostró que éste mejoró la supervivencia en ratones con EVC isquémico inducido, sin ser posible demostrar beneficio a largo plazo en las secuelas cognitivas. Al igual que con otros neuroprotectores, se desconoce su utilidad en humanos (*Méndez Cuesta, 2017*).

## **PREVENCIÓN SECUNDARIA**

### ***Endarterectomía***

Cerca del 20% de los infartos cerebrales son originados por estenosis carotídea (*Lovrencic-Huzjan et al. 2012*). En presencia de ésta, los factores de riesgo son la hipertensión, enfermedad coronaria, placas inestables, ausencia de flujo colateral, EVC previo y microembolismo demostrado en ultrasonido doppler transcraneal. Este último tiene un valor

predictivo positivo de 36% y negativo del 86%; sin embargo, la prueba estándar es aún la angiografía diagnóstica/terapéutica (*Lovrencic-Huzjan et al. 2012*).

La inestabilidad de la placa se caracteriza por una delgada capa de fibrina, con núcleo lipídico, disminución de músculo liso y elevada densidad de macrófagos. La ulceración de la placa expone su centro, lo que desencadena una cascada trombótica. El riesgo aumenta con la estenosis carotídea sintomática (HR 1.18 por cada 10% de incremento en la estenosis con síntomas; 95% IC 1.10–1.25) (*Lovrencic-Huzjan et al. 2012*).

La endarterectomía ha demostrado disminuir la recurrencia del EVC (*Lovrencic-Huzjan et al. 2012*). El procedimiento consiste en remover la placa de la arteria carótida mediante diversas técnicas. En aquellos con riesgo quirúrgico alto, se ha implementado la colocación de stents.

El estudio ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) en estenosis asintomática del 60%, determinó que el riesgo de EVC a cinco años fue de 5.1% en los pacientes con endarterectomía, comparado con 11% en aquellos con tratamiento farmacológico (*Lovrencic-Huzjan et al. 2012*). Sin embargo, en la estenosis asintomática se han encontrado más riesgos que el beneficio obtenido. Dichos riesgos incluyen trombosis perioperatoria y muerte (*Lovrencic-Huzjan et al. 2012*).

Los estudios ECST and NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), demostraron que en pacientes con estenosis >del 50%, el NNT (Number to Treat) de endarterectomía para reducir un EVC ipsilateral a cinco años es de 9 en hombres, 36 en mujeres y 5 en mayores de 75 años (*Eliasziw et al. 1994*).

Se calcula que del 5-10% de los pacientes con ICTUS por estenosis carotídea y EVC lacunar tienen estenosis en la unión proximal de la arteria carótida intracraneal (*Lovrencic-Huzjan et al. 2012*). En 2006 se revisaron 600 casos de angioplastia por estenosis

vertebrobasilar, con una disminución de la recurrencia anual de 0.6%, y riesgo de reestenosis del 25%. (*Hugh et al. 2014*). Anteriormente se consideraba que el bypass en esta zona mejoraba la circulación de la arteria cerebral media, sin embargo, no se redujo la recurrencia de EVC (*Lovrencic-Huzjan et al. 2012*).

### ***Antiplaquetarios***

El ácido acetilsalicílico (ASA) disminuye el riesgo del primer evento cerebrovascular de 22 a 25% y la recurrencia hasta en 13% (*Davis et al. 2012; Algra et al. 1996*). En prevención secundaria se ha considerado también el clopidogrel como monoterapia o terapia dual combinada ASA. Sin embargo, en la mayoría de los estudios permanece controversial la terapia combinada.

En el estudio OX-VASC, se analizaron 952 pacientes, de los cuales 522 tenían ICTUS y 430 EVC lacunar previo inicio del estudio. Durante las primeras 48hrs se administró ASA o clopidogrel, ambos con dosis de carga de 300mg si no tenían tratamiento antiplaquetario; se continuó con 75mg diarios de cada fármaco. Se identificaron los pacientes con alto riesgo ( $ABCD_2 >4$  puntos) y se trataron con clopidogrel 75mg + ASA 75mg cada 24 hrs. El esquema doble se administró durante 30 días y posterior a ello se continuó con ASA 75mg cada 24hrs + dipiridamol 200mg cada 12hrs. Se observó que en el grupo con doble esquema antiplaquetario, cuatro pacientes presentaron ICTUS y ningún paciente EVC en los 30 días posterior a la suspensión de clopidogrel. No se observó efecto de rebote sobre los riesgos al suspender el clopidogrel (*Geraghty et al. 2010*).

El estudio PRoFESS comparó la eficacia de la terapia dual con ASA (25mg) + Dipiridamol (200mg cada 12hrs) en comparación con Clopidogrel (75mg) como monoterapia en la recurrencia del EVC. Se incluyó un total de 20, 332 pacientes con seguimiento durante 2.5

años. Se encontró que 916 pacientes presentaron recurrencia, la cual resultó menor en el grupo con clopidogrel (8.8%), en comparación con la terapia dual (9%). Sin embargo esta diferencia no fue significativa (HR 0.99; IC 95% 0.92-1.07). Por el contrario, se presentaron más casos de EVC hemorrágico en la terapia dual (HR, 1.15; IC 95%, 1.00- 1.32). Se concluyó entonces que tanto el clopidogrel como monoterapia, y el manejo dual con ASA + dipiridamol tenía una eficacia similar en la prevención secundaria del EVC (*Sacco et al. 2008*).

El estudio SPS3, utilizó un régimen de ASA 325mg + Clopidogrel 75mg diarios, en comparación con el grupo tratado con 75mg de clopidogrel diarios y un grupo más con placebo. El objetivo primario era la recurrencia de EVC isquémico, así como EVC hemorrágico nuevo. Se encontró que el manejo doble antiplaquetario no disminuía de manera significativa la recurrencia de EVC y por otro lado, se duplicaba el riesgo de sangrado intracraneal en estos pacientes. Sin embargo se considera que la terapia dual pudiera tener un beneficio en los EVC lacunares o pequeños (*Benavente et al. 2012*). Actualmente, las guías NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) recomiendan la monoterapia con clopidogrel por mayor tolerancia a dosis de 75mg cada 24hrs y en caso de no haber tolerancia, ASA 75mg como monoterapia o en combinación con dipiridamol 200mmg cada 12hrs. No se recomienda la combinación de ASA y clopidogrel por el riesgo de sangrado (*Rudd et al. 2012*).

