

**Artículo de revisión****Evento vascular isquémico en pacientes jóvenes**

Francisco Hernández Pérez*

RESUMEN

El evento vascular cerebral en pacientes jóvenes (EVCJ) en menores de 45 años es un evento raro en general, con una frecuencia entre un 4 al 5% de los pacientes con EVC, con una incidencia de 10 en 100,000 habitantes y una mortalidad del 2.5%. A pesar de que es un evento poco frecuente, las consecuencias pueden ser devastadoras porque afecta tanto al paciente en edad reproductiva como a sus familias. Correlativamente hay una mejor supervivencia en pacientes jóvenes que en aquellos pacientes de edad avanzada con un evento vascular, sin embargo, la mayoría de jóvenes sobrevivientes a un evento vascular cerebral tienen secuelas emocionales, sociales y/o físicas que deterioran su calidad de vida. Así mismo, el EVCJ puede ocurrir con una amplia variedad de signos y síntomas dependiendo del área afectada; convulsiones, alteraciones del lenguaje, incoordinación, dificultad para caminar o inexplicables cambios del estado de alerta, aunque los más comunes son los déficit motores focalizados. Y a pesar de que el EVC tiene poca frecuencia, su causalidad es variada; arriba del 20% no se encuentra causa alguna y en un 4% corresponderán a una causa hematológica. Los factores de riesgo fuertemente asociados con un EVC en jóvenes son el tabaquismo, la hipertensión, la dislipidemia y la historia de eventos vasculares en familiares jóvenes.

Las causas más comunes son la aterosclerosis, el cardioembolismo así como las vasculopatías y las alteraciones hematológicas aunque un porcentaje alto no es posible determinar su causa a pesar de lo variado de los estudios que incluyen estudios contrastados de cráneo, así como cardíaco y hematológicos.

En el tratamiento se pone énfasis en la prevención, dada las consecuencias, la rehabilitación y la mayoría de casos necesitan antiagregantes plaquetarios y anticoagulación.

Palabras clave: Evento vascular cerebral, factores de riesgo, aterosclerosis, síndrome antifosfolípidos.

ABSTRACT

The cerebral vascular event in young patients (EVCJ) in children under age 45 is a rare event in general, with a frequency between 4 to 5% of patients with EVC, with an incidence of 10 in 100,000 and a mortality 2.5%. Although a rare event, the consequences can be devastating because it affects both the patient of childbearing age and their families. Correspondingly there is a better survival in younger than older patients with a vascular event, however, most young survivors of a cerebral vascular event have emotional scars, social and/or physical disabilities that impair their quality of life. And despite the EVC has infrequently, its causality is varied; above 20% is not a reason and in 4% correspond to a haematological cause. Risk factors strongly associated with an EVC in youths are smoking, hypertension, dyslipidemia, and history of vascular events in young families.

The most common causes are atherosclerosis, cardioembolism well as the vascular and hematologic disorders but a high percentage is not possible to determine their cause despite the variety of studies including contrast studies of skull and heart and blood. In the treatment emphasis is on prevention, given the consequences, rehabilitation and most cases need antiplatelet and anticoagulation.

Key words: Cerebral vascular event, risk factors, atherosclerosis, antiphospholipid syndrome.

* Profesor Universitario, Servicio de Urgencias HGZ 47 IMSS.

Correspondencia:

Dr. Francisco Hernández Pérez

Calle Cerro del Coyote MZ. 11 Lote 14 Col. San Nicolás II, Tlapan CP 14734 D.F. México. Tel. 56141662. E-mail: turco168@hotmail.com

Recibido para publicación: 25 de febrero, 2010

Aceptado: 20 de marzo, 2010

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/archivosdemedicinadeurgencia>

INTRODUCCIÓN

Se considera evento vascular cerebral en pacientes jóvenes (EVCJ) cuando éste se presenta en menores de 45 años; es un evento raro en general, con una frecuencia de 4 a 5% en Occidente, pero que en regiones de Asia puede llegar hasta el 10%, con una incidencia de 10 en 100,000 habitantes y una mortalidad del 2.5% (con mayor frecuencia en hombres). A pesar de que es un evento poco frecuente, las consecuencias pueden ser devastadoras porque afecta tanto al paciente en edad reproductiva como a sus familias. Recientemente, se ha incrementado el interés en su estudio debido al incremento en su registro. Correlativamente, ante un evento vascular, hay una mejor supervivencia en pacientes jóvenes que en aquéllos de edad avanzada; sin embargo, la mayoría de jóvenes sobrevivientes tienen secuelas emocionales, sociales y/o físicas que deterioran su calidad de vida.¹⁻⁶ Así mismo, el EVCJ puede ocurrir con una amplia variedad de signos y síntomas dependiendo del área afectada; convulsiones, alteraciones del lenguaje, incoordinación, dificultad para caminar o inexplicables cambios del estado de alerta, aunque los más comunes son los déficit motores focalizados.⁷ Y a pesar de que el EVC tiene poca frecuencia, su causalidad es variada; en arriba del 20% no se encuentra causa alguna y un 4% corresponderá a una causa hematológica,^{1,8,9} mientras que en ancianos regularmente se relaciona con daño vascular intrínseco o de origen cardíaco relacionados con la edad. En el paciente joven se deben buscar otras etiologías no relacionadas a la edad, como las de origen hematológico o medioambientales.¹⁰ Aunque no está del todo claro, en jóvenes es más alta la mortalidad en hombres aunque en otros países suele ser en mujeres.¹¹

Existen varias clasificaciones en cuanto a la presentación del EVCJ; sin embargo, son dos las que se destacan en nuestro país. La primera se refiere a la clasificación basada en su etiología: (TOAST Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, por su siglas en inglés) y la clasificación topográfica.¹²

