



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO**
FACULTAD DE MÉDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
SERVICIO DE NEUROLOGÍA ADULTOS

**RELACIÓN ENTRE PRESENTACIÓN INICIAL DE EVC ISQUÉMICO
CON CAUSA DE EVC EN PACIENTES ADULTOS MENORES DE 50
AÑOS ATENDIDOS EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA NEUROLOGÍA

PRESENTA:
DR. SALVADOR ANTONIO FIGUEROA PRECIADO

ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO:
DR. VICTOR HUGO GÓMEZ ARIAS

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE DE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Luis y Ana, ejemplos de perseverancia, rectitud, crecimiento profesional que me han guiado todos los días en mi preparación académica.

A mis hermanos Lois, Lupita y Luis, compañeros de estudio, desvelos, experiencias y cafés para soportar y seguir adelante en esta jornada que apenas comienza.

A mi abuela Pipi, por sus desvelos, desayunos, comidas, cenas, uniformes planchados, que me permitían continuar estudiando, unos minutos u horas más.

A mis maestros, por sus enseñanzas compartidas, por su paciencia ante un neófito que con ilusiones siempre ha anhelado ser como ellos.

A mis compañeros y amigos, por aprender conmigo, por errar conmigo, por acertar conmigo, pero sobre todo por seguir conmigo.

A mi familia, por su apoyo y ser mis primeros pacientes.

A Joaquín, mi sobrino, mi motivo ser mejor persona y médico, superarme para que vea en mí, alguien de quien estar orgulloso.

*“Yo ensalzaría especialmente al médico que,
ante las enfermedades agudas,
por las que la mayor parte del género humano se bloquea,
conduce el tratamiento mejor que el resto”*

HIPÓCRATES

CONTENIDO

1.- Resumen	4
2.- Abreviaturas	6
3.- Introducción	7
4.- Antecedentes	22
5.- Planteamiento del problema	24
6.- Justificación	24
7.- Pregunta de investigación	25
8.- Hipótesis	25
9.- Objetivos	25
9.1.- Objetivo general	25
9.2.- Objetivos particulares	25
10.- Metodología de la investigación	25
10.1.- Diseño y tipo de estudio	25
10.2.- Población de estudio	25
10.3.- Universo de trabajo	25
10.4.- Esquema de selección	26
10.4.1.- Criterios de inclusión	26
10.4.2.- Criterios de exclusión	26
10.5.- Metodología para el cálculo de tamaño de muestra	26
10.6.- Definición operacional de las variables	27
10.7.- Técnicas y procedimientos empleados	28
10.8.- Procedimiento y análisis estadístico	28
11.- Aspectos éticos	28
12.- Conflictos de intereses	28
13.- Condiciones de bioseguridad	29
14.- Perspectivas	29
15.- Difusión	29
16.- Resultados	30
17.- Discusión	33
18.- Conclusiones	34
19.- Referencias bibliográficas	35
20.- Anexos	38

1. RESUMEN

No existe una definición uniforme de edad de evento vascular cerebral "juvenil" (EVCJ). En la literatura, se han dado rangos de edad de 18 a 40, 45, 50 o 55 años. Con una frecuencia de 4 a 5% en Occidente, en Asia puede llegar hasta el 10% de todos los eventos vasculares cerebrales, con una incidencia de 10 en 100,000 habitantes y una mortalidad del 2.5% (con mayor frecuencia en hombres). Los tipos de eventos vasculares cerebrales en adultos jóvenes incluyen el EVC isquémico arterial (aproximadamente 70%; rango, 42 a 98%), hemorragia intracerebral (aproximadamente 10%; rango, 0 a 29%), hemorragia subaracnoidea (aproximadamente 20%; rango, 0 a 45%) y trombosis del seno venoso cerebral (0,5 a 1%). EL EVC sigue siendo la principal causa de discapacidad en el mundo. En los reportes de la literatura los factores de riesgo más frecuentemente encontrados son: la enfermedad valvular reumática y la aterosclerosis prematura, la cual a su vez se relaciona con hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, hiperlipidemia, ataques isquémicos transitorios, infartos cerebrales previos, tabaquismo, alcoholismo, cardioembolismo, vasculopatías no aterosclerosas no inflamatorias como la displasia fibromuscular, la enfermedad de moya-moya, infección por VIH, angiopatía por fármacos y la disección arterial y las vasculopatías inflamatorias como la enfermedad de Takayasu, tuberculosis cerebral y la neurocisticercosis. En este grupo de edad también son importantes los trastornos hematológicos como las deficiencias de proteína C, S y antitrombina III, el síndrome antifosfolípido, la resistencia a la proteína C activada y la anemia de células falciformes. Con menor frecuencia las causas genéticas: arteriopatía cerebral autonómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), la miopatía mitocondrial con encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía (MELAS) y enfermedades hereditarias de tejido conectivo, así como las causas no determinadas o criptogénicas las cuales se continúan mencionando en diferentes estudios.

Existen varias clasificaciones en cuanto a la presentación del EVCJ. La primera se refiere a la clasificación basada en su etiología: TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) y la clasificación topográfica: OCSP (The Oxfordshire Community Stroke Project Classification). Sin embargo, el EVCJ sigue siendo un reto diagnóstico por la gran variedad de entidades etiológicas. Actualmente no existe suficiente información acerca de la relación entre la presentación clínico-anatómica del EVCJ y su posible causa etiológica.

Objetivo: Establecer la relación, entre la presentación clínica inicial del EVC y la causa etiológica específica del EVC isquémico, en pacientes adultos menores de 50 años.

Método: Estudio transversal, observacional, retrospectivo y descriptivo. La muestra consta de los pacientes adultos menores de 50 años, atendidos en el servicio de Neurología, en el área de hospitalización o consulta externa del CMN 20 de Noviembre, en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2015 y el 30 de septiembre del 2021. La información se obtendrá de los datos plasmados en los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de EVC isquémico en el periodo señalado. La información se concentrará en los instrumentos de recolección de datos, en formato Excel. La prevalencia de EVC isquémico en paciente joven se determinará mediante el cociente de la frecuencia, obtenida entre el total de la población estudiada. Se utilizará el programa estadístico "IBM SPSS Statistic 28.0", para el análisis de la correlación entre la presentación clínica inicial del EVC isquémico y la causa etiológica del mismo. Se utilizará la prueba de coeficiente de correlación de variables de Pearson. Consideramos una significancia estadística con $p < 0.05$ y un nivel de confianza de 95%.

Resultados:

Conclusiones:

2. ABREVIATURAS

ACM: arteria cerebral media

AIT: ataque isquémico transitorio

AMPA: acidoamino-3-hidroxi-5-metil-4-Isoxazol

ATP: trifosfato de adenosina

BASID: Brain Attack Surveillance in Durango

CADASIL: arteriopatía cerebral autonómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía

ECOTE: ecocardiografía transesofágica

ERO: especies reactivas de oxígeno

ESUS: infarto embólico de origen indeterminado

EVC: Evento vascular cerebral

EVCJ: Evento vascular cerebral en adulto joven.

FA: Fibrilación auricular

FOP: foramen oval permeable

FSC: flujo sanguíneo cerebral

Glu: glutamato

LACI: infarto lacunar

LP: lipoperoxidación

mRS: escala de Rankin modificada

NMDA: N-metil-D-Aspartato

NO: óxido nítrico

NOS: óxido nítrico sintasa

OCSP: The Oxfordshire Community Stroke Project Classification.

PA: presión arterial

PACI: infarto parcial de la circulación anterior

PICA: arteria cerebelosa posteroinferior

POCI: infarto de la circulación posterior

RE: retículo endoplásmico

TACI: completo de la circulación anterior)

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment).

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

3. INTRODUCCIÓN

El evento vascular cerebral (EVC) es un déficit neurológico súbito transitorio o definitivo, causado por alteraciones en la circulación cerebral. El EVC de acuerdo con su naturaleza se clasifica en isquémico y hemorrágico, el tipo isquémico se caracteriza por la disminución del aporte sanguíneo al tejido cerebral consecuencia de la obstrucción de alguna arteria o vena. El EVC se le considera una enfermedad propia de pacientes ancianos, sin embargo, el 5% ocurre en personas jóvenes y cada vez se reportan más casos.¹

La incidencia del EVC isquémico en adultos jóvenes está aumentando y esta enfermedad en este grupo de edad atípico está emergiendo como un problema de salud pública. Los “adultos jóvenes” se han definido con diferentes rangos de edad, de 18 a 45 a 18 a 55 años. Los límites de edad en los diferentes estudios continúan en controversia. La mayoría de los trabajos se han publicado con pacientes en edades menores a 50 años porque se considera que después de ésta los factores de riesgo habituales para aterosclerosis son más prevalentes tal como sucede en los ancianos.¹

El EVC es la segunda causa principal de muerte y la tercera causa principal de discapacidad en todo el mundo. Si bien la mortalidad estandarizada por edad ha disminuido en las últimas décadas, el número absoluto de personas que sufren muertes relacionadas con EVC y la discapacidad ha aumentado. La tendencia puede deberse a una mayor incidencia global de EVC que ocurren en una población de pacientes más jóvenes.²

En cuanto al pronóstico del infarto en el adulto joven, en estudios de seguimiento a largo plazo acerca de la recurrencia y la evolución funcional, la mayor reserva colateral en los límites cerebrales y el tamaño inicial del infarto favorecen que la recuperación funcional sea considerablemente mejor comparada con la de los pacientes de edad avanzada. La mortalidad inicial es de 2 al 9% y la recurrencia de infarto es de 1 a 5% por año, presentándose mayormente en pacientes con aterosclerosis prematura. En los casos de causas no determinadas hay una recurrencia baja de 0.5 a 1% por año. Hasta un 75% de los pacientes tienen leve o ninguna discapacidad, 55% sufren de depresión, 50% de los pacientes presentan pobre calidad de vida en su funcionamiento físico y social, así como problemas de tipo emocional. Solamente 40% de los pacientes regresan a su trabajo.³

En el paciente joven se deben buscar otras etiologías no relacionadas a la edad, como las de origen hematológico o medioambientales.⁴

La clasificación correcta de subtipos en pacientes con infarto cerebral agudo es crucial para el manejo temprano y predecir el pronóstico. Algunos estudios han intentado comparar la impresión clínica inicial de los subtipos de EVC con el diagnóstico final, pero la tasa de concordancia no fue satisfactoria. Por ejemplo, el estudio Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), en el que los EVC isquémicos agudos se dividieron en 5 subtipos (aterotromboembólico de arteria grande, cardioembólica, trombótica de vaso pequeño, otra etiología o etiología desconocida), informó que la impresión clínica del subtipo coincidió con la determinación final en solo el 62% de los pacientes. Otros informes dieron la misma tasa que el estudio TOAST. Esto se debe principalmente a que una correcta clasificación etiológica requiere varios pasos: examen clínico, tomografía computarizada y / o resonancia magnética cerebral, imágenes cardíacas, evaluación de la arteria carótida y pruebas hematológicas.