### ***Estatinas***

Las estatinas han demostrado tener un efecto pleiotrópico. Dichos efectos incluyen la inhibición de la angiogénesis, regulación del flujo cerebral, neurogénesis, sinpatogénesis, y modulación de la coagulación y sistema inmune (*Biffi. A et al. 2011*). El estudio Júpiter

(*Ridker et al. 2008*), incluyó 17,802 pacientes sanos, pero con LDL de 130mg/dL y proteína C reactiva (PCR) mayor a 2mg/dL. Se aleatorizó a los pacientes para recibir rosuvastatina 20mg diarios o placebo. Se encontró que una reducción de 50% del LDL y de 37% de PCR con 20 mg de rosuvastatina, podría disminuir hasta en 48% el riesgo de EVC. Lo anterior traducía un NNT de 34 para cualquier evento vascular (IAM, Angina, muerte) a 5 años, y de 125 para evitar un EVC a 5 años. Es decir, en adultos sin dislipidemia pero con PCR elevada, el manejo con estatinas podría disminuir el riesgo de IAM y EVC (*Ridker et al. 2008*). Recientemente, en algunos metanálisis se ha observado una reducción mayor del riesgo en aquellos pacientes que reciben estatinas antes del primer EVC, en comparación con aquellos que inician estatinas como prevención secundaria (*Biffi. A et al. 2011*).

En el Hospital de Massachusetts se realizaron dos estudios para comparar la efectividad de las estatinas en prevención primaria y secundaria. De manera inicial, se compararon dos grupos donde 126 pacientes eran usuarios de estatinas y 893 pacientes a quienes se prescribieron estatinas posterior al evento cerebrovascular. Se observó que las estatinas no mejoraron la funcionalidad a los 90 días del EVC. La segunda parte del estudio comprendió un metanálisis que incluía a 2,013 pacientes usuarios de estatinas y 9,687 no usuarios. Se encontró una mejor funcionalidad en aquellos que consumían estatinas previo al infarto cerebral, en comparación con aquellos a quienes se les prescribió como prevención secundaria (OR= 2.11, 95% CI 1.32-3.39, p=0.002, I<sup>2</sup>= 0.17). Lo anterior supone un importante factor protector en aquellos pacientes de alto riesgo para evento cerebrovascular isquémico (*Biffi. et al. 2011*).

## **Prevención Secundaria en pacientes con Diabetes Mellitus**

En el estudio ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group) se pretendía comparar un manejo hipoglucemiante intensivo (meta de HbA1c <6%) con un grupo de manejo estándar (HbA1c de 7 a 7.9%). El estudio se suspendió a los 3.5 años por el incremento de la mortalidad en el grupo con tratamiento intensivo. En el caso de los eventos cerebrovasculares, no se observó una diferencia significativa entre ambos grupos (HR 1.06, 95 CI 0.75-1.50, p= 0.72) (*Gerstein et al. 2008*).

En otros estudios observacionales, se ha encontrado que la disminución de la glucemia limita el riesgo de EVC, sin requerir de un manejo intensivo. Por otro lado, a pesar de que en el estudio GRASP (Glucose Regulation in Acute Stroke Patients Trial: A Randomized Pilot Trial) se observó un incremento de EVC por hipoglucemia, no ha sido posible establecer una asociación (*Hewitt et al. 2012, Johnston et al. 2008*).

## **ESTUDIOS REALIZADOS EN MÉXICO**

En nuestro país, se han realizado diversas guías para el diagnóstico y manejo de la enfermedad cerebrovascular (*Rivera-Nava et al. 2012*). A pesar de ello, son pocos los estudios realizados. En el 2011, se llevó a cabo un estudio en 14 estados (*Cantú et al. 2011*) con el fin de establecer las causas, factores de riesgo y pronóstico de la enfermedad cerebrovascular en México. De los pacientes con EVC isquémico, 14.7% fue por aterosclerosis, 24.7% cardioembólico, 19.4% lacunar, otras causas 4.6%, mientras que en 36.5% de los casos no se identificó una causa aparente (*Cantú et al. 2011*).

Hasta la actualidad en nuestro país, no existen estudios sobre la etiología del EVC isquémico en los pacientes jóvenes, lo cual permitiría establecer el manejo en la prevención primaria y secundaria.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

**¿Cuál es la etiología del EVC más predominante en los pacientes jóvenes?**

**¿Tiene el EVC en jóvenes la misma etiología que en la población general?**

## **JUSTIFICACIÓN**

El incremento de incidencia de la enfermedad cerebrovascular, se ha visto asociada recientemente al estilo de vida sedentario y el aumento de la población hipertensa. La hipertensión se ha convertido por lo tanto, en el principal factor de riesgo, seguida de la diabetes mellitus y dislipidemia.

De acuerdo a los sistemas de clasificación del infarto cerebral, es necesario la realización de diversos estudios, tales como Tomografía de cráneo o Resonancia Magnética, ecocardiograma, ultrasonido doppler carotídeo, electrocardiograma y en ocasiones otros estudios complementarios.

A pesar de contar con las herramientas diagnósticas, en nuestro país no existen estudios que incluyan los sistemas de clasificación etiológica del infarto cerebral en los pacientes jóvenes.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Como objetivo primario, se pretende clasificar la etiología del EVC en los pacientes menores de 55 años del Hospital General del Estado de Sonora y determinar cuál es el subtipo presentado con mayor frecuencia.

### **Objetivos particulares**

Como objetivos particulares de este estudio, se determinarán las comorbilidades asociadas, mortalidad, complicaciones más frecuentes durante la hospitalización, así como la relación entre el tiempo de evolución al ingreso, complicaciones y mortalidad, la cantidad de pacientes con diagnóstico de EVC a su ingreso y la cantidad de pacientes que desconocen dicho diagnóstico y debutan con EVC isquémico.

## **HIPÓTESIS**

Se espera encontrar que la causa más frecuente de EVC isquémico en la población joven, corresponde al grupo de causas no usuales en la clasificación de TOAST, la cual representa al 5% de la etiología.

## **ALCANCE O IMPACTO**

El estudio tiene impacto en la prevención primaria y secundaria del ataque cerebrovascular en la población joven, ya que, al conocer la etiología predominante, es factible establecer estrategias de salud en nuestro medio.

## **MÉTODOS Y TÉCNICAS**

### **DESCRIPCIÓN GENERAL Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, censal, abierto, que abarca los casos de EVC isquémico presentados durante el período 2009-2014 en el Hospital General del Estado de Sonora.

### **GRUPO DE ESTUDIO Y UNIVERSO DE TRABAJO**

La población en estudio corresponde a expedientes con diagnóstico de EVC isquémico en el período 2009 a Junio 2014 en el Hospital General del Estado de Sonora.

### **TAMAÑO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIAR.**

Se realizó muestreo por conveniencia, de manera que el tamaño de la población estudiada corresponde al total de expedientes con diagnóstico de EVC isquémico en el período 2009 a Junio 2014, con edad menor o igual a 55 años.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron pacientes con edad menor o igual a 55 años de edad y diagnóstico de EVC isquémico en el período 2009 a 2014, que cumplieran con estudios de gabinete radiológicos y laboratoriales para ser incluidos en una clasificación etiológica de EVC.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se excluyeron aquellos pacientes con tumoración cerebral, insuficiencia renal, evento cerebrovascular hemorrágico e Isquemia cerebral transitoria, así como aquellos que ya

tuvieran un EVC isquémico previo al año 2009, información confusa o ausencia del expediente físico o electrónico.