FACTORES DE RIESGO

Los factores más importantes asociados a la presencia de EVCJ son el tabaquismo, la dislipidemia, cardiopatía, diabetes mellitus, hipertensión arterial y antecedentes familiares de EVC en jóvenes; en algunos estudios se ha encontrado la presencia de un complejo metabólico de 2 ó 3 componentes fuertemente asociado a un EVC.¹⁴⁻¹⁹

La hipertensión, como los niveles bajos de las lipoproteínas de alta densidad, está asociada a una mayor frecuencia de EVC en pacientes jóvenes, mientras que 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 tanto la frecuencia de EVC hemorrágico como isquémico predominantemente en hombres y el riesgo puede permanecer elevado aun después de haber suspendido el hábito del tabaco, después de 14 años. En mujeres se impone el uso de contraceptivos, la migraña y la valvulopatía reumática con fibrilación auricular.²⁰

En un estudio de 1997, se encontró que el riesgo relativo de EVC en pacientes diabéticos fue de 11.6, (intervalo de confianza del 95% [1.2 a 115.2]); hipertensión (6.8 [3.3 a 13.9]); enfermedad cardíaca (2.7 [1.1 a 6.4]); tabaquismo (2.5 [1.3 a 5.0]); alcoholismo intenso crónico (60 g de alcohol por día) (15.3 [1.0 a 232.0]).²¹

La obesidad también se ha asociado a un incremento en el riesgo de EVC, tanto isquémico como hemorrágico, independientemente de otros factores de riesgo como diabetes, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia; sin embargo, todo esto aún es discutido.¹⁸

Aunque todavía es controversial la asociación entre dislipidemia y eventos vasculares en jóvenes, algunos estudios han encontrado que una HDL baja incrementa el riesgo de EVC en esta población y debe ser considerada dentro del manejo de pacientes jóvenes, ya que aparentemente la pravastatina tiene un moderado efecto en reducir el riesgo de EVC isquémico en pacientes con un infarto al miocardio previo o angina inestable.^{14,22,23}

Se reportan casos de EVCJ en pacientes con consumo de drogas; se describe que el uso de anfetaminas, cocaína y otras drogas excitatorias causan vasoespasmo y posible oclusión de la arteria cerebral media; sin embargo, el uso de cocaína está relacionada tanto a eventos isquémicos como hemorrágicos (tiene el doble de riesgo para este último). En el caso de la marihuana, aparentemente causa mutación de la proteína A. Aunque la asociación no parece ser muy fuerte, se han reportado algunos casos de EVC isquémico en pacientes que se encontraban consumiéndola.²⁴⁻²⁷

La migraña es la más común de las cefaleas en adultos jóvenes, con una prevalencia del 4% antes de la pubertad, para incrementarse a casi un 25% en mujeres cercanas a los 30 años. El mecanismo de esta asociación potencial es la hiperagregabilidad plaquetaria y la disminución del flujo sanguíneo ce-

rebral, es decir, aparentemente es un factor potencial pero deberá estudiarse más su relación y sus mecanismos de producción,²⁸ ya que en los estudios, hasta ahora, la asociación entre migraña y el EVC en jóvenes tiene resultados muy dispares. Algunos estudios no han encontrado diferencias entre la presencia de migraña y un incremento del EVC.²⁹ Sin embargo, la frecuencia de migraña en cierto sector de la población y la frecuencia en la que se ha encontrado en los pacientes con EVC, obliga a pensar en una relación; Etminan encontró un incremento de riesgo de 1.8 en pacientes con migraña, pero que además habían tenido aura, 2.3 veces sin aura y 8.7 veces más, de pacientes con migraña e ingesta de contraceptivos orales.³⁰ Es decir, aparentemente el riesgo de EVC en pacientes con migraña se incrementa ante la presencia de aura, sobre todo en mujeres, y de otros factores de riesgo como hipertensión, tabaquismo, contraceptivos, etc., y se han observado con más frecuencia lesiones en la circulación anterior, así como un origen aterogénico en pacientes con EVC y presencia de migraña.^{28,31-34}

El embarazo no parece ser un factor de riesgo para la presencia de EVC; en un estudio se encontró que la presencia de EVC en jóvenes embarazadas era más frecuente posterior a las 6 semanas después del parto.³⁵

Finalmente, tanto las minorías como los pacientes más pobres tienen mayor riesgo de muerte; tal vez esto se relacione con la calidad de atención y menor acceso a los institutos de salud.³⁶

Factores de riesgo asociados al EVC en pacientes jóvenes:

- Tabaquismo[‡]
- HAS[‡]
- Dislipidemia (Disminución de la HDL)[‡]
- Historia familiar de EVC en pacientes jóvenes[‡]
- Historia de migraña con aura
- Diabetes mellitus
- Uso de contraceptivos orales
- Cardiopatía reumática

[‡] Fuertemente asociados.

TIPOS DE EVC

En la mayoría de las investigaciones en pacientes jóvenes con un EVC, se utiliza la clasificación TOAS y las presentaciones más frecuentes son:^{2,4,10,14,37-40}

1. Cardioembolismo.
2. Enfermedad de pequeños vasos.
3. Enfermedad aterosclerótica de grandes vasos.

4. Evento de causa determinada.
5. Causa no determinada.
6. Isquemia cerebral transitoria.

Diagnóstico de alta prioridad

- a. Aterosclerosis.
- b. Cardioembolismo.
- c. Vasculopatía no aterosclerótica.
- d. Alteración hematológica.

Diagnóstico de baja prioridad

- a. Infartos lacunares.
- b. Isquemia migrañosa.
- c. Uso de contraceptivos.
- d. Indeterminada.

CLASIFICACIÓN TOPOGRÁFICA

Territorio carotídeo

Territorio profundo de la arteria cerebral media.

División superior de arteria cerebral media.

División inferior de arteria cerebral media.

Infarto completo de arteria cerebral media.

Arteria carotídea anterior.

Arteria cerebral anterior.

Arteria carótida interna completa (cerebral media + cerebral anterior).