En 1991, el Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) propuso 4 subgrupos de infarto cerebral fácilmente definidos.

– TACI (*Total Anterior Cerebral Infarction*, infarto completo de la circulación anterior): constituye el 15% de los infartos cerebrales. La causa es más frecuentemente embólica.

– PACI (*Partial Anterior Cerebral Infarction*, infarto parcial de la circulación anterior): es el más frecuente (35%). Las dos causas más frecuentes son el cardioembolismo y la aterosclerosis en proporción similar.

– POCI (*Posterior Circulation Infarction*, infarto de la circulación posterior): tiene una frecuencia del 25%. La causa más frecuente es la aterosclerosis.

– LACI (*Lacunar Infarction*, infarto lacunar): la frecuencia es del 25%. La causa más común es la lipohialinosis asociada a hipertensión arterial, así como microateromas.

Estas definiciones se basan únicamente en la presentación de síntomas y signos y se han estimado como fáciles de aplicar, con buena fiabilidad interobservador, capaces de predecir el pronóstico y correspondientes al patrón subyacente de oclusión vascular.

Epidemiología del EVCJ

Relativamente pocos estudios han evaluado la incidencia de EVC isquémico en los jóvenes. La incidencia del EVCJ varía considerablemente entre países, desde 7 a 8 por 100 000 personas-año en Europa hasta más de 100 por 100 000 personas-año en África subsahariana.⁶

La incidencia varía también dependiendo la tasa de edad que se estudia. En las últimas tres décadas, las tasas informadas para las personas de 15 a 45 años varían de 3.4 a 21.7 por 100,000. Para las personas de 15 a 49 años, la incidencia varía de 10,8 a 11,4 por 100.000 en personas de origen del norte de Europa. La incidencia sigue siendo baja entre los individuos más jóvenes, oscilando entre 1,2 y 4,5 por 100.000 en los menores de 35 años, pero luego aumenta abruptamente con la edad, llegando a 32,9 por 100.000 entre los de 45 a 49 años. En general, en los jóvenes la incidencia es mayor en los hombres, excepto en algunos estudios que informan una mayor incidencia en las mujeres.⁷

Existen notables diferencias de género en la aparición de EVC de inicio temprano, ya que las mujeres superan a los hombres entre los menores de 35 años, mientras que los hombres superan a las mujeres entre los mayores de 35 pero menores de 50 años. Las razones de estas discrepancias de sexo probablemente incluyen factores de riesgo específicos de género en mujeres jóvenes reproductivamente activas y la agrupación de factores de riesgo tradicionales en hombres de mediana edad, como se analiza a continuación.^{6,7}

En todo el mundo, se ha informado de un aumento de hasta un 40% en la incidencia de EVC en adultos jóvenes durante las últimas décadas. Las posibles explicaciones de esta creciente incidencia incluyen una mejor detección de EVC debido a las técnicas avanzadas de neuroimagen, en particular la resonancia magnética ponderada por difusión, una mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales modificables y un mayor consumo de drogas ilícitas y recreativas. ^{6,7}

En el caso de México, la incidencia acumulada de EVC de acuerdo con el estudio BASID fue 232.3 casos por 100,000 personas y la prevalencia en mayores de 35 años fue 7.7 por 1000 personas, durante septiembre 2008 y marzo 2009. No existe información epidemiológica sobre población joven en cuanto a EVC.⁸

Factores de riesgo del EVCJ

Un estudio de 961 pacientes jóvenes con EVC isquémico y 1403 controles basados en la población estudió específicamente el efecto de factores de riesgo cardiovascular bien documentados, estableciendo asociaciones estadísticamente fuertes para la fibrilación auricular, enfermedad cardiovascular previa y diabetes mellitus tipo 1. La diabetes mellitus tipo 2, el tabaquismo actual y la hipertensión demostraron asociaciones más débiles. ⁹

Un estudio de 2125 pacientes jóvenes con EVC y 8500 controles comunitarios entrevistados por teléfono mostró el mayor riesgo atribuible a la población de baja actividad física, hipertensión, consumo excesivo de alcohol episódico y tabaquismo (riesgo atribuible poblacional, 15%). En ese estudio, estos cuatro factores de riesgo

juntos explicaron casi el 80% del riesgo atribuible poblacional.⁹ Aigner y cols en su estudio sobre los factores de riesgo asociados a EVCJ encontraron que la hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo y consumo de alcohol presentan mayor factor de riesgo en los hombres.¹⁰

En el ictus isquémico en general (el estudio INTERSTROKE), los factores de riesgo con el mayor riesgo atribuible a la población fueron la hipertensión (riesgo atribuible a la población, de presión arterial > 160/90 mm Hg, 45%), perfil lipídico desfavorable, baja actividad física, obesidad abdominal y tabaquismo. Los pacientes que fuman un paquete diario tienen al menos dos veces y medio más riesgo de padecer un EVC que quienes no fuman. El tabaquismo incrementa la frecuencia de EVC isquémico predominantemente en hombres y el riesgo puede permanecer elevado aun después de haber suspendido el hábito del tabaco, después de 14 años. ⁹

Se ha demostrado que tanto el consumo excesivo reciente como a largo plazo, incluido el consumo excesivo de alcohol en episodios, aumentan el riesgo de EVC isquémico a edades más tempranas. El mecanismo de esta asociación incluye un mayor riesgo de arritmias cardíacas y efectos adversos sobre la hemostasia, la fibrinólisis y la coagulación sanguínea. Los bebedores empedernidos también tienden a experimentar traumatismos más frecuentes en la cabeza y el cuello, lo que puede predisponer a la disección de la arteria cervical. El consumo agudo de cocaína dentro de las 24 horas se asoció con un riesgo seis veces mayor de EVC isquémico en comparación con el no consumo.¹¹

En mujeres se impone el uso de anticonceptivos, la migraña y la valvulopatía reumática con fibrilación auricular. Una revisión Cochrane mostró que el riesgo de EVC isquémico se incrementó de 1,7 a 6 veces en las mujeres que usaban anticonceptivos orales combinados en comparación con las no usuarias. El riesgo de EVC isquémico o pareció aumentar con dosis más altas de estrógeno y se duplicó para las mujeres que tomaban píldoras que contenían ≥ 50 mcg de estrógeno en comparación con las no usuarias.⁹ Aigner y cols de la misma forma muestran que las mujeres con baja actividad física y sobrepeso/obesidad tienen mayor factor de riesgo para sufrir un EVC que los hombres.¹⁰ El estudio The FUTURE demostró de la misma manera que el uso de anticonceptivos que contienen estrógeno, y migraña con aura son factores de riesgo para EVCJ predominantes en mujeres. Demostró además que la combinación de los dos factores de riesgo (migraña con aura y el uso de anticonceptivos orales combinados) aumenta el riesgo de EVC aproximadamente 9 veces en comparación con las mujeres que no tienen ninguno de estos factores de riesgo. ^{11,12}

El EVC isquémico complica menos de 30 por cada 100.000 embarazos, aunque existe una variación considerable entre los estudios (las tasas variaron de 10 a 65

por cada 100.000 embarazos). El riesgo es mayor durante el tercer trimestre, alrededor del parto y en el período posparto. Los mecanismos del EVC isquémico relacionado con el embarazo incluyen un estado de hipercoagulabilidad debido al embarazo, eclampsia, miocardiopatía periparto, embolia de líquido amniótico y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible.^{12,13}

Etminan encontró un incremento de riesgo de 1.8 en pacientes con migraña con aura. Se han observado con más frecuencia lesiones en la circulación anterior, así como un origen aterogénico en pacientes con EVC y presencia de migraña.^{12,13}

Algunas infecciones, como la endocarditis infecciosa, la meningoencefalitis o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pueden causar directamente el EVC.^{9,12,13}

Una revisión sistemática de 2015 resumió el conocimiento actual sobre la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos y el EVC isquémico en sujetos menores de 50 años. Se incluyeron un total de 43 estudios bastante pequeños y heterogéneos, que dieron como resultado 5.217 pacientes y controles. La frecuencia general de anticuerpos antifosfolípidos fue del 17,4% (rango, 5% a 56%) con una razón de posibilidades combinada de 5,48 (IC del 95%, 4,42 a 6,79) para eventos vasculares cerebrales.^{9,12,13}

Un metaanálisis de 6860 pacientes y 18,025 controles encontró una asociación significativa pero débil para la mutación del factor V Leiden (gen F5), que fue moderadamente más fuerte para los pacientes con inicio de EVC en edad menor de 40 años. Las deficiencias de proteína C, proteína S o antitrombina III en adultos son raras (menos del 1% en la población) y su contribución a el EVC isquémico ha sido sugerido por pocos estudios de cohorte observacional pero no confirmado por estudios de casos y controles o metaanálisis.^{9,11}

Fisiopatología del EVC

Anatomía de la vascular cerebral

El cerebro está irrigado por las arterias carótidas y vertebrales, que se originan como arterias extracraneales que parten de la aorta o de otros vasos de gran calibre, circulan por el cuello y la base del cráneo y llegan a la cavidad intracraneal. La carótida y sus ramas constituyen la circulación anterior y las arterias vertebrobasilares, la circulación posterior.¹⁵

La arteria carótida interna parte de la carótida primitiva, habitualmente a nivel del borde superior del cartílago tiroides, a la altura de la cuarta vértebra cervical; no se ramifica en el cuello ni en la cara y penetra en el cráneo a través del canal carotídeo.