## **METODOLOGÍA**

Se utilizó el sistema electrónico ASSIST para la captura de expedientes registrados con el diagnóstico de EVC isquémico en el período 2009 a Junio de 2014.

### **Cédula de recolección de datos.**

Se incluyeron las siguientes variables: tiempo de evolución del EVC al ingreso de los pacientes, edad, género, muerte y causas de muerte en la hospitalización, complicaciones, requerimiento de asistencia ventilatoria, días de hospitalización. Se estudiaron también los hallazgos en tomografía y resonancia magnética de cráneo, electrocardiográficos, ecocardiográficos, en ultrasonido carotídeo y otros estudios solicitados. Se documentó la etiología del EVC en cada uno de los casos, así como antecedentes de tabaquismo, etilismo y toxicomanías (anexos, tabla 1). Se determinó la escala de Rankin modificada (anexos, tabla 2) de funcionalidad al egreso de los pacientes, para su correlación con el tiempo de evolución del EVC que tenían los pacientes a su ingreso.

### **Análisis estadístico**

Se utilizó el programa Excel para la recopilación de datos y organización estadística. Se analizaron las medidas de tendencia central y de dispersión. Se aplicó Chi-cuadrada y prueba de Fisher para establecer relación entre el tiempo de evolución-complicaciones, tiempo de evolución-estado de incapacidad, tiempo de evolución-mortalidad, género-mortalidad y estancia intrahospitalaria-complicaciones. Se tomó como IC el 95%, con  $p=0.05$  y  $X^2= 3.84$ .

## **RECURSOS**

**Humanos:** Personal del departamento de informática y estadística, un asesor médico y un asesor metodológico.

**Financieros:** Se requirió de mínimos recursos financieros, los cuales estuvieron bajo la responsabilidad del médico residente.

**Materiales:** Expediente, equipo de cómputo y de oficina.

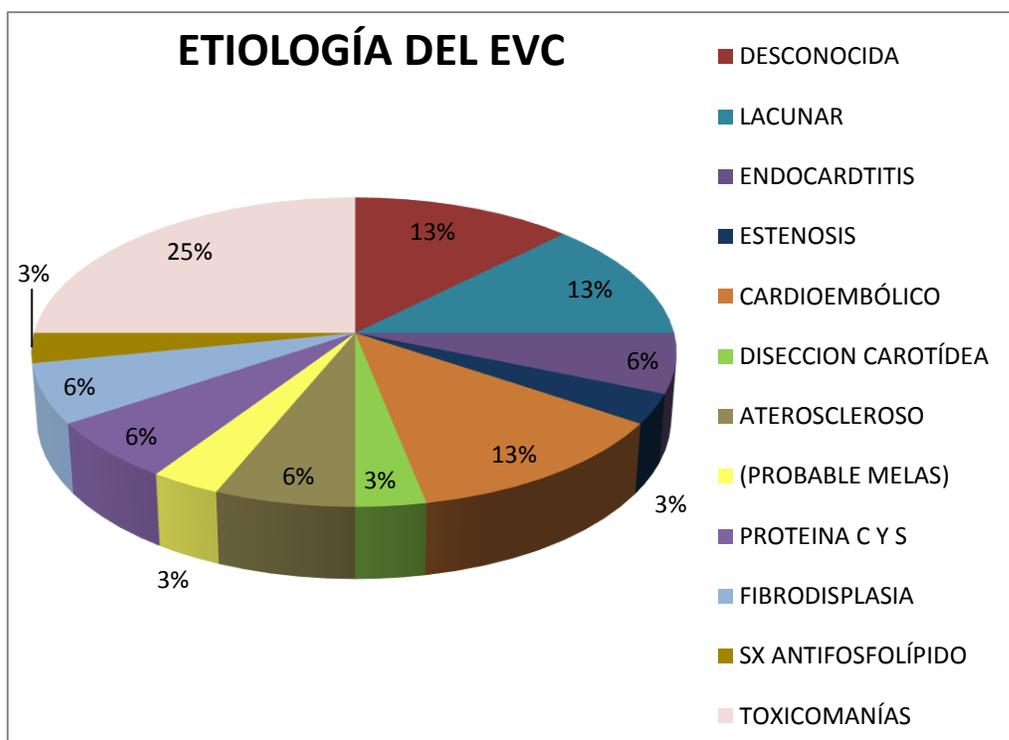
## **ASPECTOS ÉTICOS**

Debido a que este es un estudio retrospectivo, corresponde únicamente a la revisión de expedientes, teniendo como limitación la ausencia de un consentimiento informado de los pacientes. Sin embargo, la identidad de los pacientes incluidos se encuentra respetada, y en los resultados del estudio no se divulgará información que comprometa dicha identidad.

## **RESULTADOS Y ANÁLISIS**

Se identificaron 186 expedientes registrados con el diagnóstico de EVC isquémico en el período 2009-Junio 2014. Se excluyeron 159 expedientes: 58 por ausencia de estudios básicos para la clasificación (Electrocardiograma, ultrasonido carotídeo, ecocardiograma), 37 casos por TAC de cráneo normal (lo que los clasificó como ICTUS y no EVC), 22 expedientes por EVC hemorrágico, 5 por tumor cerebral, 5 insuficiencia renal, 2 cáncer, 4 con EVC isquémico o hemorrágico previo, 3 con información confusa, y 5 expedientes no encontrados, además de 18 casos que simulaban EVC (3 traumatismo craneoencefálico, 1 meningitis, 1 encefalitis, 2 absceso cerebral, 2 intoxicación por drogas, 2 síndrome vertiginoso, 3 sepsis, 1 parálisis facial, 1 aneurisma cerebral, 1 esclerosis múltiple, 1

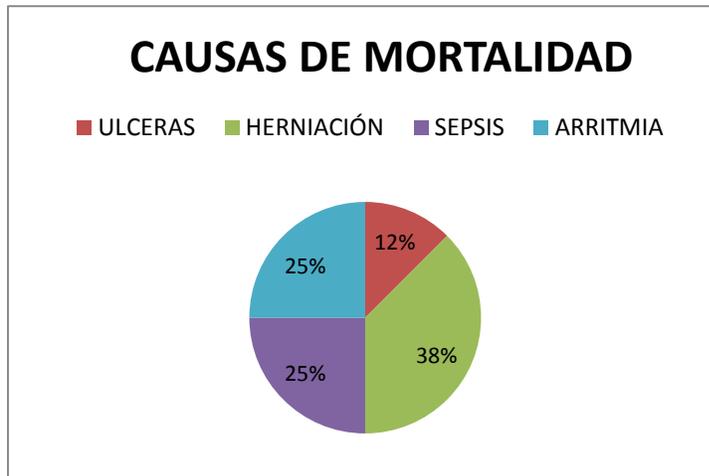
síndrome de Ramsay-Hunt). De los diagnósticos que simulaban EVC isquémico, los de mayor frecuencia fueron sepsis (16%) y TCE (16%).