Infartos en territorios múltiples.

Infartos fronterizos (anterior, posterior, subcortical).

Territorio vertebrobasilar

Tronco:

Médula.

Protuberancia.

Mesencéfalo.

Combinado.

Cerebelo:

Arteria cerebelosa posteroinferior.

Arteria cerebelosa anteroinferior.

Arteria cerebelosa superior.

Otras.

Tálamo:

Paramediano.

Inferolateral.

Carotídea posterior.

Tubera talámica.

Arteria cerebral posterior cortical.

Arteria cerebral posterior total-subtotal.

Infartos múltiples en territorio vertebrobasilar.

Infartos múltiples de territorio carotídeo y vertebrobasilar

ETIOLOGÍA

El embolismo cardiaco es la causa más frecuente de EVC en pacientes menores de 40 años, mientras que la aterosclerosis es más frecuente entre los 41 y 50 años. La incidencia de aterosclerosis es pobre, varía de 5 a 17% en la génesis del EVC en jóvenes, lo que difiere ampliamente con el resto de la población; sin embargo, en la mayoría de estudios en los que es posible establecer el diagnóstico, el cardioembolismo es una de las primeras causas, seguida de aterosclerosis y vasculopatía no aterosclerosa, así como de causas hematológicas en menor proporción.^{9,41} La aterosclerosis incrementa su frecuencia proporcionalmente con la edad, es decir, mientras a mayor edad, su presentación se va pareciendo más a las características de los pacientes adultos.

El origen cardioembólico engloba a tres principales causas: la cardiopatía reumática, la persistencia del foramen oval y el prolapso mitral.^{4,14}

PROLAPSO VALVULAR

Otra causa que continúa siendo controversial es la asociación entre el prolapso valvular mitral y la presencia de EVC en pacientes jóvenes; sin embargo, en varios estudios recientes no se ha podido evidenciar tal asociación que según parece se debe a una mejor sensibilidad de los criterios ecocardiográficos para llegar al diagnóstico, ya que la prevalencia de EVCJ en pacientes con prolapso mitral es muy baja.^{42,43}

FORAMEN OVAL

El *foramen ovale* siempre está abierto durante el desarrollo fetal para mejorar el flujo sanguíneo fetal. Normalmente, éste se cierra después del nacimiento. La presión en la aurícula izquierda aumenta en relación con el derecho y produce el adosamiento del *septum primum* sobre el *secundum*, los que con el tiempo se fusionan y lo único que queda como resultado es la porción de la fosa oval cubierta sólo con el tejido membranoso del *septum primum*. Sin embargo, hasta en un 30% de adultos permanece abierto. En estos casos, el flujo sanguíneo se invierte (de derecha a izquierda) debido a la comunicación de la aurícula derecha con la izquierda.⁴⁴ En diferentes estudios se ha encontrado la asociación entre la permanencia del foramen oval y los eventos isquémicos en pacientes jóvenes investigados mediante Doppler transcranial (TCD) y ecocardiografía transesofágica; así mismo, aparentemente las anomalías del *septum* auricular y de los aneurismas auriculares incrementan la frecuencia de

arritmias, la formación de trombos y el desarrollo de un EVC en jóvenes.^{45,46}

En la clínica, la afasia de broca es la más común debido a que los infartos son más comunes en el territorio de la ACM; los émbolos tienen mayor prevalencia anatómica en esta área; los infartos lacunares regularmente envuelven al tálamo o a la cápsula interna.⁴⁷

ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN

Aproximadamente, entre 4 y 5% del total de los eventos cerebrovasculares en pacientes jóvenes se deben a una variedad de alteraciones hematológicas. La mayoría de las alteraciones se asocian con una tendencia trombótica.

La coagulación sanguínea consiste en una serie de reacciones que finalizan con la formación de trombina, enzima proteolítica con la capacidad de transformar fibrinógeno a fibrina. En la actualidad se conoce la importancia que tienen las superficies celulares (plaquetas, células endoteliales, fibroblastos y monocitos) en la coagulación sanguínea. Las células tienen dos papeles básicos en la hemostasia normal: proporcionar los factores de la coagulación que no estén presentes en el plasma normal, y proporcionar una superficie para el ensamblaje de los complejos enzima/cofactor y su interacción con los sustratos para formar el coágulo de fibrina. En esta interacción dinámica entre proteínas se genera un poderoso mecanismo de amplificación con objeto de generar el coágulo de fibrina y detener la extravasación de sangre. Por otra parte, este poderoso mecanismo de amplificación es controlado por un sistema fisiológico de regulación antitrombótica que involucra la participación de diversas proteínas con funciones complejas y específicas tales como: proteína C, proteína S, antitrombina III, cofactor II de la heparina y más recientemente descritos, el inhibidor fisiológico de la vía del factor tisular (IVFT), la proteína Z, el inhibidor fibrinolítico dependiente de la trombina (TAFI) y las anexinas, además de la importante participación del sistema de fibrinólisis, cuya función es la de regular la formación de la fibrina. Este equilibrio dinámico entre los diferentes sistemas que componen la hemostasia permite que la sangre se mantenga fluida dentro de los vasos.⁴⁸

La prevalencia de las distintas alteraciones protrombóticas en los pacientes con evento isquémico son en general bajas, siendo más prevalentes las alteraciones adquiridas (resistencia a la proteína C activada 7%, mutación protrombina 4.5%, anticoagulante lúpico 3%, anticuerpos anticardiolipina 17%), aunque su significado como factores de riesgo

independientes no queda del todo claro a partir de los datos existentes.⁴⁹

Después del SAF, en orden de frecuencia se encuentra la deficiencia de proteína S, AT III, proteína C y plasminógeno.

A. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) son una familia de anticuerpos (Ac) heterogéneos con reacciones cruzadas diversas, cuyo origen y función no han sido completamente dilucidados. El impacto patogénico de los Ac en pacientes individuales con trombosis es controvertido, especialmente cuando se encuentran en bajos títulos, ya que los Ac pueden reflejar la presencia coincidente en respuesta a ciertas medicaciones o infecciones más que ser la causa primaria del EVC. Los primeros casos fueron descritos en 1965 en 11 pacientes que presentaban un síndrome vascular.

Se incluye al inhibidor lúpico (IL) y a las anticardiolipinas (ACL). Se describieron inicialmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y se encuentran en hasta 50% de pacientes con esta enfermedad; en pacientes con LES, el riesgo de complicaciones trombóticas es de 2 a 5 veces mayor si tienen IL. El IL y las ACL son Ac separados que pueden coexistir o no en un individuo. Alrededor de 80% de los pacientes con IL tienen ACL pero menos del 50% de los pacientes con ACL tienen IL. Algunos individuos tienen los dos Ac y aún se desconoce si esto tiene aparejado un riesgo mayor de trombosis. La mayoría de los pacientes con ACL no tienen LES. Una persona con IL tiene un riesgo aproximado del 30% de presentar un fenómeno tromboembólico.

Menos frecuentemente se les ha detectado en pacientes con otras enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoidea, la artritis temporal y la trombocitopenia inmune; también en el síndrome de Sneddon, en neoplasias y en infecciones agudas y crónicas de tipo viral, incluyendo HIV, sífilis y malaria, y en relación a la administración de algunas drogas: clorpromazina, fenitoína, procainamida, hidralazina, quinidina, y también en la penicilina. Por igual se han encontrado en niños y adultos jóvenes sanos.

El síndrome antifosfolípido (SAF) se suele manifestar sobre todo en mujeres (80%), entre los 20 y 40 años. Se divide en SAF primario (sin manifestaciones clínicas ni biológicas de ninguna otra enfermedad) y SAF secundario (asociado a otras patologías: lupus eritematoso sistémico (LES) y otras enfermedades de naturaleza autoinmune).⁵⁰

Existen tres teorías para explicar los estados de hipercoagulabilidad: La primera teoría implica la acti-

vación de células endoteliales por la unión de AAF, lo que produce un aumento de moléculas de adhesión y altera la síntesis y secreción de citoquinas y prostaciclina. Una segunda teoría se enfoca hacia un daño oxidativo del endotelio vascular. La lipoproteína de baja densidad LDL oxidada es tomada por los macrófagos y daña las células endoteliales. Los autoanticuerpos para las LDL oxidadas aparecen en asociación con ACL y algunos ACL reaccionan con LDL oxidadas. Además, los ACL sólo se unen a cardiolipinas oxidadas, lo que sugiere que los ACL sólo reconocen fosfolípidos oxidados. Y la tercera teoría se basa en la acción de los AAF sobre fosfolípidos involucrados en la regulación de la coagulación unidos a proteínas. Aunque poco se sabe acerca de la función de la beta-2 glucoproteína I, es sabido que actúa como un anti-coagulante natural.

Los AAF también actúan sobre la heparina, protrombina, proteína C, tromboplastina. Aún no está claro por qué los fosfolípidos celulares y los fosfolípidos unidos a proteínas son blanco de los anticuerpos. Puede ser necesario un daño en la membrana celular para que los AAF se unan a las células. Así, algunos AAF reaccionan con plaquetas activadas y células en apoptosis que exponen fosfolípidos aniónicos en su superficie al haber sufrido una pérdida de la normal distribución de los fosfolípidos de membrana.^{1,50-57}

El síndrome AAF primario requiere por lo menos uno de los siguientes elementos: trombosis arteriales –fundamentalmente cerebrales– y venosas, trombocitopenia, abortos espontáneos y la presencia de AAF: Ig G > 20 GPL unidades o IL positivo; el significado de una IgM elevada es menos claro. Los resultados serológicos pueden fluctuar, por lo que se recomienda repetir los tests cuando la sospecha clínica de la enfermedad es alta. También pueden producir trombosis severas que llevan a isquemia ocular y cerebral, coronaria, mesentérica y vascular periférica, así como de la vena cava, vena renal, vena hepática, trombosis venosas profundas y tromboembolismo pulmonar. Los infartos cerebrales múltiples son frecuentes y provocan la demencia vascular o encefalopatía isquémica.

Puede haber una historia de migraña con déficits neurológicos focales transitorios y, menos frecuentemente, corea y *livedo reticularis*.

Otras características serológicas del síndrome incluyen un tiempo parcial de protrombina (TTP) prolongado, un test de VDRL falso positivo, y un test débilmente positivo de Ac antinuclear. Otras alteraciones del laboratorio menos comunes incluyen un descenso en la fracción 4 del complemento (C4) y anemia hemolítica. Una plaquetopenia está frecuentemente asociada a niveles moderados a altos de ACL e IL.

Hasta 30% de los pacientes con AAF tienen Ac antiplaquetas pero no parece posible que los AFL activen a plaquetas intactas. Si otros factores de riesgo activan a las plaquetas tales como: tabaquismo, diabetes o injuria endotelial, los AFL pueden contribuir a la trombosis relacionada a las plaquetas. Los AAF aumentan la activación de las plaquetas inducida por trombina y la formación de tromboxano y pueden bloquear la inhibición de la beta 2 glicoproteína 1 sobre el factor Xa-generador de la actividad de las plaquetas.

El examen químico para AAF se justifica en pacientes con síntomas isquémicos cerebrales u oculares sin una causa clara si hay alguna anomalía en el laboratorio que sugiera síndrome AFL aun en presencia de factores de riesgo conocidos. Cuando ocurre un EVC en un individuo con antecedentes de trombosis recurrentes, trombocitopenia, manifestaciones de colagenopatías o abortos espontáneos, los resultados positivos deben ser confirmados con una prueba de reproducibilidad en un periodo de por lo menos 3 meses.

Criterios diagnósticos clásicos del SAF, según Harris

Manifestaciones clínicas.