Los cuatro segmentos principales de la carótida interna son el cervical, el petroso, el cavernoso y el supraclinoideo. La carótida interna da lugar a la arteria oftálmica, la hipofisaria superior, la comunicante posterior y la coroidea anterior, y se divide finalmente en las arterias cerebrales media y anterior. El sistema carotídeo irriga, por lo tanto, los nervios ópticos y la retina, además de la porción anterior del hemisferio cerebral que comprende el lóbulo frontal, el parietal y el temporal anterior.15,16

La arteria coroidea anterior irriga diversas estructuras además del plexo coroideo, entre otros, la porción inferior del segmento posterior de la cápsula interna, el hipocampo y porciones del globo pálido, del putamen posterior, del geniculado lateral, de la amígdala y del tálamo ventrolateral.15,17

La arteria cerebral media (ACM) es la rama más gruesa de la carótida interna y es prácticamente su continuación directa. Comienza como un tronco único (tallo o segmento M1) que transcurre lateralmente a la cisura de Silvio, donde se convierte en el segmento insular, a partir del cual se originan las 12 ramas de la superficie cerebral. El tallo, por lo general, se bifurca en su extremo y da lugar a la división superior e inferior, o bien se trifurca en tres troncos principales (las divisiones: superior, media e inferior). Las divisiones corticales irrigan casi toda la superficie cortical lateral del cerebro, incluida la ínsula, el opérculo y las cortezas frontal, parietal, temporal y occipital.15,16,17,18

El tallo de la ACM da origen a la lenticuloestriada medial y lateral, que irrigan la cápsula extrema, el claustró, el putamen, la mayor parte del globo pálido, parte de la cabeza y todo el cuerpo del caudado, así como las porciones superiores del segmento anterior y posterior de la cápsula interna. 15,16,17,18

La arteria cerebral anterior se inicia como una rama medial de la arteria carótida interna y forma el segmento proximal o A1 en la unión de la arteria comunicante anterior, donde continúa como segmento distal o A2. La rama más gruesa se conoce como arteria recurrente de Heubner, que irriga la cabeza del núcleo caudado, y varias ramas corticales irrigan la superficie medial y orbitaria del lóbulo frontal.15

La arteria vertebral se origina, por lo general, a partir de la arteria subclavia, transcurre a través del orificio transversó, perfora la duramadre y penetra en la cavidad craneal para unirse a la arteria vertebral contralateral. La arteria espinal anterior y posterior y la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA), que irriga la superficie inferior del cerebelo, proceden de los segmentos distales de las vertebrales. El bulbo raquídeo lateral, recibe la sangre por las múltiples ramas perforantes de la PICA o las ramas bulbares directas de la arteria vertebral. La arteria basilar nace de la fusión de las arterias vertebrales derecha e izquierda, a la

altura de la unión bulbotuberancial. La arteria cerebelosa anteroinferior y la arteria cerebelosa superior irrigan la cara ventrolateral de la corteza cerebelosa.¹⁸

La arteria basilar termina, por lo general, en la arteria cerebral posterior derecha e izquierda. Una serie de penetrantes (es decir, posteromedial, talamoperforante, talamogeniculada y tuberotalámica) se originan en la comunicante posterior y en la cerebral posterior e irrigan el hipotálamo, el mesencéfalo dorsolateral, el geniculado lateral y el tálamo. La arteria cerebral posterior irriga la superficie inferior del lóbulo temporal y la superficie medial e inferior del lóbulo occipital, incluida la circunvolución lingual y la fusiforme.¹⁸

Existe una rica red anastomótica formada por varios sistemas intercomunicantes extracraneales, conexiones intracraneales a través del polígono de Willis y conexiones intracraneales distales mediante anastomosis meníngeas que atraviesan las zonas limítrofes, por encima de la superficie cortical y cerebelosa. Estas redes protegen el cerebro al proporcionar vías alternativas para eludir la obstrucción de las arterias principales. La obstrucción de la carótida interna extracraneal puede ser asintomática si se mantiene una perfusión adecuada gracias a diversas vías colaterales: carótida externa a la oftálmica y a la carótida interna intracraneal, carótida contralateral a la arteria cerebral anterior y a todo el polígono de Willis mediante la arteria comunicante anterior, vertebrobasilar a la arteria cerebral posterior y a la anterior a través de la arteria comunicante posterior, e interconexiones distales entre la ACM distal y a ramas de la arteria cerebral posterior y anterior. ^{15,16,17,18}

Fisiopatología de la isquemia cerebral

La isquemia cerebral es un fenómeno complejo y dinámico. Si bien la isquemia tiene lugar de manera abrupta, las alteraciones moleculares que se producen en las células (tanto en neuronas como en glía y en elementos vasculares de la microcirculación en la zona afectada) ocurren de manera secuencial a lo largo de un tiempo que depende de la gravedad de la isquemia.¹⁹

El infarto cerebral comprende básicamente dos mecanismos fisiopatológicos: en primer lugar, la interrupción del aporte de oxígeno y glucosa como consecuencia de la oclusión vascular y en segundo lugar, el conjunto de cambios del metabolismo celular que es consecuencia del colapso de los procesos generadores de energía, que al final culmina en desintegración de estructuras celulares y sus membranas, proceso denominado con el término de necrosis.²⁰

La isquemia cerebral focal resulta de la interrupción del flujo sanguíneo regional a causa de la oclusión de una arteria, por mecanismo tromboembólico, o bien

hemodinámico. Conocer la etiología determinará la estrategia más adecuada para la prevención secundaria. Independientemente de la etiología, la isquemia cerebral focal da lugar al ataque cerebrovascular vascular isquémico o infarto cerebral cuando es permanente o al ataque isquémico transitorio (AIT), cuando no lo es. Las manifestaciones clínicas dependerán de la arteria afectada y de la extensión del tejido lesionado.¹⁹

Factores vasculares

Autorregulación cerebrovascular. La presión de perfusión cerebral viene determinada por la diferencia de la presión media de las arterias cerebrales y las presiones intracraneal y de las venas. El flujo sanguíneo cerebral (FSC) es independiente de variaciones amplias de la presión de perfusión gracias a un mecanismo de autorregulación. La autorregulación se altera en situaciones de isquemia cerebral, y la presión de perfusión se hace dependiente de la presión arterial (PA). Dentro de los márgenes de presiones arteriales medias de 50 a 150 mm Hg los finos vasos de la piamadre pueden dilatarse y contraerse para conservar la perfusión cerebral FSC, dentro de márgenes relativamente precisos; dicha acomodación termina por desaparecer en los extremos de la presión arterial, y después de ello la FSC obedece pasivamente a la tensión general o sistémica, es decir, disminuye repentinamente o aumenta a niveles que dañan las paredes de los vasos finos.^{20,21}

El cerebro consume un tercio de su energía en el mantenimiento de la transmisión sináptica, otro tercio en el transporte de iones y otra tercera parte en la preservación de su integridad estructural. Cuando disminuye la perfusión cerebral, se alteran de forma progresiva estas funciones hasta producir la muerte celular, que ocurre más en la corteza cerebral, el hipocampo, el globo pálido y el cerebelo.²¹

La disminución del FSC por debajo de 30 ml/100 g/min ocasiona síntomas neurológicos; por debajo de 20 ml/100 g/min aparece una supresión de la actividad electroencefalográfica, y con cifras de 12 ml/100 g/min se produce una abolición de los potenciales evocados. Las membranas celulares se despolarizan con FSC inferiores a 10 ml/100 g/min. Las alteraciones de la función cerebral descritas aparecen inmediatamente después de la oclusión vascular, ya que dependen solo del flujo, mientras que las lesiones morfológicas irreversibles también dependen del tiempo que dura la isquemia.²¹

Durante el evento agudo isquémico existe una respuesta hipertensiva transitoria. El aumento de la PA en este periodo abriría colaterales mejorando la perfusión. En el EVC isquémico, cuando un vaso detiene o disminuye en forma significativa su flujo hacia el tejido tributario, existe un área de isquemia no reversible que aumenta con

el correr del tiempo desde el inicio de este. Esta zona se denomina núcleo del infarto y en ella, debido a la carencia de oxígeno y glucosa y a la consiguiente depleción energética, se produce la pérdida de función de membrana y de homeostasis iónica que conduce a la muerte celular. Alrededor de la misma, existe una porción de tejido con disminución de su capacidad metabólica y eléctrica, pero cuyos cambios son reversibles, posiblemente por indemnidad de la función de la bomba de Na^+/K^+ . Esta zona transitoriamente viable, denominada área de penumbra isquémica, es susceptible de recuperación si la hipoperfusión y las alteraciones que ésta produce se corrigen. De continuar la situación de hipoperfusión, las alteraciones bioquímicas que resultan del trastorno de la función celular, denominadas cascada isquémica, terminarán provocando la pérdida irreversible de la viabilidad celular y causando su muerte.20,21,22

Se considera que las neuronas de la zona de penumbra están fisiológicamente “pasmadas” por la isquemia moderada. La importancia del concepto de penumbra isquémica radica en que las neuronas localizadas en la periferia del área isquémica que sobreviven pueden recuperarse cuando mejoran las condiciones hemodinámicas y se restaura un FSC que permite un aporte normal de glucosa y O_2 . Esto constituye la actual base racional del tratamiento del ictus isquémico. El cerebro se protege contra la isquemia focal mediante la circulación colateral. 21,22

Muerte celular: La muerte celular por necrosis es un fenómeno pasivo que depende de las alteraciones bioquímicas producidas por el déficit energético y por la activación de enzimas líticas constitutivas que destruyen componentes celulares. Como consecuencia de la depleción de energía se produce el fracaso de la función de membrana con pérdida del gradiente iónico y paso de agua al interior del citoplasma y las organelas con el consiguiente edema celular. Finalmente tiene lugar la lisis de las membranas y la pérdida de la diferenciación de los compartimentos celulares.20,23

La muerte por apoptosis se ha denominado muerte celular programada debido a que es un proceso activo que depende de la puesta en marcha de una cascada de eventos que se inician merced a señales específicas y de la expresión selectiva de determinados genes . Para que los mecanismos responsables de la muerte por apoptosis tengan lugar es necesario que exista una cierta reserva energética de tal manera que sea posible la expresión génica y la síntesis de las proteínas implicadas.20,23

Cascada isquémica: La fisiopatología de la isquemia cerebral comienza como una disminución importante del flujo sanguíneo debido a la obstrucción de algún vaso que irriga al cerebro y como consecuencia primaria se disminuye el aporte de

oxígeno, glucosa y nutrientes necesarios para llevar a cabo y mantener el metabolismo neuronal.²³

A continuación, se desencadena una secuencia de fenómenos moleculares y celulares a corto y largo plazo que inician con el fallo energético, debido a la afectación de los procesos de fosforilación oxidativa y el déficit en la producción de trifosfato de adenosina (ATP). Las despolarizaciones sin contar con los requerimientos metabólicos necesarios para su control hacen que la neurona sufra un acúmulo de sustancias como neurotransmisores, que pueden llevar al incremento tóxico de calcio, agua, hidrogeniones, radicales libres, y como consecuencia se genera una respuesta inflamatoria, desregulación de múltiples vías de señalización y por último el daño y muerte celular. La despolarización ocasiona la entrada masiva de calcio al interior del citoplasma a través de canales dependientes de voltaje. Además la despolarización induce la liberación, desde terminales presinápticas, de aminoácidos excitadores como glutamato, que abren canales de calcio dependientes de receptor (AMPA y NMDA) en la neurona postsináptica y activan receptores metabotropos que facilitan la liberación de calcio de depósitos intracelulares, incrementando la concentración de calcio libre intracelular. ^{19,20,23}

El déficit energético producido como consecuencia de la alteración del aporte de oxígeno y sustratos ocasiona, en el núcleo del infarto, pérdida de la función de membrana y del gradiente iónico, edema y destrucción celular. En la zona de penumbra, ocasiona la pérdida de funciones celulares y esto da lugar a diversas alteraciones bioquímicas que tienen distintos efectos nocivos.²⁰