Finalmente, se incluyeron 28 expedientes con diagnóstico de EVC isquémico y estudios básicos que permitieran clasificar la etiología de dichos eventos. Se encontró que el 25% (8 Pacientes) de los EVC correspondió a toxicomanías, siendo la mayoría de las causas identificadas. Le siguen los infartos lacunares (13%), cardioembolismo (13%) y etiología criptogénica o aparentemente desconocidas en 4 pacientes (13%). Cabe mencionar que de los casos de cardioembolismo (4 pacientes), el 50% de estos se debió a endocarditis bacteriana, con una mortalidad del 100%.

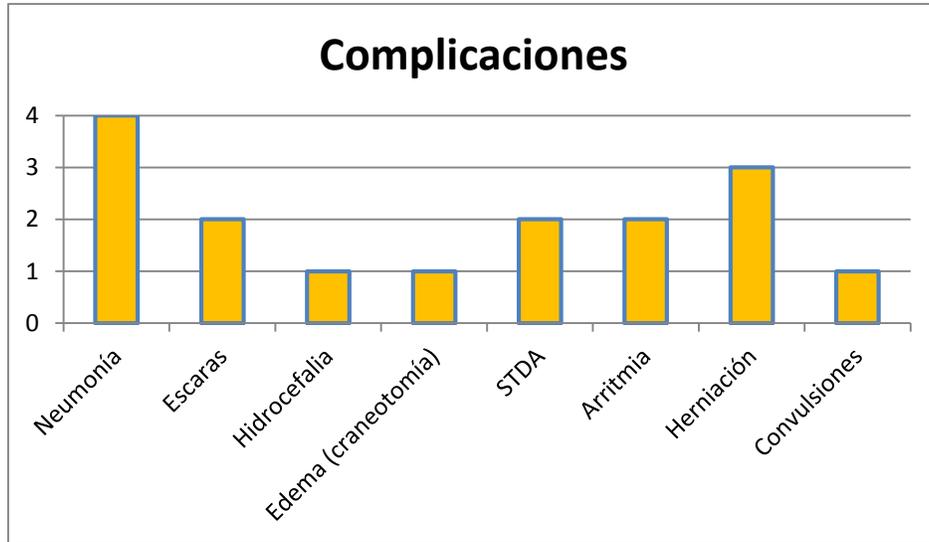
De los 28 pacientes estudiados, 15 fueron hombres (54%) y 13 mujeres (46%). La edad promedio fue de 41.9 años, con desviación estándar  $\pm 9.27$ , mediana de 44.5 y moda de 50 años. La edad mínima fue de 21 años y máxima de 54 años.

La mortalidad durante la hospitalización fue del 21%. Se realizó Chi-cuadrada para establecer una diferencia de mortalidad en ambos géneros, obteniendo  $X^2= 1.87$  y  $P=0.29$ , lo cual confirma no existe diferencia en la mortalidad entre hombres y mujeres. La principal causa de mortalidad fue herniación, en 3 casos (38%):



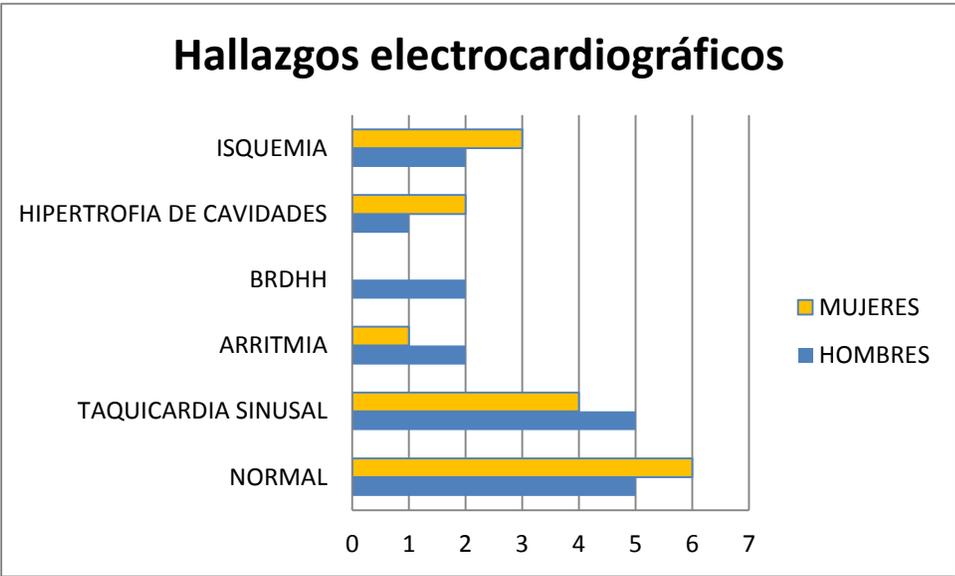
Se realizó Chi-cuadrada para establecer relación entre el tiempo de evolución del EVC al ingreso y la mortalidad, con resultado  $X^2= 28.105$  Y  $p=0.06$ , lo que implica una posible relación entre la mortalidad y el tiempo transcurrido para acudir a la atención médica. Cabe mencionar que lo anterior es independiente a la trombolisis, ya que esta solamente se llevó a cabo en uno de los pacientes y fue en medio privado, previo a su ingreso a este hospital. La estancia hospitalaria promedio fue de 15.13 días, con una desviación estándar de  $\pm 22.11$ . La moda fue de 7 días, la mediana fue de 8. El rango fue de 89, correspondiente al mínimo de 1 día de hospitalización y máximo de 90 días.

Entre las complicaciones la más frecuente fue neumonía, en 25%, seguido de arritmias (13%) y sangrado de tubo digestivo alto (13%).