Trombosis arterial y/o venosa.
Abortos y/o muertes fetales de repetición.
Trombocitopenia.

Parámetros de laboratorio

AAC-IgG (título medio/alto)
AAC-IgM (título medio/alto)

Condiciones

Un criterio clínico aunado a otro analítico en más de una ocasión, separado por un intervalo superior a 8 semanas

Criterios diagnósticos clásicos del SAF, según Alarcón-Segovia (1992)

Manifestaciones clínicas

Pérdida fetal recurrente.
Trombosis venosas.
Trombosis arteriales.
Úlceras en piernas.
Livedo reticularis
Anemia hemolítica.
Trombocitopenia.

Títulos de AAC

Altos (> 5 desviaciones estándar).
Bajos (2-5 desviaciones estándar).

Condiciones

a) *SAF definido*: dos o más manifestaciones clínicas y AAC con títulos altos.

b) *SAF probable*: una manifestación clínica y AAC con títulos altos con dos o más manifestaciones y AAC con títulos bajos.

c) *SAF dudoso*: ninguna manifestación clínica pero AAC con títulos altos.

B. PLAQUETAS

El recuento y volumen plaquetario son un factor de riesgo para el desarrollo de oclusiones arteriales. Los mecanismos hemostáticos están probablemente ligados a la aterogénesis, y las plaquetas y la fibrina forman el trombo en una oclusión arterial aguda. El rol de una placa de ateroma ulcerada, con supuesta activación de las plaquetas en el material subendotelial expuesto, está definido en la génesis de los eventos isquémicos transitorios y definitivos.

Las plaquetas son células altamente reactivas con capacidad para interactuar con componentes del subendotelio vascular inmediatamente luego de su exposición. El endotelio vascular es un órgano secretor complejo que controla todos los aspectos de la hemostasis y el flujo sanguíneo; por ejemplo, la secreción de prostaglandina I₂ (Pgl₂), de óxido nítrico (ON), del factor de Von Willebrand y del activador tisular del plasminógeno (t-PA). La activación de la PC ocurre sobre la superficie endotelial y las moléculas «heparina-like», responsables del aumento masivo del efecto inhibitorio de la AT son componentes de la pared de los vasos.

Esta activación requiere de proteínas adhesivas y receptores glicoproteicos específicos de la membrana de las plaquetas. El factor de Von Willebrand, una macromolécula sintetizada por las células endoteliales vasculares y por los megacariocitos, es la principal molécula involucrada. Posteriormente, las plaquetas interactúan en el proceso de agregación para formar un trombo oclusivo. En este proceso, el fibrinógeno y otras proteínas adhesivas actúan como puentes intercelulares interactuando con las glicoproteínas (GP) de membrana de las plaquetas.

Una serie de zimógenos y cofactores interactúan en la generación de fibrina insoluble a partir de su precursor soluble, el fibrinógeno, a través de la reacción con la trombina. La trombina juega un rol central también en la hemostasis ya que es uno de los agonistas más potentes de las plaquetas y, además, actúa como activador para un sistema anticoagulante natural mayor: el sistema de PS y PC y trombomodulina.

El paso final en la generación de trombina a partir de protrombina involucra la formación de un complejo activador de factores X y V con calcio sobre la superficie de fosfolípidos provista *in vivo* por las pla-

quetas. Este paso final común combina la activación de la vía intrínseca de la coagulación por contacto con la superficie y la vía extrínseca que se activa por liberación del factor tisular (tromboplastina). El resultado de la coagulación y la activación de las plaquetas es el tapón hemostático formado a partir de un agregado de plaquetas y estabilizado por fibrina.

Existen tres importantes inhibidores de la coagulación: antitrombina III (AT), proteína C (PC) y su cofactor la proteína S (PS). La AT es la mayor proteasa inhibitoria, con actividad inhibidora particularmente contra el factor X activado y trombina, pero también contra los factores XIIa, XIa y IXa en la vía extrínseca. Esta capacidad inhibitoria es aumentada en forma considerable por moléculas heparina-like: los glicosaminoglicanos (GAG), presentes *in vivo* en los tejidos vasculares y en la heparina administrada en forma terapéutica. La proteína C activada (PCA) inhibe la forma activada de los factores VIII y V. Para la completa expresión de la PC, un cofactor, la PS, es necesaria. La trombina y un cofactor derivado del endotelio son necesarios para la activación de la PC.

C. DÉFICIT DE ANTITROMBINA III

La AT III es un inhibidor de proteasa heparino dependiente, vitamina K independiente, sintetizada en el hepatocito. Actúa sobre los factores de coagulación: XIIa, XIa, IXa, Xa, y sobre la trombina, neutralizándolos en forma irreversible a través de la formación de complejos ATIII-proteasa. Este efecto es marcadamente mayor en presencia de heparina. Es el inhibidor de trombina más común y también inhibe otros factores de la coagulación.

Su déficit se hereda con un patrón autosómico dominante con una penetrancia incompleta del 40 al 60%. La incidencia estimada en la población general puede ser tan alta como 1/2,000 a 1/5,000. Los eventos trombóticos son raros en la niñez pero el riesgo de trombosis en un individuo afectado es del 65% entre los 15 y 30 años. El riesgo aumenta con condiciones que predispongan a la hipercoagulabilidad, tal como una cirugía mayor o embarazo. Se puede medir tanto funcional como inmunológicamente.

Hay 2 tipos de déficit hereditario: el *Tipo 1*, caracterizado por una disminución de la actividad inmunológica y biológica de la AT y con una disminución de la síntesis de proteína normal y el *Tipo 2*, en el cual hay una mutación puntual en la porción de la molécula responsable de la ligación de heparina o trombina, caracterizado por una baja actividad biológica pero con buena actividad inmunológica, y con una función anormal de la molécula.