En los primeros estadios de la isquemia, el déficit de oxígeno desvía el metabolismo de la glucosa por la vía anaerobia ocasionando el aumento de ácido láctico y acidosis. La acidosis inhibe la fosforilación oxidativa, contribuyendo a la depleción energética; favorece el edema celular, aumenta la concentración de calcio libre intracelular al liberarlo de su unión a proteínas, contribuye a la lesión endotelial y a la alteración secundaria de la microcirculación y libera hierro iónico de su unión a proteínas en depósitos intracelulares lo que facilita la formación de radicales libres (hidroxilo).²⁰

El calcio activa diversas enzimas líticas que destruyen componentes celulares (proteasas, lipasas, endonucleasas), facilita la síntesis de óxido nítrico y la formación de radicales libres derivados de óxido nítrico (peroxinitritos) y desacopla la fosforilación oxidativa comprometiendo aún más la disponibilidad energética.²⁰

Disminución del ATP: El tejido de la zona donde se está produciendo el cese del flujo sanguíneo continúa consumiendo ATP a pesar de su síntesis reducida, disminución de su concentración y desarrollar pérdida de la homeostasis en las neuronas.24,25

El déficit de oxígeno produce una desviación del metabolismo de la glucosa por vía anaerobia, ocasionando aumento del ácido láctico y de la acidosis. Las concentraciones bajas de ATP impiden que el organismo lleve a cabo funciones esenciales para las células, como, por ejemplo, la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa pierde su función generando alteraciones en los potenciales de membrana en reposo e induciendo a despolarizaciones anóxicas, edema citotóxico y con ello, concluye el primer paso de la cascada isquémica.25

La FSC de <12ml/100g/min origina pérdida notable de ATP, incremento del potasio extracelular y aumento en el de calcio intracelular y acidosis celular que culmina invariablemente en los signos histológicos de la necrosis.21

Despolarización celular alterada: El fallo producido en la membrana origina una despolarización inadecuada de las células afectadas. La despolarización induce la liberación desde las terminales presinápticas de aminoácidos excitadores como ácido glutámico o glutamato (Glu), encargado de abrir canales de calcio dependientes de receptores glutamatérgicos como el ácidoamino-3-hidroxi-5-metil-4-Isoxazol (AMPA) y el N-metil-D-Aspartato (NMDA) en la neurona postsináptica y posteriormente, activar receptores metabotropos (diacilglicerol, inositoltrifosfato, fosfocreatina) que ayudan a la liberación de calcio de depósitos intracelulares, produciendo un aumento en la concentración de este mismo.20,21

La liberación no regulada y dañina del glutamato, al activar los receptores NMDA, provoca un incremento en la conductibilidad al sodio, agravando aún más el daño cerebral ocasionando edema citotóxico resultado del efecto osmótico de este ion.20,22

Aumento del calcio intracelular: Las concentraciones tóxicas de calcio intracelular durante el EVC, pueden producirse por la liberación desde sitios de almacenamiento interno vía daño físico a la mitocondria y el retículo endoplásmico por disfunción de receptores y canales presentes en las membranas. 22,23

El ingreso inicial de calcio seguida de la estimulación excitotóxica con Glu, desencadena una sobrecarga del ion dentro de la célula de forma secundaria y esta respuesta se correlaciona fuertemente con la muerte neuronal.19,20,22,23

El calcio activa diferentes enzimas líticas que originan la destrucción de algunos componentes celulares (proteasas, lipasas, endonucleasas), facilita la síntesis de óxido nítrico (NO) y formación de radicales libres derivados del NO, como el peroxinitrito, produciendo el desacople de la fosforilación oxidativa comprometiendo aún más la disponibilidad energética.^{23,24,25}

El calcio facilita la activación de diferentes factores de transcripción que contribuyen con la cascada apoptótica, o bien, la inhiben dependiendo de la concentración intracelular del mismo.²⁰

Activación de óxido nítrico sintetasa, enzimas líticas y radicales libres: El estrés oxidativo es un estado patológico caracterizado por un desbalance entre la producción de especies reactivas oxidantes y la actividad de los sistemas biológicos antioxidantes. El acumulo de calcio a nivel del citosol de las neuronas induce a procesos catabólicos, que participan en la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), como el óxido nítrico sintasa (NOS).²⁰

La producción de radicales libres se origina durante diversos estadios de la isquemia cerebral por medio de mecanismos fisiopatológicos diferentes. El óxido nítrico puede actuar como un segundo mensajero retrógrado y potenciar el efecto excitotóxico producido por el glutamato, aumenta su liberación desde las terminales presinápticas. Una de las vías de daño celular mediado por el NO, es la formación de peroxinitrito.^{22,23}

El peroxinitrito tiene una alta capacidad oxidante y de nitración sobre las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, produce la modificación covalente de diversos receptos de membrana con la consecuente afectación de señales secuencia abajo, la inhibición de enzimas antioxidantes y la inducción de la peroxidación lipídica. Produce un incremento del calcio intracelular, promoviendo la lipoperoxidación (LP) de la membrana citoplasmática, retículo endoplásmico (RE) y las mitocondrias.^{19,20,22,23}

La producción de radicales libres a través de la producción de óxido nítrico y junto al daño causado por la isquemia, se ha visto que puede generar pérdida de la permeabilidad selectiva de la barrera hematoencefálica, permitiendo el paso de sustancias potencialmente tóxicas al sistema nervioso central.²⁰

La magnitud de la disfunción del tejido nervioso no depende únicamente de la activación de los mecanismos comentados en las neuronas. Se sabe que las células de la oligodendroglia ejercen influencias tóxicas en la sustancia blanca durante la isquemia y en los astrocitos que sirven de sostén a las neuronas. Aún más, el daño de las neuronas y de los astrocitos se intensifica por la respuesta inflamatoria que

activa a las células del endotelio a expresar moléculas de adherencia celular que atraen más células de inflamación y a incrementar los niveles de proteasas inflamatorias (como las metaloproteasas) y las citocinas (como las interleucinas y las quimiocinas).²¹

Etiología del EVCJ

Entre el 5 y el 25% de los EVCJ se atribuyen a embolia cardíaca. La fibrilación auricular (FA) es una de las causas más comunes de EVC en los ancianos y representa del 25 al 35% de los casos. Sin embargo, en los adultos jóvenes, la FA se encuentra relativamente rara, solo en alrededor del 5% de los casos. En los pacientes más jóvenes con ictus, la ecocardiografía transesofágica (ECOTE) se suele mostrar una etiología poco clara. La cardiopatía valvular, la endocarditis infecciosa y no infecciosa o (en casos muy raros) los tumores (mixomas auriculares, fibroelastomas) pueden ser la causa de cardioembolia.²⁶

Paulata y cols., en un estudio retrospectivo reportan cómo causa de EVCJ anomalías cardíacas identificadas cómo: valvulopatía mitral en 64%, PFO en 11%, infarto agudo de miocardio en 6%, miocardiopatía dilatada en 4%, válvulas protésicas en 4%, endocarditis bacteriana en 4%, valvulopatía aórtica en 4%, y trombo ventricular izquierdo en 2%.²⁷

El papel del foramen oval permeable (FOP) es controvertido. Esta reliquia de la etapa embrionaria está presente en aproximadamente el 25% de las personas. Sin embargo, en adultos jóvenes, se detecta en 30 a 50% de los pacientes.²⁶

También se deben tener en cuenta otras causas raras en el EVCJ, que causan al menos el 10% de estos EVC. Crespo y cols., en un estudio de dos centros europeos informan que la disección arterial aguda se diagnosticó en el 12,9% de los pacientes en Innsbruck y en el 10,0% en Lisboa, constituyendo la mayoría de los ictus de otras causas determinadas (90,9% y 78,6%, respectivamente). El síndrome antifosfolípido y otros trastornos de la coagulación se encontraron solo en el 0,6% de los pacientes en Innsbruck y el 1,8% en Lisboa.^{26,28}

Registro de EVCJ de Helsinki reporta la cardioembolia (19,6%) y la disección de la arteria cervicocerebral (15,4%) cómo las causas identificadas con mayor frecuencia. Los pacientes con aterosclerosis de las arterias grandes (7,5%) eran mayores en comparación con otros (rango de edad de 34 a 49 años; en su mayoría eran hombres). Los pacientes con otra etiología determinada (25,7%) eran más jóvenes (media 39,8). A pesar de la evaluación exhaustiva, 226 (22,4%) no tenían una causa identificada.³⁰

El embarazo se asocia con una mayor tasa de EVC, especialmente al final del embarazo y las semanas posteriores al nacimiento. Además del EVC inmediato, hay una serie de complicaciones neurológicas que se asocian indirectamente con el EVC: preeclampsia, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, y síndrome de encefalopatía posterior reversible.²⁶

El uso de drogas ilícitas puede provocar un EVC: los simpaticomiméticos conllevan el riesgo de crisis hipertensivas, vasoespasmo cerebral, vasculitis.²⁶

En el estudio MR. CLEAN la etiología fue indeterminada en 36% de los casos, aterosclerosis de arterias grandes en 19,5%, cardioembolia en 17,5%, vasculopatía no aterosclerótica en 17%, estado de hipercoagulabilidad en 4%.²⁹

Las causas específicas fueron migraña en 13 pacientes (29%), disección de arteria extracraneal en 9 (20%), infección por VIH en 5 (11%), neoplasia en 4 (9%), abuso de drogas en 3 (7%), enfermedad de moyamoya en 2 (4%) y vasculitis en 2 (4%). Las causas en los 6 pacientes restantes fueron: enfermedad inflamatoria intestinal; sífilis; compresión arterial por traumatismo craneoencefálico; malformación carotídea; quimioterapia y radioterapia.²⁹

En las causas de estado de hipercoagulabilidad identificadas fueron: síndrome antifosfolípido en 9 casos (8 primarios y 1 secundario a lupus eritematoso sistémico), policitemia vera en 1 paciente y deficiencia de proteína S en otro caso.²⁹

Hasta en el 50% de los EVCJ, no se puede determinar una causa definitiva. Crespo y cols., encontraron que el EVC de causa indeterminada representó aproximadamente la mitad de los casos en ambos grupos, que comprenden el 50,9% de los pacientes en Lisboa y el 47,7% en Innsbruck.^{26,28}

En 2014 se desarrolló el denominado concepto ESUS (ESUS, infarto embólico de origen indeterminado).

Este es un término "definido positivamente", que requiere:

- Presencia de un patrón de EVC cerebrovascular embólico (en contraste con la isquemia lacunar)
- Ausencia de estenosis de alto grado del vaso que irriga el área de isquemia.
- No se detecta FA en el ECG a largo plazo
- Ninguna otra etiología alternativa específica.