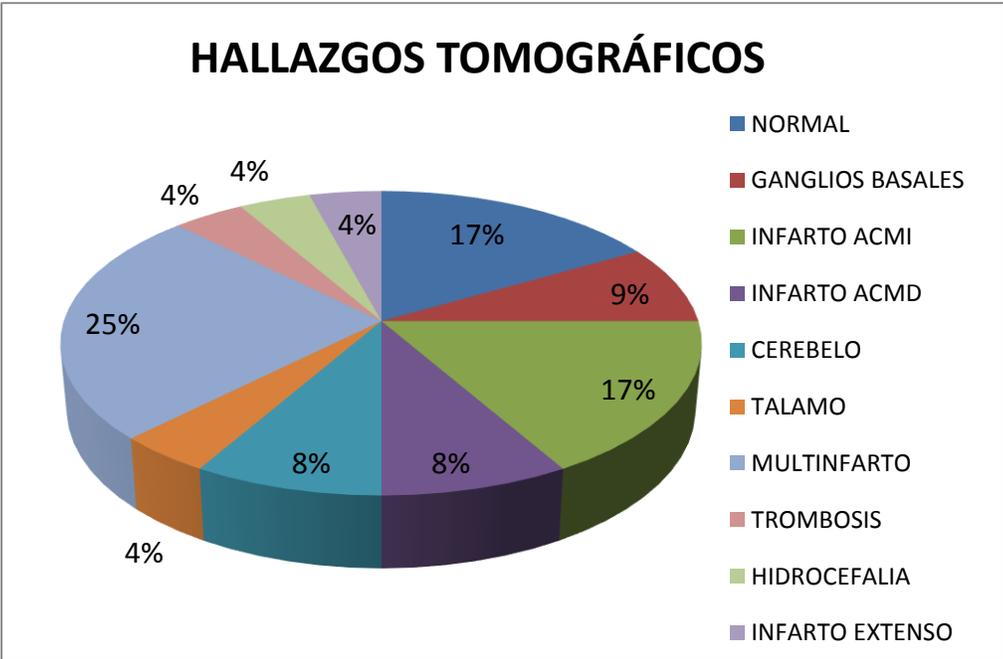


Se encontró que las complicaciones mencionadas se asocian a una estancia hospitalaria mayor a 7 días, con una  $X^2=5.85$ , sin embargo una  $p=0.19$ . Como parte de las complicaciones presentadas, se requirió de asistencia mecánica ventilatoria en 6 pacientes (21%).

En los hallazgos electrocardiográficos, 11 pacientes (34%) tuvieron electrocardiograma normal, mientras que 9 pacientes (27%) tuvieron taquicardia sinusal y 5 (15%) isquemia. Con una frecuencia de isquemia ligeramente mayor en el sexo femenino, sin embargo sin ser estadísticamente significativa ( $p=0.47$ ). Igualmente en el caso de arritmias, que predominaron en hombres, sin embargo con  $p=0.47$ .

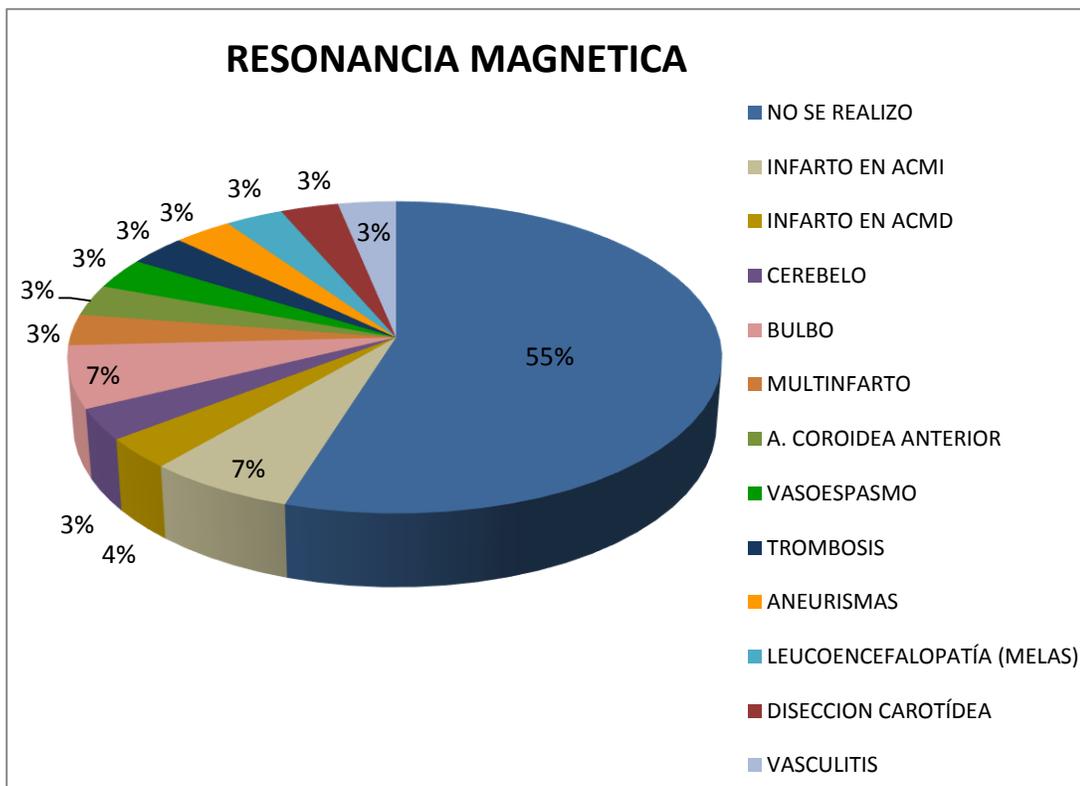


Se realizó tomografía simple de cráneo en todos los pacientes, mientras que en algunos casos se corroboró con resonancia magnética. De los hallazgos tomográficos, se encontró que el 25% (6 pacientes) tuvieron enfermedad multinfarto, seguidos de tomografía normal en 17% de los casos. (4 pacientes), al igual que la lesión en la arteria cerebral media izquierda (17%).

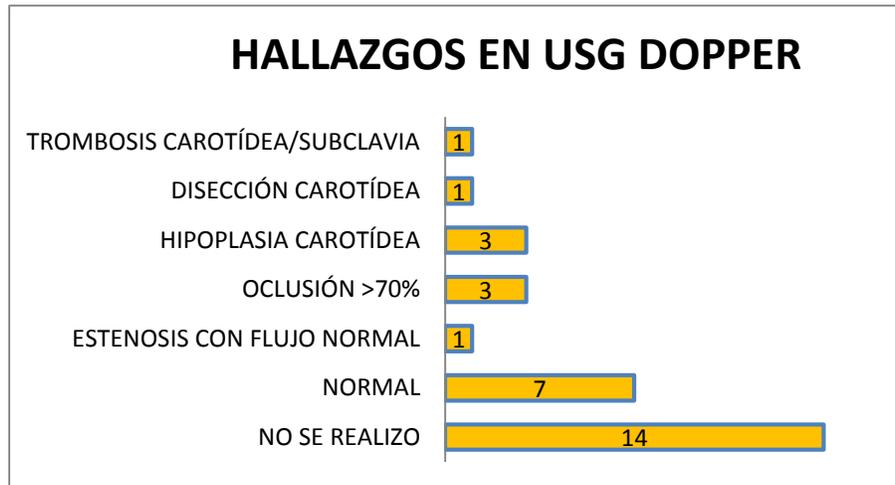


Como parte del protocolo de estudio en paciente joven, se realizó resonancia magnética, en 11 pacientes, en quienes la afección más frecuente fue en bulbo (2 pacientes) y arteria cerebral media izquierda (2 pacientes), seguidos de lesión en la arteria cerebral media derecha, enfermedad multinfarto, trombosis, disección carotídea. Se encontró un caso compatible con encefalomiopatía por enfermedad mitocondrial autosómica dominante (MELAS), sin embargo no fue posible su corroboración con estudio genético (gen MT-TL1 del ADN mitocondrial).