El déficit adquirido de AT III puede aparecer en enfermedades hepáticas, en el síndrome nefrótico, en trombosis agudas, en coagulación intravascular diseminada, en la preeclampsia y por el consumo de anticonceptivos orales o administración de tamoxifeno y L-asparaginasa.

Los fenómenos tromboembólicos afectan fundamentalmente el sistema venoso, y menos frecuentemente el arterial.

Como la heparina recibe su efecto anticoagulante a partir de un aumento de la actividad de la AT, la resistencia a la anticoagulación sugiere este déficit.

En el tratamiento de un fenómeno trombótico agudo, se indica heparina sódica más concentrados de AT para mantener niveles de 100%, seguido de administración a largo plazo de warfarina sódica para mantener un RIN de 2-3 como tratamiento profiláctico.

D. DÉFICIT DE PROTEÍNA C

La PC es un factor clave en la regulación de la hemostasis. Es una proteína plasmática vitamina K dependiente que, en presencia de PS se convierte en un inhibidor potente de la coagulación. La PC se sintetiza en el hígado como una forma inactiva y es posteriormente activada por un cofactor llamado trombomodulina. La actividad de la PC está modulada por un inhibidor de 57,000 Da y por la PS. Circula en el plasma como un precursor inactivado que es rápidamente convertido a PCA en contacto con trombina que se liga al receptor de trombomodulina en las células endoteliales. Una vez generada la PCA, inactiva dos cofactores de la cascada de coagulación: factor VIIIa y factor Va por proteólisis limitada. Por lo tanto, la PCA controla la conversión del FX a Xa y de la protrombina a trombina.

La función de la PS como cofactor de la PCA está pobremente entendida. Aproximadamente el 60% de la PS en plasma está ligada a la proteína C4 del complemento. Sólo el 40% restante (libre) es capaz de mediar el efecto anticoagulante de la PCA.

La alteración de PCA parece ser de 5 a 10 veces más frecuente que el déficit de AT, PC y PS en pacientes con trombosis venosa. El déficit de PS no produce resistencia a la PC. La respuesta a PCA está afectada por el nivel de PCA, el reactante usado para determinar el KPTT y la manipulación de la muestra.

Existen dos tipos de déficit de PC: el *Tipo 1*, asociado a una disminución de la actividad biológica e inmunológica de la proteína –la más común– y la *Tipo 2* con disminución de la actividad funcional de la proteína.

La presentación clínica más frecuente es la trombosis venosa profunda recurrente (63%) y embolia pul-

monar (40%). También puede acelerar la enfermedad de pequeños vasos (infartos lacunares). Ya que no se asocia fuertemente con enfermedad arterial, su análisis no se justifica en isquemia cerebral.

E. RESISTENCIA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA

La resistencia a la proteína C activada (PCA) ha sido identificada como la causa más común de trombosis familiar; es al menos 210 veces más frecuente que cualquier otro déficit de proteínas de la coagulación. La resistencia a la PC (RPC) puede estar producida por una deficiencia hereditaria por una mutación genética de un factor anticoagulante que funciona como un cofactor de PCA: el factor V (fV Leiden), lo que determina una pobre respuesta anticoagulante a la PCA.

Su déficit se hereda en forma autosómica dominante con penetrancia incompleta, con una prevalencia del 15 al 64% de los pacientes con historia personal y familiar de trombosis, comparado con una prevalencia del 2 al 7% en la población general, o puede ser adquirida. La forma hereditaria puede ser de tipo homo o heterocigota. Es posible que la gente con RPC severa sean homocigotas y presenten una púrpura fulminante neonatal, mientras que la respuesta cercana a lo normal indica heterocigosidad y pueden tener trombosis venosas recurrentes y trombosis venosas e infarto cerebrales de jóvenes.

El diagnóstico se establece con un estudio funcional de resistencia de la PCA (pobre respuesta anticoagulante a la PCA con un método cronométrico) y un análisis genético que identifica la mutación para el f V Leiden. Recientemente se ha desarrollado un método de detección basado en el factor Xa (Accele-ri-mat, Biomerieux), que no está influido por los niveles disminuidos del FV en plasma; también aumenta la especificidad para la mutación del FV Leiden cuando la prueba basada en el KPTT se realiza luego de la dilución de las muestras en plasma pobre en FV (Coatest modificado).

El tromboembolismo venoso es la presentación más frecuente, pero también pueden ocurrir eventos vasculares cerebrales en jóvenes.

F. DÉFICIT DE PROTEÍNA S

Es una proteína vitamina K-dependiente, sintetizada en células hepáticas y endoteliales que funciona como un cofactor para los efectos anticoagulantes de la PC. Aumenta la afinidad de la PC por los fosfolípidos (FL) potenciando la inactivación del factor V y factor VIII activando la PC. La PS se encuentra

libre –con las propiedades anticoagulantes– y ligada a una proteína ligadora de C4b (aproximadamente el 60%).

Se hereda como autosómica dominante y hay dos tipos de déficit: en el Tipo 1 hay una disminución de la forma libre y de la ligada a proteína, y en el Tipo 2 aumento de la proteína libre pero un nivel normal de la proteína en total.

Puede aparecer como un reactante de fase aguda en inflamaciones agudas, en cuyo caso los niveles de proteína ligada aumentan hasta 400% pero luego vuelven a lo normal. Sólo si los niveles siguen altos después de varios meses puede ser considerado como la causa del EVC. Su déficit se ha asociado a trombosis venosa recurrente, aunque la enfermedad arterial es menos frecuente. En adultos jóvenes puede presentar trombosis venosa y EVC isquémicos.

Los riesgos aumentan con la edad, en hombres fumadores, con el uso de anticonceptivos orales, luego de cirugías y traumatismos.

El déficit adquirido puede resultar de enfermedad hepática, coagulación intravascular diseminada, anemia falciforme, déficit de vitamina K, embarazo, consumo de anticonceptivos orales, síndrome nefrótico, lupus eritematoso sistémico y administración de L-asparaginasa.