ESUS representa del 80 al 90% de los EVC criptogénicos.³⁰

El estudio MR CLEAN reporta además una relación imagenológica con la causa del EVCJ, repostando que la localización anatómica del ictus fue carotídeo en el 68% y vertebral-basilar en el 32% de los casos.²⁹

Los trombos se localizaban con mayor frecuencia en la parte distal del M1 - segmento la ACM (32%), seguido del segmento proximal M1 de la ACM (26%), arteria carótida interna (23%), el segmento M2 de la ACM (12%).²⁹

Las características imagenológicas del trombo de los EVC no cardioembólicos fueron diferentes de las de los EVC cardioembólicos en los análisis ajustados y no ajustados. En el análisis univariable, los EVC no cardioembólicos se asociaron con la presencia de hipertensión arterial, cambio hacia un trombo más proximal localización y trombos más prolongados, en comparación con una causa cardioembólica.²⁹

Las características de imagen del trombo para los EVC de causa indeterminada fueron similares a las de los EVC cardioembólicos.^{29,30}

Los EVC de causa indeterminada se asociaron con una localización del trombo ligeramente más proximal.^{29,30}

En comparación con los trombos cardioembólicos, los trombos no cardioembólicos fueron más largos y se encontraron en una ubicación más proximal.^{29,30}

4. ANTECEDENTES

El accidente cerebrovascular isquémico en adultos jóvenes es un evento grave que puede causar la muerte, discapacidad de por vida y disminución de la calidad de vida. La tasa de mortalidad a un año por accidente cerebrovascular en adultos jóvenes es del 4,5% y la tasa de recurrencia a un año, del 1,5%. En contraste, la mortalidad a 1 año en adultos mayores es de 15 a 35% y la tasa de recurrencia a 1 año, 2 a 15%. El resultado funcional, medido por la escala de Rankin modificada (mRS), es significativamente mejor en promedio para los adultos jóvenes que para los pacientes adultos mayores con accidente cerebrovascular. No obstante, el 11% de los pacientes adultos jóvenes todavía tendrá un deterioro grave (mRS 4 a 5) y el 59%, un deterioro leve a moderado (mRS 1 a 3). Sin embargo, los efectos psicosociales suelen ser de mayor alcance y no están suficientemente representados por los parámetros de resultado puramente médicos; por ejemplo, solo el 40% de los pacientes adultos jóvenes con accidente cerebrovascular regresan a su lugar de trabajo original, el 27% tiene que cambiar de lugar de trabajo y el 33% sigue sin poder trabajar de forma permanente.^{15,17}

Los estudios epidemiológicos informan una incidencia y una proporción crecientes de pacientes adultos jóvenes con accidente cerebrovascular dentro de la población total de accidentes cerebrovasculares. Los adultos jóvenes también presentan un espectro etiológico considerablemente más amplio que los sujetos mayores. Como tal, la proporción de accidentes cerebrovasculares de causas no determinadas o raras es mucho mayor para los adultos jóvenes que para los pacientes mayores.¹⁷

No existe un consenso actual sobre el algoritmo de diagnóstico más eficaz para identificar la etiología del accidente cerebrovascular en adultos jóvenes. Se pueden utilizar tres estrategias principales: una estrategia integral requiere una evaluación etiológica completa de todos los pacientes sin una causa evidente de su accidente cerebrovascular; una estrategia de diagnóstico por etapas se basa en la prevalencia regional de etiologías potenciales y la evaluación de diagnóstico es secuencial; y una estrategia selectiva y de orientación clínica investiga los trastornos sospechosos en función de los indicios clínicos y la probabilidad previa a la prueba. Aún se desconoce cómo las diferentes estrategias etiológicas afectan la proporción de pacientes a los que se les hace un diagnóstico etiológico, específicamente si mejoran el diagnóstico en pacientes que de otra manera serían clasificados como con ictus de causa indeterminada.¹⁷

Actualmente, entre un tercio y la mitad de los accidentes cerebrovasculares isquémicos no tiene una causa conocida después de una evaluación diagnóstica exhaustiva, lo que complica la prevención secundaria eficaz del accidente cerebrovascular. La literatura actual apoya la hipótesis de que los accidentes

cerebrovasculares criptogénicos son, en gran parte, cardioembólicos; sin embargo, todavía no está claro qué pacientes con accidente cerebrovascular criptogénico deben someterse a un seguimiento cardíaco prolongado o mejorado.²⁹

Pittock y cols., realizaron un estudio único en su tipo donde intentaron encontrar una relación entre la presentación clínica de los EVC en pacientes jóvenes con las causas etiológicas y factores de riesgo que estos presentan. Este estudio evaluó las diferencias en los factores de riesgo, el manejo y la evolución de los subtipos de ictus isquémico, definidos según la clasificación OCSP, en una amplia muestra de pacientes europeos.³¹

En todos los estudios, PACI fue el subtipo más común, con frecuencias que van del 30% al 56%. Frecuencias para otros subtipos variaron entre 15% y 27% para TACI, 8% y 24% para POI y 20% y 28% para LACI. Los pacientes con TACI mostraron la mayor frecuencia de FA y la menor frecuencia de hipertensión y diabetes. Los datos sobre la frecuencia de los factores de riesgo en los subtipos de ictus isquémico son escasos. Los pacientes con PACI eran mayores y también mostraban una alta frecuencia de FA, con un 5,8% de ellos con anticoagulantes antes del accidente cerebrovascular. ³¹

Pittock y cols., no pudieron encontrar una relación significativa entre la etiología de los EVCJ y la presentación clínica, aunque algunos factores de riesgo demostraron tener algo de efecto con la presentación clínica según la OCSP, no fueron suficientes para proporcionar una base en el análisis etiológico de los pacientes con EVCJ.³¹

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, entre un tercio y la mitad de los accidentes cerebrovasculares isquémicos no tiene una causa conocida después de una evaluación diagnóstica exhaustiva, lo que complica la prevención secundaria eficaz del accidente cerebrovascular. No existe un consenso actual sobre el algoritmo de diagnóstico más eficaz para identificar la etiología del accidente cerebrovascular en adultos jóvenes.¹⁷

Un estudio realizado por nuestro servicio en este CMN, en el año 2000, tiene como conclusión que, las causas en orden de frecuencia sobre la etiología en los EVCJ fueron criptogénica, aterosclerosis prematura, vasculitis (asociada a neurocisticercosis en dos casos), cardioembólico, disección arterial, migraña y trastorno hematológico (deficiencia de proteína C un caso).³

Aún se desconoce cómo las diferentes estrategias etiológicas afectan la proporción de pacientes a los que se les hace un diagnóstico etiológico, específicamente si mejoran el diagnóstico en pacientes que de otra manera serían clasificados como con ictus de causa indeterminada.^{17,29}

6. JUSTIFICACIÓN

En todo el mundo, se ha informado de un aumento de hasta un 40% en la incidencia de EVC en adultos jóvenes durante las últimas décadas. El incremento de los métodos de diagnóstico por imagen, podría ser la causa de una mayor incidencia de EVCJ, sin embargo los métodos de diagnóstico etiológico y los algoritmos para ello, no han cambiado en los últimos años, aunado a esto, las escalas etiológicas actualmente utilizadas como TOAST, deja lagunas para aquellos centros donde no se tiene acceso a estudios especializados para la confirmación etológica de un EVCJ, esto impactara en la prevención secundaria y el desenlace funcional del paciente con EVCJ.

Encontrar una relación directa entre la presentación clínico-radiológica con la causa etiológica de un EVCJ, dará herramientas en los algoritmos diagnósticos del EVCJ, sobre todo en aquellos centros que no cuentan con una amplia gama de exámenes de laboratorio y gabinete para realizar el abordaje etiológico de dichos eventos.

7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación entre la presentación inicial del EVC isquémico y la causa etiológica en pacientes adultos <50 años, del CMN 20 de Noviembre?

8. HIPOTESIS

Existe una asociación significativa entre la presentación clínica inicial del EVC isquémico y la causa etiológica en pacientes adultos <50 años, del CMN 20 de Noviembre.

9. OBJETIVOS

9.1 Objetivo general

Establecer si existe relación entre la presentación inicial del EVC isquémico y la causa en pacientes <50 años.

9.2 Objetivo específico

Describir epidemiología actual del EVCJ isquémico en el CMN 20 de Noviembre.
Definir las causas etiológicas por tipo de EVCJ isquémico según la clasificación de OSCP.

10. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

10.1 Diseño y tipo de estudio

Estudio transversal, observacional, retrospectivo y descriptivo.

10.2 Población de estudio

Pacientes adultos menores de 50 años, atendidos en el servicio de Neurología, en el área de hospitalización o consulta externa del CMN 20 de Noviembre, en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2015 y el 30 de septiembre del 2021.

10.3 Universo de trabajo

Pacientes <50 años tratados en el CMN 20 de Noviembre con el diagnóstico de EVC isquémico.

10.4 Esquema de selección

10.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años y menores de 50 años.
- Pacientes hospitalizados o atendidos en consulta externa de Neurología en el CMN 20 de Noviembre, por EVC isquémico entre el 1.01.15 y el 30.09.21

10.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con expediente incompleto.

10.4.3. Criterios de eliminación

- Pacientes con EVC hemorrágico

10.5 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

Se considera una población conocida de 77 pacientes con EVCJ de CMN 20 de noviembre y una prevalencia de EVJ en nuestro centro del 4% por lo que para un poder muestral del 0.90 y un error tipo 1 de 0.01 utilizaremos la fórmula para proporciones en poblaciones finitas.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 N p q}{e^2 (N - 1) + Z_{\alpha}^2 p q}$$

En donde:

z alfa: 1.65 (para un poder muestral de 0.90)

n= 77

p=0.04

q= 1-p

e= 0.01

Se requiere una muestra de 72 pacientes los cuáles serán aleatorizados utilizando un software de estadística, específicamente Excel.