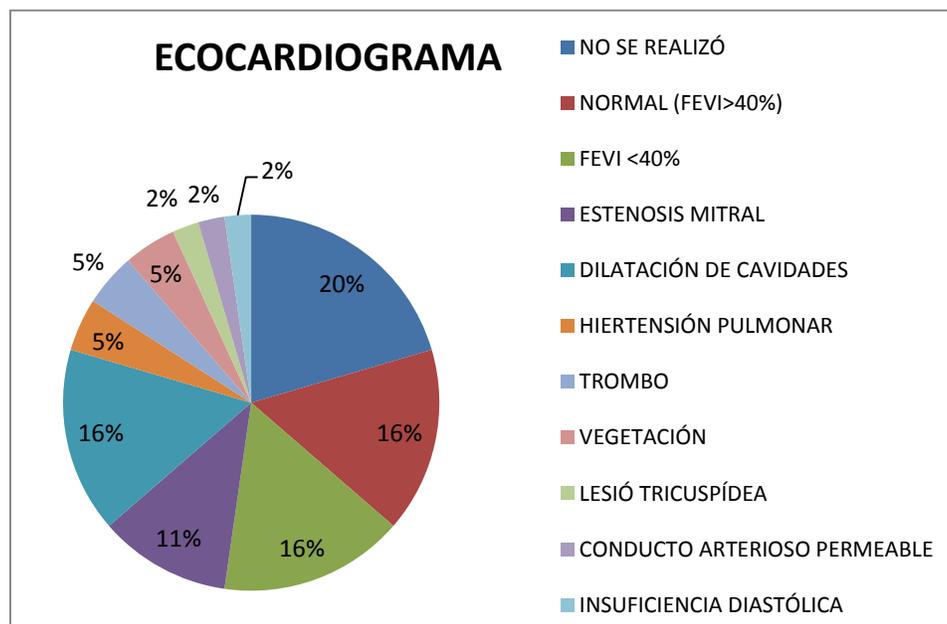
Se encontró que en 3 casos donde la tomografía resultó normal, se observaron lesiones en la resonancia magnética, de las cuales en 2 casos dichas lesiones se hallaban en cerebelo, mientras que en una tercera enfermedad mutinfarto.



En la mitad de los pacientes (14) se realizó ultrasonido doppler carotídeo, resultando normal en el 23% de los casos. Las alteraciones más frecuentes fueron estenosis >70% por placa ateromatosa (10% de los casos) e hipoplasia carotídea (10% de los pacientes).



En ecocardiograma, la alteración más frecuente fue la dilatación de cavidades (7 pacientes), al igual que fracción de eyección <40% (7 pacientes), seguido de estenosis mitral (5 pacientes), y como trombo en cavidades izquierdas (2 pacientes).



Entre los estudios complementarios se solicitaron con mayor frecuencia Anticuerpos antinucleares (ANA) por ELISA (8 pacientes), velocidad de sedimentación globular (6 pacientes), proteína c reactiva (6 pacientes), ANA por inmunofluorescencia (5 pacientes), proteína C y S (4 pacientes), anticardiolipinas y B2 microglobulina (3 pacientes), marcadores tumorales (3 pacientes), factor reumatoide (3 pacientes), homocisteína (1 paciente), así como estudios radiológicos (AngioTac de tórax en 1 paciente y Angiorresonancia de cráneo en 4 pacientes y ultrasonido de circulación vertebrobasilar en 3 pacientes). No fue posible la realización de estudio Holter, ya que no se cuenta con el equipo en la institución.

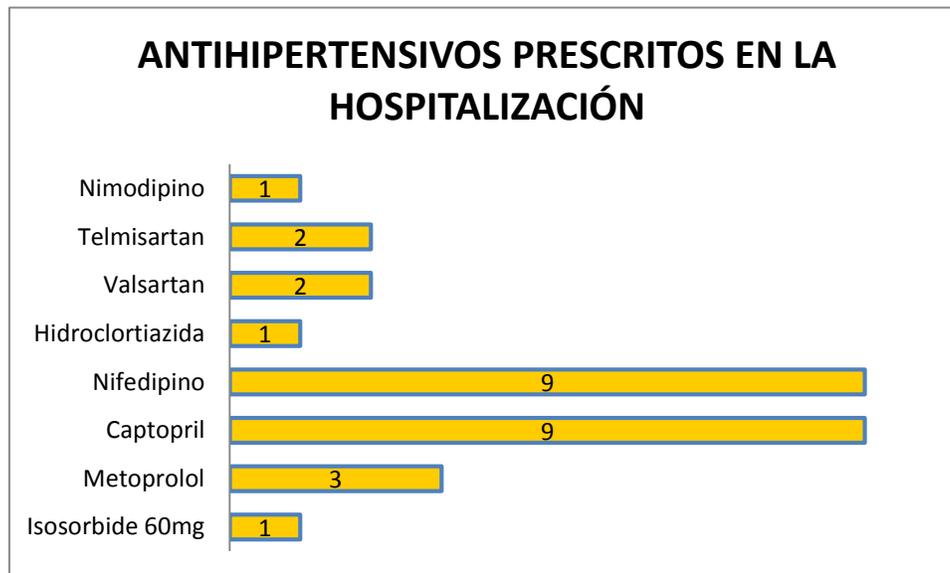
En los antecedentes, se encontró una prevalencia de 31% para toxicomanía. De estas, la más frecuentemente consumida fue la cocaína (6 pacientes), seguido de cristal (3 pacientes). El 46% de los pacientes consumían alcohol, y 39% tenían hábito tabáquico. Respecto a comorbilidades, el 28% de los pacientes eran conocidos como hipertensos a su ingreso, mientras que 71% de los pacientes tuvieron el diagnóstico reciente de hipertensión durante su estancia hospitalaria. En el caso de la diabetes mellitus, 17% tenía dicho diagnóstico a su ingreso, mientras que 3 pacientes más (10%) se diagnosticaron con diabetes durante su hospitalización. Se encontró además que el 10% de los pacientes tenía antecedente de fibrilación auricular, sin diagnosticarse nuevos casos. De los pacientes con dislipidemia el 17% tenía diagnóstico previo a su ingreso y se diagnosticaron 2 casos nuevos (7%) en la hospitalización.

En el caso de depresión posterior al evento, se presentaron dos casos, 1 de género masculino y 1 femenino. Ambos fueron referidos a consulta externa de psiquiatría al egreso.

Las Estatinas fueron administradas en el 79% de los casos posterior al Evento cerebrovascular; la más frecuentemente prescrita fue pravastatina (68%), seguida de simvastatina (22%) y atorvastatina (9%).



Entre los antihipertensivos más frecuentemente prescritos, se encontró nifedipino y captopril, ambos en 32% de los casos.



Respecto a la antiagregación plaquetaria, en 4 casos se administró terapia combinada con Ácido acetilsalicílico (ASA) + clopidogrel al egreso. Lo anterior porque dichos pacientes

contaban con antecedente de cardiopatía isquémica. En ninguno de los casos se presentó sangrado intracraneal o de tubo digestivo.