Se utiliza heparina en el tratamiento agudo de las trombosis, seguida de administración a largo plazo de warfarina como prevención de tromboembolismos recurrentes.

G. DÉFICIT DE COFACTOR II DE HEPARINA

Esta proteína plasmática es catalizada por la heparina a trombina inactivada. Se hereda en forma autosómica dominante asociada a una historia familiar de trombosis venosas y arteriales atípicas. También se encuentra en enfermedades hepáticas y coagulación intravascular diseminada. Se identifica por medio de exámenes serológicos. Puede producir ICT's, amaurosis fugaz e infartos cerebrales.

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS ASOCIADAS A EVC ISQUÉMICO

Alteraciones celulares:

- a. Enfermedades mieloproliferativas
 - Policitemia vera
 - Trombocitosis esencial
- b. Hemoglobinuria paroxística nocturna
- c. Trombocitopenia
- d. Leucemia
- e. Linfoma intravascular

ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN

- a. Congénita
 - Deficiencia de la proteína C
 - Deficiencia de la proteína S
 - Resistencia a la proteína C
 - Deficiencia de la antitrombina III
 - Deficiencia del plasminógeno
- b. Adquirida
 - Coagulación intravascular diseminada
 - Síndrome antifosfolípidos
 - Paraproteinemias
 - Uso de contraceptivos orales

ESTUDIO DEL PACIENTE JOVEN CON EVC ISQUÉMICO

Este tipo de pacientes requiere un abordaje más amplio por las posibilidades etiológicas; estudio bioquímico, la tomografía simple y contrastada están incluidas, pero muchos pacientes requerirán de resonancia magnética, algunos más angiografía, así mismo, todo paciente debe ser sometido a estudio cardíaco; está indicado el ecocardiograma de dos dimensiones y en algunas ocasiones el ecocardiograma transesofágico.^{1,20}

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Investigación química a todos los pacientes debe incluir perfil de lípidos (incluyendo lipoproteínas) dentro de las primeras 48 horas de haber iniciado los primeros síntomas, niveles de hemocisteína, BHC, TP, TPT, INR, anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipinas, perfil anticoagulante lúpico, velocidad de sedimentación, examen del factor V, anticuerpos antinucleares. Pruebas de función renal, hepática, perfil reumatoide, perfil de coagulación incluyendo dímero D, VSG, en algunos casos específicos, la proteína C, S y antitrombina III, HIV.^{1,58,59}

En el caso de sospecha del síndrome antifosfolípidos.

Los estudios de laboratorio incluyen un TTP prolongado, trombocitopenia, VDRL falsa positiva, disminución de C4, Ac antinuclear positivo.

Los estudios comunes de ELISA para detectar AFL pueden realizarse en pacientes anticoagulados. Éstos utilizan cardiolipinas como el antígeno (Ag) fosfolípido. También se pueden usar otros FL: fosfatidilserina o fosfatidiletanolamina. Los resultados se expresan en unidades de IgG o IgM. Una unidad es la actividad de un microgramo de inmunoglobulina purificada/mL en el test de ELISA. Los falsos negativos son muy raros pero los falsos

positivos pueden deberse a la presencia de una infección, hipergammaglobulinemia, factor reumatoideo, edad avanzada, calentamiento de la muestra o multiparidad.

La cuantificación del título de Ac es importante para la clínica. Hay estándares para determinar los títulos de los isotipos IgG e IgM. Los títulos elevados de IgG también se han correlacionado con antecedente de AIT, actividad del IL y trombocitopenia. Los pacientes con isquemia cerebral e IG G > 40 GPL U han tenido más eventos trombooclusivos subsecuentes, más frecuentemente y más tempranamente que pacientes similares con títulos de 10 a 40 GPL U. El título > 40 GPL puede ser un marcador pronóstico importante con un aumento de seis veces la probabilidad de AIT subsecuente y dos veces más de chance de un EVC recurrente. Los pacientes con títulos más altos tienen mayor riesgo de EVC a pesar de iniciar un tratamiento con control de los factores de riesgo, antitrombóticos e inmunosupresores. En pacientes con abortos recurrentes, la presencia de dos o más Ac Ig G AFL de diversa especificidad, es más predictiva de pérdida fetal que la presencia de un solo Ac.

Las características de los Ac que se cree están más relacionadas con complicaciones neurológicas y sistémicas son: altos y persistentes títulos de los subisotipos de IgG2 e IgG4. Los AFL que se asocian a drogas e infecciones, no están relacionados a trombosis. En general, no hay una sola característica por laboratorio de los AFL que predigan confiablemente la posibilidad de trombosis. Algunos autores consideran que la presencia de una enfermedad autoinmune o un recuento de plaquetas < 50.000/mm³ son factores de riesgo importantes.

TRATAMIENTO

No hay un tratamiento de preferencia; por lo tanto, el manejo individual de los pacientes es empírico. Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento. En los pacientes que no presentan una fuente cardioembólica o enfermedad oclusiva de grandes vasos, se puede intentar el tratamiento con aspirina (AAS) asociado a un estricto control de los otros factores de riesgo vasculares. Así, el tratamiento puede estar dirigido al fenómeno trombotico, con antitrombóticos o a la respuesta inmunológica con inmunosupresores. Con ambas estrategias, el tratamiento es aún empírico.

En general el tratamiento inicial del EVC en pacientes jóvenes es semejante al resto de los eventos en

otras edades: Control de tensión arterial, control de convulsiones, estado hídrico, niveles séricos de oxígeno, glucosa, electrolitos, etc. De importancia adicional es identificar los factores de riesgo controlables, así como los factores desencadenantes, el área cerebral afectada y el estado clínico general.

El uso de heparina deber ser considerado, así como el de aspirina para disminuir el riesgo de nuevos eventos, y en raras ocasiones, cuando el evento es diagnosticado en las primeras horas, se ha utilizado la trombólisis (rtPa) que parece ser efectiva y segura pero no hay suficiente evidencia para su uso.