10.6 Definición operacional de las variables

Variable Dependiente	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Unidad de Medición
Sexo			Cualitativa	Dicotómica	Hombre / mujer
DM	Trastorno que se caracteriza por hiperglicemia crónica debido a falta de secreción de insulina, falla en su acción o ambas alteraciones.	Glicemias al azar de 200 mg/dl o mayores, más síntomas como poliuria o polifagia. Glicemia en ayunas igual o mayor de 126 mg/dl. Glicemia dos horas después de la ingesta de 75 g glucosa igual o sobre 200 mg/dl	Cuantitativa	Nominal	mg/dl
HAS	La hipertensión arterial es una enfermedad crónica en la que aumenta la presión con la que el corazón bombea sangre a las arterias, para que circule por todo el cuerpo.	Mediciones dos días distintos y en ambas lecturas la tensión sistólica ha de ser superior o igual a 140 mmHg y la diastólica superior o igual a 90 mmHg.	Cuantitativa	Nominal	mmHg
Tabaco	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco.	Enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas. La nicotina es la sustancia responsable de la adicción, actuando a nivel del sistema nervioso central.	Dicotómica	Dicotómica	Fumador o no fumador
Alcoholismo	Abuso de bebidas alcohólicas.	Enfermedad causada por el consumo abusivo de bebidas alcohólicas y por la adicción que crea este hábito.	Cualitativa	Dicotómica	
Obesidad	La obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	Un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 se considera sobrepeso, y superior a 30, obesidad.	Cuantitativa	Nominal	Kg/m2
Variable Independiente	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Unidad de Medición
Presentación clínica del EVC	Definición que se basa en la presentación de síntomas y signos y se han estimado como fáciles de aplicar, con buena fiabilidad interobservador, capaces de predecir el pronóstico y correspondientes al patrón subyacente de oclusión vascular.	TACI: infarto completo de la circulación anterior PACI: infarto parcial de la circulación anterior LACI: infarto lacunar POCI infarto de la circulación posterior	Cualitativa	Nominal	Clínica del infarto
Etiología del EVC	La clasificación etiológica de los subtipos de EVC isquémico que requiere de examen clínico, tomografía computarizada y/o resonancia magnética cerebral, imágenes cardíacas, evaluación de la arteria carótida y pruebas hematológicas.	Tromboembólico de arteria grande, cardioembólica, trombótica de vaso pequeño, otra etiología o etiología desconocida,	Cualitativa	Nominal	Etiología del EVC isquémico

10.7 Técnicas y procedimientos a emplear

La información se obtendrá de los datos referidos de los expedientes de pacientes con dentro del periodo señalado, tanto para la información basal, la información se concentrará en los formatos de recolección de datos en formato de Excel.

10.8 Procesamiento y análisis estadístico

La prevalencia de EVCJ se determinará mediante el cociente de la frecuencia obtenida entre el total de la población estudiada. Posteriormente utilizaremos el programa estadístico SPSS v.20.0 para Windows para el análisis de la asociación presentación inicial de EVC isquémico con causa de EVC. Esta asociación se realizará mediante análisis Chi cuadrada. Consideraremos significancia estadística con $p < 0.05$.

11. ASPECTOS ETICOS

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

12. CONFLICTOS DE INTERESES

No existen conflictos de intereses para la realización de este estudio.

13. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Considerando que únicamente se hará recolección de información del expediente clínico, no existe ningún riesgo para el paciente, el estudio se ajustará al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud", Título segundo, Capítulo 1, Art. 17, referente a una "investigación sin riesgo" ya que se trata de un estudio que contempla investigación documental retrospectiva.

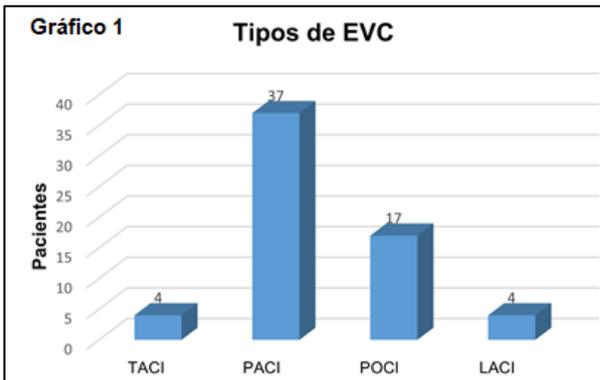
14. PERSPECTIVAS

- Conocer si existe una relación en la presentación clínica del EVC, según la OSCP y la causa etiológica específica del EVCJ.
- Conocer la epidemiología del EVCJ en el CMN 20 de Noviembre.
- Si encontramos una relación causal lo suficiente significativa, el diagnóstico etiológico específico tendrá un nuevo apoyo y se podrá disminuir la cantidad de diagnóstico indeterminados en el EVCJ.
- Permitirá conocer las causas etiológicas de los EVCJ del CMN 20 de Noviembre.
- Si existe una relación significativa entre la presentación clínica del EVCJ y la etiología, aportará una nueva herramienta en la orientación diagnóstica del algoritmo del EVCJ,
- Aportada actualización en la información etiológica del EVCJ en el servicio de Neurología, del CMN 20 de Noviembre, que no se ha realizado desde del año 2000.

15. DIFUSIÓN

Los resultados del estudio/tesis se presentarán en el Congreso de la Academia Mexicana de Neurología 2022 y se publicará en la revista Mexicana de Neurociencias.

16. RESULTADOS



Durante el periodo de estudio comprendido entre el 01 de enero del 2015 y el 30 de septiembre del 2021 se atendieron un total de 62 pacientes con diagnóstico de EVCJ isquémico, de los cuales 40 (64.5%) son mujeres y 22 (35.5%) hombres. El promedio de edad fue de 34.6 años, el paciente más joven con 18 años y el mayor con 50 años.

Gráfico 1. Del total de los 62 pacientes, la distribución de los tipos de infarto según la OSCP fueron los siguientes: 4 (6%) de los pacientes presentaron un TACI, 37 (60%) pacientes presentaron un PACI, 17 (28%) de los pacientes presentaron un POCI y 4 (6%) de los pacientes presentaron un LACI.

Gráfico 2. En cuando a la distribución del tipo de EVC isquémico según sexo, para el TACI los 4 casos se presentaron en mujeres, el PACI de los 37 casos, 12 fueron de hombres y 25 mujeres, el POCI, de los 17 años, 9 de ellos fueron hombres y 8 mujeres y el LACI 1 caso fue hombre y 3 mujeres. La distribución de los casos posiblemente se debe a que, casi una tercera parte de los pacientes son mujeres, sin embargo, es interesante que la el TACI, cuya presentación es la de mayor gravedad y mayor impacto funcional, sólo son mujeres las que lo presentaron.

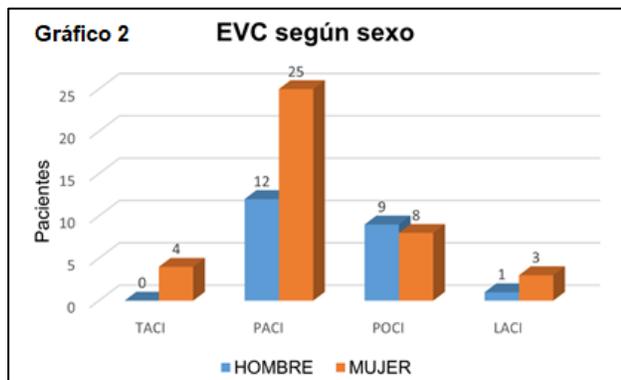


Gráfico 3. La distribución causal de los EVCJ isquémicos que se registraron, es muy similar en todos los casos, sin incluir la presentación inicial por cada tipo. La etiología más frecuente fue la criptogénica, con 13 casos (20.9%), posterior en igualdad con 11 casos (17.7%) por causa reumatológica, cardioembólica y otras causas (uso de sustancias ilícitas, medicamentos, disección arterial, eclampsia y estenosis de

arterias, uso de sustancias ilícitas, medicamentos, disección arterial, eclampsia y estenosis de

arterias intra y extracraneales), por último, con 8 casos (13%) por causa hematológica y aterotrombótico.

Gráfico 4. Frecuencia de presentación del tipo de infarto según la causa etiológica. Las pacientes que se presentaron con un TACI, de los 4 infartos las causas fueron: una reumatológica, una vascular aterosclerótica, una causa determinada conocida (disección carotídea) y una causa que no se logró determinar. El PACI, de los 37 casos, la causa más frecuente fue criptogénica (11), seguido de cardioembólico (7), reumatológico (6), vascular aterosclerótica y otras causas conocidas determinadas (5) y hematológica (3).

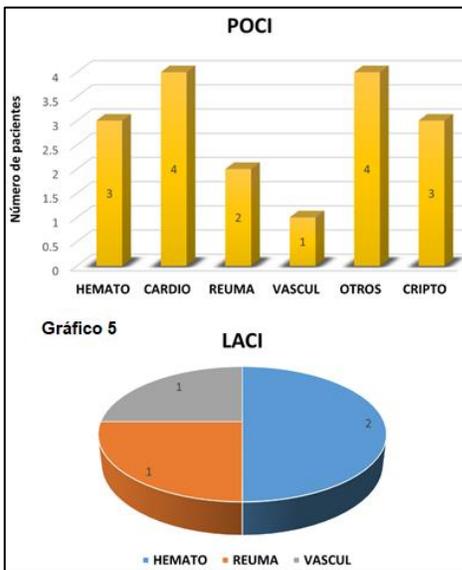
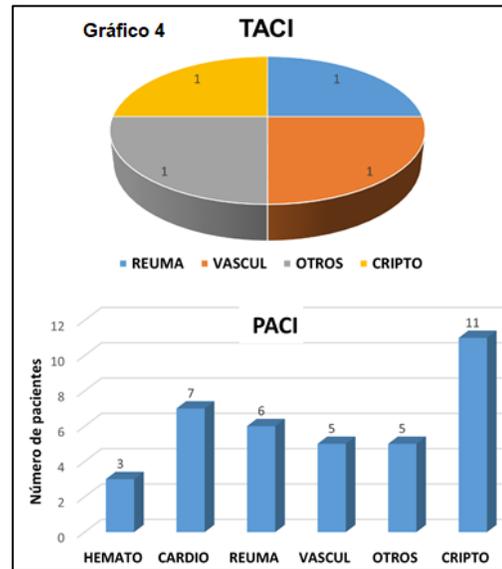


Gráfico 5. Frecuencia de presentación del tipo de infarto según la causa etiológica. POCI la etiología más frecuente fue origen cardioembólico (4), seguido de otras causas conocidas determinadas (4; síndrome de MELAS, consumo de cocaína, eclampsia y estenosis de la arteria vertebral).

LACI, 2 casos fueron por aterosclerosis vascular (los pacientes tenían hipertensión), causa hematológica y reumatológica 1 caso cada uno.