En relación a la recurrencia, sólo se presentó un caso, manifestado al quinto día de hospitalización y la etiología del evento correspondió a cardioembólica. El seguimiento a largo plazo no fue posible, ya que, al revisar los expedientes electrónicos, se encontró la ausencia de una gran cantidad de pacientes a la consulta externa, lo cual traduce un mal apego o la asistencia de dichos pacientes a centros de salud, perdiendo el acceso a los expedientes.

## **CONCLUSIONES**

La etiología más frecuente de EVC isquémico en pacientes jóvenes corresponde a causas no usuales, entre las que se encontraron las toxicomanías con mayor predominancia. Otras causas no usuales identificadas fueron la deficiencia de proteína C y S, hipoplasia carotídea y síndrome antifosfolípidos.

La principal causa de mortalidad fue herniación amigdalina, seguida de arritmias y sepsis. Se encontró que la mortalidad se encuentra ligada al tiempo de evolución del evento cerebrovascular al ingreso de los pacientes.

La principal complicación durante la estancia intrahospitalaria fue la neumonía, seguida de úlceras de presión y escaras, así como sangrado digestivo alto. Estas se encontraron asociadas al tiempo de hospitalización.

Los hallazgos más frecuentemente encontrados fueron: En electrocardiograma taquicardia sinusal, en tomografía de cráneo enfermedad multinfarto y en resonancia magnética lesión en ACMI. Se presentaron 3 casos con tomografía normal y lesión en resonancia magnética.

Existe aún una gran cantidad de población hipertensa que desconoce tener la enfermedad y que debuta con EVC isquémico, en quienes el control hipertensivo debería ser más estricto.

## DISCUSIÓN

Los eventos cerebrovasculares en jóvenes comprenden una entidad subestimada en la prevención primaria y secundaria. A diferencia de lo que muestra la literatura, en nuestro medio fue posible observar que la mayor parte de las causas identificadas de EVC isquémicos en jóvenes, corresponden a las no usuales (**Hart et al. 2014; Larrue et al. 2011**) entre las que se encontraron las toxicomanías con la mayor frecuencia. Cabe destacar que a pesar de que no en todos los pacientes se realizó ecocardiograma, en aquellos que se llevó a cabo se buscó intencionadamente la presencia de foramen oval permeable, sin presentarse; solamente se encontró un caso de cardiopatía congénita correspondiente al conducto arterioso persistente. Entre otras causas no usuales en los pacientes, se encontraron déficit de proteína C y S y fibrodisplasia vascular.

En tres de los casos se identificó hipoplasia carotídea como causante del EVC, sin embargo uno de estos pacientes cursaba además con estenosis mitral y un segundo con déficit de proteína C y S, lo que implica que es preciso realizar un protocolo de estudio completo para descartar otras causas concomitantes de EVC y realizar una adecuada prevención secundaria.

Es importante mencionar que a nivel internacional, como en nuestro medio, muchos de los casos de embolismo, tienen causas aún poco estudiadas, tales como el vasoespasmio o la oclusión in situ (**Hart et al. 2014**). Además, dicho embolismo no es solamente cardiaco, sino también puede originarse de placas ateromatosas en el cayado aórtico o bien, inclusive embolismo venoso paradójico.

En escasas ocasiones relacionamos el EVC con los antecedentes de trombosis venosa, por lo que sería adecuado realizar una búsqueda intencionada en el protocolo de estudio, que incluyera ultrasonido doppler venoso de extremidades.

La resonancia magnética es el estudio de elección para el diagnóstico, por su elevada sensibilidad ante la tomografía, la cual llega a ser de 100% con técnica de difusión (**Rudd et al. 2012; Engelter et al. 2008**). Cabe aclarar que no sólo resulta más útil en etapas tempranas, ya que en este estudio, se encontró una diferencia entre los hallazgos tomográficos y en resonancia magnética, que favorecen el uso de esta última. Lo anterior independientemente del tiempo de evolución del EVC al ingreso. De manera que en 3 casos en los que la tomografía resultó normal, se encontraron lesiones al realizar la resonancia magnética, dos casos (66%) presentes en cerebelo y en el tercer caso enfermedad multinfarto. A pesar de ello, la  $p=0.5$ , y el enfoque de este estudio no era determinar dichas diferencias, por lo que resulta conveniente realizar un estudio comparativo que incluya más casos no sólo agudos, sino eventos tardíos.

Un aspecto que llama la atención es la importante cantidad de pacientes que desconocían el diagnóstico de hipertensión y debutaron con EVC isquémico, lo que implica que las medidas tomadas no son suficientes para disminuir la cantidad de eventos cerebrovasculares.

Posiblemente dicha cifra se encuentra a la par, o incluso superior a los síndromes coronarios agudos, al igual que lo reportado en otros países (**Davis et al. 2012**).

Por último, cabe mencionar que a pesar de que no se llevó a cabo trombolisis (excepto en un paciente), la diferencia entre las horas de evolución del EVC y la mortalidad es considerable, esto posiblemente debido a la agregación de ASA y control hipertensivo.

## **RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS**

Con los resultados de este estudio, se recomienda extender el análisis en otras instituciones con la finalidad de comparar la etiología del EVC en jóvenes y valorar si es posible la extrapolación de estos resultados.

Es importante señalar que en ocasiones la etiología es multifactorial, por lo que al identificar la causa del EVC, no debe excluirse el estudio de otros factores identificados dentro de la clasificación, con la finalidad de evitar dichas recurrencias.

En caso de demostrarse que en nuestro medio la principal etiología es la ingesta de drogas, resulta conveniente establecer medidas de prevención estrictas en las adicciones, así como un seguimiento más estrecho para evitar recurrencias, ya que la incapacidad es significativa. Es posible que en estos pacientes existan más mecanismos fisiopatológicos además del vasoespasmo, mismos que resultarían de utilidad analizar.

Es importante también incrementar las medidas para detección oportuna de hipertensión arterial, ya que se observó que el 70% de los casos recién diagnosticados debutaron con EVC isquémico, lo cual implica que la cantidad de población vulnerable a estas patologías continúa siendo bastante elevada.

Por último, se recomienda establecer campañas para la identificación temprana del EVC, ya que se observó en este estudio que a pesar de no utilizarse trombolíticos y Trombectomía, la mortalidad se ve incrementada entre mayor sea el tiempo de evolución al ingreso, lo que implica que medidas como la administración de ASA y Estatinas de manera temprana, y sobre todo el control de la tensión arterial, disminuyen la mortalidad en estos pacientes. Es importante de igual forma intensificar las medidas de seguimiento a largo plazo en estos pacientes, estableciendo relación más estrecha con unidades y centros de salud a manera de prevención secundaria.