Tabla 1

		Correlaciones					
		Enf. hematológicas	Enf. cardioembólicas	Enf. reumatológicas	Enf. vascular aterosclerótica	Otra etiología conocida	Etiología incierta
Infarto total circulación anterior	Correlación de Pearson	-.095	-.124	.048	.024	.320*	-.138
	Sig. (bilateral)	.465	.340	.713	.855	.012	.289
	N	61	61	61	61	61	61
Enf. hematológicas	Correlación de Pearson	1	-.169	-.035	-.187	-.130	-.187
		Edad del paciente	Genero del paciente	Diabetes mellitus	Hipertensión arterial	IMC >30 kg/m2	Consumo de tabaco
Infarto total circulación anterior	Correlación de Pearson	-.040	.213	-.095	-.124	.357**	-.007
	Sig. (bilateral)	.758	.099	.465	.340	.005	.955
	N	61	61	61	61	61	61

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).
* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 2		Correlaciones					
		Enf. hematológicas	Enf. cardioembólicas	Enf. reumatológicas	Enf. vascular aterosclerótica	Otra etiología conocida	Etiología incierta
Infarto parcial circulación anterior	Correlación de Pearson	-.236	.029	.029	-.073	-.026	.255*
	Sig. (bilateral)	.067	.827	.827	.578	.843	.047
	N	61	61	61	61	61	61
		Edad del paciente	Genero del paciente	Diabetes mellitus	Hipertensión arterial	IMC >30 kg/m2	Consumo de tabaco
Infarto parcial circulación anterior	Correlación de Pearson	-.013	.107	.079	.029	-.185	-.054
	Sig. (bilateral)	.920	.412	.543	.827	.154	.681
	N	61	61	61	61	61	61

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).
* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 3		Correlaciones					
		Enf. hematológicas	Enf. cardioembólicas	Enf. reumatológicas	Enf. vascular aterosclerótica	Otra etiología conocida	Etiología incierta
Infarto lacunar	Correlación de Pearson	.320*	-.124	.048	.024	-.095	-.138
	Sig. (bilateral)	.012	.340	.713	.855	.465	.289
	N	61	61	61	61	61	61
		Edad del paciente	Genero del paciente	Diabetes mellitus	Hipertensión arterial	IMC >30 kg/m2	Consumo de tabaco
Infarto lacunar	Correlación de Pearson	.027	-.058	-.095	.220	.135	-.007
	Sig. (bilateral)	.839	.658	.465	.088	.300	.955
	N	61	61	61	61	61	61

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).
* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 4		Correlaciones					
		Enf. hematológicas	Enf. cardioembólicas	Enf. reumatológicas	Enf. vascular aterosclerótica	Otra etiología conocida	Etiología incierta
Infarto circulación posterior	Correlación de Pearson	.120	.089	-.101	.034	-.109	-.056
	Sig. (bilateral)	.356	.496	.437	.797	.403	.670
	N	61	61	61	61	61	61
		Edad del paciente	Genero del paciente	Diabetes mellitus	Hipertensión arterial	IMC >30 kg/m2	Consumo de tabaco
Infarto circulación posterior	Correlación de Pearson	.060	-.173	.120	-.101	-.083	.045
	Sig. (bilateral)	.648	.182	.356	.437	.527	.731
	N	61	61	61	61	61	61

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).
* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

16.1 Análisis estadístico entre la presentación inicial del EVC isquémico y la causa etiológica

El análisis estadístico se realizó con el coeficiente de correlación de variables de Pearson, donde el análisis para considerarse significativo debe ser positivo en el coeficiente de correlación de Pearson y tener una $p < 0.05$. La tabla 1 muestra, que existe significancia estadística entre la presentación inicial de un TACI y que la causa etiológica será otra de origen determinado, con un coeficiente de Pearson positivo de 0.320 y una $p < 0.05$ ($p = 0.012$), lo que demuestra una correlación directa de ambas variables. El caso específico de esta paciente fue una disección carotídea.

También se encontró significancia entre la presentación inicial de un TACI y que el paciente tenga obesidad, con un coeficiente de Pearson positivo de 0.357 y una $p < 0.05$ ($p = 0.005$), demostrando una correlación bilateral, existe mayor probabilidad que un paciente joven con obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), presente de manera inicial un EVC isquémico tipo TACI y que un paciente joven con presentación inicial de un EVC isquémico tipo TACI, tenga obesidad.

La tabla 2 muestra una correlación entre la presentación inicial del EVC isquémico tipo PACI y que la causa etiológica sea indeterminada, con un coeficiente de Pearson positivo de 0.255 y una $p < 0.05$ ($p = 0.047$).

No se encontraron otras relaciones con suficiente significancia estadística, para ser consideradas dentro de resultados positivos para el estudio.

17. DISCUSIÓN

El presente estudio representa la experiencia en cuanto a Infartos cerebral en adultos menores de 50 años, atendidos en el servicio de Neurología del CMN “20 de Noviembre” en un periodo de 5 años, comprendido entre el 01 de enero del 2015 y 30 de septiembre de 2021. Del total de 62 casos con EVC isquémico, el 20% no se pudo determinar la causa (13 casos), una prevalencia menor reportada en los estudios previos realizados fuera de nuestro centro y una prevalencia menor reportada en el único estudio realizado en nuestro centro (26%). 3,4,19

La relación de presentación entre hombres y mujeres también es distinta a la reportada en el año 2000 en nuestro centro, donde no hubo diferencia entre ambos sexos, en nuestro estudio la presentación fue más frecuente en mujeres con 40 casos (64.5%). 3,4,19

Las causas en nuestros pacientes en orden de frecuencia fueron: criptogénica en 20 % lo cual es menor a lo reportado internacionalmente y en nuestro centro, lo cual demuestra que los exámenes de laboratorio y de gabinete que se realizan a los pacientes con EVCJ, son más completos y con mejores seguimientos después de la hospitalización y en consulta externa. La segunda causa, en igualdad de casos fueron causa reumatológica, cardioembólica y otras causas (uso de sustancias ilícitas, medicamentos, disección arterial, eclampsia y estenosis de arterias intra y extracraneales), por último, con 13% la etiología fue por causa hematológica y aterotrombótico, distinto a lo reportado previamente en nuestro centro, donde la causa aterotrombótica fue la segunda en frecuencia y más acorde a los reportes internacionales, donde la aterosclerosis prematura es una causa poco frecuente de EVCJ.3,19,31

Acorde algunos estudios sobre factores de riesgo y presentación inicial del EVC isquémico, sólo pudimos demostrar la presencia de obesidad como riesgo directo agregado. Los estudios previos realizados, muestran más inclinaciones a trastornos cardiacos, si bien nuestro estudio demuestra que el origen cardioembólico tiene alta prevalencia de frecuencia como causa de EVCJ isquémico, nuestro estudio no estuvo enfocado en esa relación, además que ningún paciente presentaba FA como causa subyacente, lo que se reportan en otros estudios similares.³¹

18. CONCLUSIONES

Existe diferencia en la prevalencia de la etiología de los EVJ isquémicos, según lo reportado en el estudio realizado en el año 2000 en nuestro centro, se mantiene como causa más frecuente el origen no determinado, pero la arterioesclerosis prematura ya no es la segunda causa, el resto se mantiene en misma frecuencia, podemos suponer que esto se debe a el incremento de estudios disponibles en nuestro centro, así como la mejora en las técnicas de los estudios de laboratorio y gabinete que tenemos en nuestro centro.

La relación entre un TACI y una disección carotidea como causa etiológica, es algo esperado, debido a la naturaleza y localización anatómica de la lesión que provoca el EVC, algo ya reportado en otros estudios.

La relación entre TACI como presentación inicial y obesidad como factor de riesgo y variable independiente, es algo que recalcar, debido a que el TACI es la presentación con mayor mortalidad y peor pronóstico después de su egreso hospitalario, por lo tanto, es un punto a tener en cuenta para la prevención primaria de estos pacientes.

Finalmente, la relación significativa entre un PACI y la causa indeterminada como etiología, por la alta frecuencia de aparición de PACI (presentación clínica inicial más frecuente) y la mayor prevalencia de EVCJ criptogénico, es algo que se tenía contemplado, debido a otros reportes similares.

Finalmente, aunque no se cumplió el objetivo principal del estudio, podemos obtener que la obesidad agrega un peor pronóstico en los pacientes jóvenes que se presentan con EVC isquémicos, por lo cual es un área donde los Neurólogos tendrán que trabajar arduamente para una mejor prevención primaria, sobre todos por los estragos funcionales de estos casos en pacientes jóvenes.

19. BIBLIOGRAFIA

1. Huggins HE, Brady M, Emma JP, Thaler DE, Leung LY. Differences in presenting symptoms of acute stroke among young and older adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Aug;29(8):104871.
2. Hathidara MY, Saini V, Malik AM. Stroke in the Young: a Global Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Nov 25;19(11):91.
3. Olmos Olmos AA, Núñez Orozco L. Enfermedad Vascul ar Cerebral isquémica en menores de 45 años. *Rev Mex Neuroci.* 2000 Ago; 1(2).
4. Conde-Cardona, Giancarlos, Medrano-Carreazo, Juan Camilo, Parada-Artunduaga, Michelle Daniela, Maldonado-Brigante, John Mario, Quintero-Marzola, Iván Dario, Yepes-Caro, Jorge Armando, & Moscote-Salazar, Luis Rafael. (2021). Enfermedad cerebrovascular en pacientes jóvenes: aspectos claves de la literatura. *Acta Neurológica Colombiana*, 37(1), 39-48
5. Tei H, Uchiyama S, Koshimizu K, Kobayashi M, Ohara K. Correlation between symptomatic, radiological and etiological diagnosis in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand.* 1999 Mar;99(3):192-5.
6. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, Tan KS, Debette S, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2018 Sep;17(9):790-801.
7. Putaala J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *Eur Stroke J.* 2016 Mar;1(1):28-40.
8. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM , Chiquete E, León-Jiménez C, Arauz A, Villarreal-Careaga J, Rangel-Guerra R, Ramos-Moreno A, Barinagarrementería F, y los investigadores del estudio PREMIER . Manejo agudo y pronóstico a un año en pacientes mexicanos con un primer infarto cerebral: resultados del estudio multicéntrico PREMIER. *Rev Neurol* 2010;51 (11):641-649
9. Putaala J. Ischemic Stroke in Young Adults. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2020 Apr;26(2):386-414.

10. Aigner A, Grittner U, Rolfs A, Norrving B, Siegerink B, Busch MA. Contribution of Established Stroke Risk Factors to the Burden of Stroke in Young Adults. *Stroke*. 2017 Jul;48(7):1744-1751.
11. Renna R, Pilato F, Profice P, Della Marca G, Broccolini A, Morosetti R, Frisullo G, Rossi E, De Stefano V, Di Lazzaro V. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Mar;23(3): e221-7.
12. Van Alebeek ME, Arntz RM, Ekker MS, Synhaeve NE, Maaijwee NA, Schoonderwaldt H, van der Vlugt MJ, van Dijk EJ, Rutten-Jacobs LC, de Leeuw FE. Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The FUTURE study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Sep;38(9):1631-1641.
13. George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults: A Focused Update. *Stroke*. 2020 Mar;51(3):729-735.
14. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Consoli D, Wolfe CD, Giroud M, Rudd A, Burger I, Ghetti A, Inzitari D; European BIOMED Study of Stroke Care Group. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke. Data from a multicenter multinational hospital-based registry. The European Community Stroke Project. *J Neurol Sci*. 2006 May 15;244(1-2):143-50.
15. Arauz, Antonio, & Ruíz-Franco, Angélica. (2012). Enfermedad vascular cerebral. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 55(3), 11-21.
16. JJ. Zarranz; Neurología. 6ta. ed. España: 2017.
17. L. Rowland, T. Pedley-Meritt's Neurology 12th ed-Lippincott (2010).
18. Mohr, J. P. (2004). *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management*. New York: Churchill Livingstone.
19. Groot AE, Treurniet KM, Jansen IGH, Lingsma HF, Hinsenveld W, van de Graaf RA, Roozenbeek B, Willems HC, Schonewille WJ, Marquering HA, van den Berg R, Dippel DWJ, Majoie CBLM, Roos YBWEM, Coutinho JM; MR CLEAN Registry Investigators. Endovascular treatment in older adults with acute ischemic stroke in the MR CLEAN Registry. *Neurology*. 2020 Jul 14;95(2): e131-e139.
20. Joseph Jankovic, John C. Mazziotta, Scott L. Pomeroy, Nancy J. Newman-Bradley and Daroff's Neurology in clinical practice. 2-Elsevier (2021).