## **GLOSARIO Y ABREVIATURAS**

**ACMI:** Arteria cerebral media izquierda.

**ACMD:** Arteria cerebral media derecha.

**ASA:** Ácido acetilsalicílico

**EVC:** Evento cerebrovascular.

**STDA:** Sangrado de Tubo digestivo Alto.

**TOAST:** Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

## BIBLIOGRAFÍA

- 1). Adams H.P et al. 1993. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. Stroke journal of the American heart association; 24:35-41.
- 2). Adams H.P JR. 1995. Diagnóstico del accidente cerebrovascular Cardioembólico. Revista Argentina de Cardiología. 63 (5): 491-494.
- 3). Algra A, y van Gijn J. 1996. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 60:197–199.
- 4). Anderson et al. 2008. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. Lancet neurology; 7(5):391-9.
- 5). Anderson Craig 2013. Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral hemorrhage. New England Journal; 368:2355-65.
- 6). Bernardo A. et Minghetti L. 2008. Review Article Regulation of Glial Cell Functions by PPAR- $\gamma$  Natural and Synthetic Agonists. PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ )) journal; 864140, p.10.
- 7). Benavente O.R et al. 2012. Effects of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke. The SPS3 Investigators. New England Journal; 367:817-25.
- 8). Bhatt A. y Vishal J. 2011. Review Article the ABCD and ABCD2 Scores and the Risk of Stroke following a TIA: A Narrative Review. Neurology. 10.5402/2011/518621.
- 33). Broderick J.P. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. New England Journal; 368:893-903.
- 9). Biffi A. et al. 2011. Statin Treatment and Functional Outcome after Ischemic Stroke: Case-control and Meta-analysis. Stroke journal of the American heart association; 42(5): 1314–1319.
- 10). Cotter P.E et al. 2011. Increased Incidence of Interatrial Block in Younger Adults with Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. Cerebrovascular Disease Extra. 1:36–43
- 11). Cantú-Brito et al. 2011. Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMEVASC. Revista Mexicana de Neurociencia; 12(5): 224-234.
- 12). Dangayach et al. 2011. Paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke. Dovepress Therapeutics and Clinical Risk Management journal; 2011:7 33–37.
- 13). Davis S.M. y Donnan G.A. 2012. Secondary Prevention after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack; New England Journal Medicine; 366:1914-22.

- 14). Diener H. C. et al. 2013. Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment. *Lancet neurology*; 12: 677–88.
- 15). Eliasziw et al. 1994. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke journal of the American heart association*; 25:304-308
- 16). Elliot William 2004. Management of Hypertension in the Very Elderly Patient. *Hypertension journal of the American heart association* 44:800-804.
- 17). Engelter S.T. et al. 2008. The clinical significance of diffusion-weighted MR imaging in stroke and TIA patients. *Swiss medical weekly*; 138(49–50):729–740.
- 18). Geraghty et al. 2010. Low risk of rebound events after a short course of clopidogrel in acute TIA or minor stroke. *Neurology*; 74:1891–1896
- 19). Gerstein et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *New England Journal*; 358:2545-59.
- 20). Guía de práctica clínica de Secretaria de salud. 2012. Prevención secundaria, diagnóstico, tratamiento y vigilancia de la enfermedad cerebrovascular isquémica.
- 21). Ginsberg M.D. et al. 2014. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) part 2: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. *Lancet neurology*; 12: 1049–58.
- 22). Hackett M. L. et al. 2014. Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurology*; 13: 525–34.
- 23). Hanckey G.J. 2002. Reasonable Therapeutic Alternative to Aspirin for Preventing Recurrent Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) Trial: Is Warfarin Really a Non cardioembolic Ischemic Stroke? *Stroke journal of the American heart association*; 33:1723-1726.
- 24). Hansson L. et al. 1999. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Blood pressure Journal*; 8: 177±183.
- 25). Hewitt et al. 2012. Review Article Diabetes and Stroke Prevention: A Review. *Stroke Research and Treatment*; 10.1155/2012/673187.
- 26). Hart R.G. et al. 2014. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurology*; 13: 429–38.
- 27). James P.A et al 2013. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2013.284427
- 28). Jauch E. et al. 2013. Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke:

A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke journal of the American heart association*; 2013; 44: XXX-XXX.

29). Jickling et al. 2011. Profiles of lacunar and non-lacunar stroke. *Annals of neurology*; 70(3): 77–485.

30). Johnston S.C. et al. 2007. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 369: 283–92.

31). Kahle M. y Bix G.J. 2012. Review Article Successfully Climbing the “STAIRs”: Surmounting Failed Translation of Experimental Ischemic Stroke Treatments; *Stroke research and treatment*, vol. 2012, 10.1155/2012/374098, 8 pp.

32). Knauer C. et al. 2012. A biochemical marker panel in MRI-proven hyperacute ischemic stroke—a prospective study. *Biomed Central Neurology*; 12:14.

33). King et al. 1999. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British Journal of clinical pharmacology*; 48(5): 643–648.

34). Larrue M. et al. 2011. Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults. *Neurology*. 76:1983–1988.

35). Lovrencic-Huzjan et al. 2012. Review Article Recommendations for Management of Patients with Carotid Stenosis. *Stroke Research and Treatment Volume 2012*, 264752, p.2

36). McArthur K.S et al. 2011. Diagnosis and management of transient ischaemic attack and ischaemic stroke in the acute phase. *British Medical Journal*; 342:d1938.

37). Manning L. et al. 2014. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet neurology*. 13: 364–73

38). Markus H. et al. 2013. Posterior circulation ischaemic stroke and transient ischaemic attack: diagnosis, investigation, and secondary prevention. *Lancet* 12: 989–98.

39). Méndez Cuesta 2017. Efecto del dexrazoxano en las alteraciones del aprendizaje y la memoria inducidas por la isquemia cerebral aguda y su posible participación en el proceso neurogénico. Proyecto de Tesis, UNAM, Biomedicina.

40). Mishra N.K et al. 2010. Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke journal of the American heart association*; 41(11):2612-7

41). Ridker PM. Et al. 2008. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C - reactive protein. *New England Journal*; 359:2195-207.

- 42). Rivera-Nava et al. 2012. Guía de práctica clínica Enfermedad vascular cerebral isquémica. Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguro Social; 50 (3): 335-346.
- 43). Rudd et al. 2012. National Clinical Guideline for stroke. Royal College of physicians. Intercollegiate Stroke Working Party. Fourth edition. London 2012.
- 44). Sacco R.L. et al. 2008. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. New England Journal; 359:1238-51
- 45). Sanossian N y Ovbiagele B. 2009. Prevention and management of stroke in very elderly patients. Lancet neurology; 8: 1031–41.
- 46). Smith W.S et al. 2005. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. Stroke journal of the American heart association; 36(7):1432-8
- 47). Sun X. et al. 2013. The -7351C/T Polymorphism in the TPA Gene and Ischemic Stroke Risk: A Meta-Analysis. PLOS ONE; 8(1): e53558.
- 48). Xu J. et al. 2012. TOAST subtypes: its influence upon doctors' decisions of antihypertensive prescription at discharge for ischemic stroke patients. Dovepress Patient and adherence Journal 2012:6 911–914.
- 49). Wang Y. et al. 2013. Review Article MicroRNAs in Cerebral Ischemia. Stroke research and treatment; 10.1155/2013/276540.