22. Silva F, Quintero C, Zarruk JG. Comportamiento epidemiológico de la enfermedad cerebrovascular en la población Colombiana. En Pérez GE Ed. Guía Neurológica 8. Enfermedad Cerebrovascular. Bogotá: Asociación Colombiana de Neurología; 2007:23-29.
23. Allan H. Ropper, Martin A. Samuels, Joshua Klein, Sashank Prasad-Adams And Victor's Principles Of Neurology-McGraw-Hill Education (2019).
24. Ruland S, Aiyagari V. Cerebral Autoregulation and Blood Pressure Lowering. Hypertension 2007; 49: 977-978.
25. Salas, Marco & Molina, Christa & Sancho, Stephanie. (2020). Fisiopatología de la cascada isquémica y su influencia en la isquemia cerebral. Revista Médica Sinergia. 5. e555.
26. Schöberl, Florian & Ringleb, Peter & Wakili, Reza & Poli, Sven & Wollenweber, Frank & Kellert, Lars. (2017). Juvenile Stroke: A Practice-Oriented Overview. Deutsches Arzteblatt International. 114. 527-534.
27. Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, Molina JA, Gomez de la Cámara A. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. Eur Neurol. 2007;57(4):212-8.
28. Crespo Pimentel B, Willeit J, Töll T, Kiechl S, Pinho E Melo T, Canhão P, Fonseca C, Ferro J. Etiologic Evaluation of Ischemic Stroke in Young Adults: A Comparative Study between Two European Centers. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019 May;28(5):1261-1266.
29. Charles P. Warlow, Jan van Gijn, Martin S. Dennis, Joanna M. Wardlaw, John M. Bamford, Graeme J. Han-Stroke_ Practical Management (2008).
30. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. Stroke. 2009 Apr;40(4):1195-203.
31. Pittock SJ, Meldrum D, Hardiman O, Thornton J, Brennan P, Moroney JT. The Oxfordshire Community Stroke Project classification: correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2003 Jan;12(1):1-7.

20. ANEXOS

	NOMBRE	SEXO	EDAD	Factores de riesgo				
				OBES	TAB	HAS	DM	OTRO
1	AYALA LUIS ALEJANDRO	H	31		1			
2	ARMENTA AYALA CLAUDIA	M	49			1	1	
3	BACAB CAN JOAQUIN ALBERTO	H	35		1	1		
4	CABIEDES HERNANDEZ EDUARDO	H	42		1			
5	CETZ PANTI JUANA PAULA	M	48					
6	COLORADO LUNA DORIAN	H	18				1	1
7	CORDOBA BAUTISTA JOSE	H	39					
8	CRUZ ORTIZ JOSE RAMON	H	36					
9	CUELLAR CALLEJA FERNANDA	M	38					
10	EMETERIO AGUIRRE PERLA	M	41					
11	ESCAMILLA CASILLAS ALEJANDRA	M	46					
12	FAUSTINO MENDOZA SILVIA	M	43		1			1
13	FAUTSCH ARRANZ MARLENE	M	27					
14	FLORES DOMINGUEZ ERICK	H	47					
15	FUENTES TREJO MARIA	M	46	1	1			
16	GARCIA RENDON RAUL	H	48		1			1
17	GONZALEZ RAMIREZ NORA	M	24					
18	GONZALEZ RINCON ZUHAIL	M	36					
19	GUERRERO TOXQUI YOHANI	M	27					
20	HERNANDEZ MENDIOLA HECTOR	H	35					1
21	HERNANDEZ RAMIREZ JUANA	M	40					1
22	ISLAS ESTRADA LETICIA	M	38					1
23	LANDA BERNAL DOLORES	M	41					1
24	LOMELI OROZCO ROSALBA	M	48					
25	LOPEZ GONZALEZ LILIANA	M	26				1	
26	MARTINEZ CAMACHO CELLY	M	34					
27	MARTINEZ LOPEZ ELEUTERIA	M	43					1
28	MARTINEZ VELASCO CINDY	M	38	1		1		
29	MORALES ROQUE DAVID	H	17					
30	MOYA SEGURA JUAN	H	45					1
31	MUÑIZ MORAN DIANA	M	36					1
32	MUÑOZ LOPEZ ABEL	H	33		1			
33	NERI MARTINEZ LISSET	M	10					
34	OCAMPO BOBADILLA BLANCA	M	39		1			
35	OCHOA CASQUERA ROSA	M	47		1	1		
36	OLGUIN JACOME KAREN	M	23					
37	OLVERA LUNA JORGELI	H	37		1			
38	OLVERA MORENO ROSA	M	44					
39	PASILLAS GONZALEZ XOCHITL	M	47					
40	PONCE MARQUEZ CLAUDIA	M	36					

41	RAMIREZ NAVA OLIVIA	M	43			1		
42	RAMIREZ RAMIREZ GABRIELA	M	22					
43	RAMOS CABRERA ALEJANDRO	H	35					
44	REYES OLVERA JUAN LUIS	H	22		1			1
45	RIOS MARTINEZ MIGUEL	H	43		1	1		1
46	RIVERA RUIZ JOSE ALBERTO	H	50	1		1	1	
47	RODRIGUEZ GONZALEZ JOSE	H	45		1		1	
48	RODRIGUEZ OCHOA LILIANA	M	31					
49	RODRIGUEZ ROMERO JOSE	H	42			1		
50	ROJAS VERDE KARLA	M	35	1		1		
51	ROJO DIAZ EMMANUEL	H	13					1
52	RUBIO MORENO MIREYA	M	39					
53	SALAS MEDINA JESUS	H	25					
54	TORRES VALDES SELENE	M	36					
55	TREJO RAMIREZ SANDRA	M	31					
56	VEGA ESQUIVEL LILIA	M	40	1				1
57	VEGA PEREZ GABRIELA	M	46	1	1	1		1
58	VILLARREAL CEDILLO ENRIQUE	H	48		1	1	1	1
59	VILLASEÑOR YAÑEZ PAULA	M	39		1		1	
60	VIRGEN DOMINGUEZ ALEJANDRO	H	42					
61	ZARAZUA CASTAÑEDA BRENDA	M	16					

NOMBRE	TIPO DE EVC				DIAGNÓSTICO FINAL					
	TACI	PACI	POCI	LACI	HEM	CAR	REU	VAS	OTRO	CRIP
AYALA LUIS ALEJANDRO			1		1					
ARMENTA AYALA CLAUDIA		1						1		
BACAB CAN JOAQUIN ALBERTO		1						1		
CABIEDES HERNANDEZ EDUARDO			1							1
CETZ PANTI JUANA PAULA		1								1
COLORADO LUNA DORIAN		1								1
CORDOBA BAUTISTA JOSE		1								1
CRUZ ORTIZ JOSE RAMON		1								1
CUELLAR CALLEJA FERNANDA		1	1				1			
EMETERIO AGUIRRE PERLA		1					1			
ESCAMILLA CASILLAS ALEJANDRA		1								1
FAUSTINO MENDOZA SILVIA			1			1				
FAUTSCH ARRANZ MARLENE				1			1			
FLORES DOMINGUEZ ERICK			1		1					
FUENTES TREJO MARIA	1							1		
GARCIA RENDON RAUL			1					1		
GONZALEZ RAMIREZ NORA			1			1				
GONZALEZ RINCON ZUHAIL				1	1					
GUERRERO TOXQUI YOHANI			1						1	

HERNANDEZ MENDIOLA HECTOR										1
HERNANDEZ RAMIREZ JUANA		1							1	
ISLAS ESTRADA LETICIA		1						1		
LANDA BERNAL DOLORES		1				1				
LOMELI OROZCO ROSALBA		1					1			
LOPEZ GONZALEZ LILIANA		1	1							1
MARTINEZ CAMACHO CELLY	1								1	
MARTINEZ LOPEZ ELEUTERIA		1			1					
MARTINEZ VELASCO CINDY		1							1	
MORALES ROQUE DAVID			1			1				
MOYA SEGURA JUAN		1				1				
MUÑOZ MORAN DIANA		1				1				
MUÑOZ LOPEZ ABEL		1								1
NERI MARTINEZ LISSET		1								1
OCAMPO BOBADILLA BLANCA		1								1
OCHOA CASQUERA ROSA		1				1				
OLGUIN JACOME KAREN		1					1			
OLVERA LUNA JORGELI		1								1
OLVERA MORENO ROSA		1						1		
PASILLAS GONZALEZ XOCHITL		1				1				
PONCE MARQUEZ CLAUDIA			1					1		
RAMIREZ NAVA OLIVIA		1					1			
RAMIREZ RAMIREZ GABRIELA		1					1			
RAMOS CABRERA ALEJANDRO		1								1
REYES OLVERA JUAN LUIS		1								1
RIOS MARTINEZ MIGUEL				1				1		
RIVERA RUIZ JOSE ALBERTO			1					1		
RODRIGUEZ GONZALEZ JOSE			1							1
RODRIGUEZ OCHOA LILIANA	1						1			
RODRIGUEZ ROMERO JOSE			1			1				
ROJAS VERDE KARLA				1	1					
ROJO DIAZ EMMANUEL		1					1			
RUBIO MORENO MIREYA		1						1		
SALAS MEDINA JESUS		1				1				
TORRES VALDES SELENE			1				1			
TREJO RAMIREZ SANDRA		1						1		
VEGA ESQUIVEL LILIA	1									1
VEGA PEREZ GABRIELA		1				1				
VILLARREAL CEDILLO ENRIQUE		1						1		
VILLASEÑOR YAÑEZ PAULA		1			1		1			
VIRGEN DOMINGUEZ ALEJANDRO			1					1		
ZARAZUA CASTAÑEDA BRENDA			1		1					