El tratamiento a largo plazo del evento isquémico debe enfocarse en los siguientes pasos:

1. Prevención de futuros eventos.
2. Rehabilitación e incorporación a la vida social y autosuficiente.

Prevención:

Es probable que el uso de aspirina sea recomendada.²⁰

No ha habido estudios rigurosos de tratamiento o protocolos bien controlados para enfermedades neurológicas asociadas a AFL. En pacientes con EVC y AFL no ha habido buena respuesta a ningún tratamiento específico. En pacientes jóvenes con eventos recurrentes se deberá iniciar un tratamiento más agresivo tanto para la trombosis como inmunológico.

Si se decide anticoagular, se debe mantener un INR de por lo menos 3. La warfarina con un nivel alto de anticoagulación parece ser más efectiva que la aspirina. Se recomienda el tratamiento por un periodo prolongado en forma empírica, aunque los resultados son variables. A pesar de que la heparina se usa comúnmente para prevenir fenómenos tromboembólicos subsecuentes, aún no hay un acuerdo respecto a la dosis y duración del tratamiento.

Un fenómeno de rebote de hipercoagulabilidad con eventos tromboembólicos recurrentes puede ocurrir en pacientes con AFL al suspender el tratamiento anticoagulante y se puede manifestar como amaurosis fugaz, trombosis venosa profunda o EVC. El uso de warfarina también puede producir complicaciones en los pacientes con AFL, ya que generalmente esta enfermedad se asocia a otras alteraciones de la coagulación como el déficit de PS y déficit de protrombina, entre otras.

Se ha utilizado aspirina en el tratamiento de pacientes con AFL y EVC ó ICT, sola o combinada con otras medicaciones. La dosis diaria ha variado entre 80 y 1,300 mg. Ha sido efectiva en la prevención de isquemias cerebrales recurrentes anecdóticamente. Un

estudio reportó que 13 de 28 pacientes tratados con AAS tuvieron recurrencia de eventos durante un periodo de seguimiento de 14.5 meses. No es posible sacar conclusiones sobre la utilidad de la AAS a partir de estos reportes aislados.

El tratamiento inmunosupresor puede realizarse con corticoides, inmunosupresores, plasmaféresis o inmunoglobulinas (Ig).

Los corticoides se han utilizado en pacientes con isquemia ocular, tromboembolismo sistémico, trombosis venosa profunda y EVC, solos o asociados a otros tratamientos, en dosis de 17.5 a 100 mg/d. Los resultados de estos estudios no han mostrado claros beneficios. Un estudio reportó que 5 de 13 pacientes que recibían corticoides tuvieron eventos cerebrovasculares durante el seguimiento. Algunos autores han concluido que los corticoides no son efectivos en el tratamiento del síndrome AFL.

Los inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida y metotrexato) se han indicado en combinación con otras medicaciones tales como prednisona y warfarina, aunque la experiencia es limitada. Al dosar los títulos de IgG ACL se ha constatado un descenso al inicio del tratamiento, aunque no todos los pacientes responden. Y los resultados terapéuticos no han sido uniformemente favorables.

La plasmaféresis puede disminuir la cantidad de Ac circulantes en las enfermedades autoinmunes. Horas después de la remoción aproximada de 2,500 mL de plasma por paciente, se ha detectado un descenso de los títulos de IgG ACL. Los niveles vuelven a la normalidad en 7 días y el IL vuelve a sus niveles basales en 24 h. Cuando se le utiliza combinada con inmunosupresores, puede disminuir los niveles de Ac por un periodo de tiempo más prolongado.

Se desconoce el mecanismo del tratamiento con Ig intravenosas (IV). Las IG pueden unirse a los receptores de los Ac de las células endoteliales u otras células impidiendo su interacción con los AFL. Los potenciales mecanismos de acción incluyen: una interacción competitiva con Ac antiplaquetas, la disociación de los Ac antiplaquetas de las plaquetas, y un efecto inhibitorio directo sobre la función de las células B. Aún no hay demasiada experiencia con este tratamiento. Se debe tener precaución por la asociación temporal de los fenómenos tromboembólicos con tratamiento con Ig IV en pacientes con otras enfermedades neurológicas inmunomediadas. La base de estas complicaciones puede ser un aumento en la viscosidad sanguínea producida por las Ig.

Manejo de la hipertensión endocraneana: se han utilizado con poco éxito acetazolamida, punciones lumbares a repetición o diversos procedimientos de derivación del LCR como último recurso.

Anticonvulsivantes: su uso es indiscutible ante la presencia de crisis convulsivas, debiendo mantenerse por lo menos 2 años luego de TVC, en un paciente en el que hayan desaparecido las crisis, con examen neurológico y EEG normal.

Los antibióticos: indicados ante la presencia de cuadro infeccioso.

Cirugía: en la actualidad, la realización de trombectomía no está indicada, tomando en cuenta el daño que provoca la cirugía sobre un tejido edematoso y algunas veces hemorrágico.⁶⁰⁻⁶²

Prevención y tratamiento del EVC en jóvenes

Control de tensión arterial	En todos los grupos
Control glucémico	Pacientes diabéticos
Estatinas	Pacientes con dislipidemia, eventos previos y de alto riesgo
Anticoagulación	Pacientes con fibrilación y flutter auricular, de alto riesgo SAF Estados de hipercoagulabilidad
Aspirina	Pacientes de bajo riesgo
Inmunosupresores	SAF
Trombólisis	En estudio en pacientes jóvenes
Colocación de Stent	En estudio en pacientes jóvenes
Anticonvulsivantes	Pacientes de alto riesgo

PRONÓSTICO

Ha sido ampliamente reconocido que si el paciente sobrevive a un EVC el pronóstico funcional es mucho mejor que en pacientes adultos. Por otra parte, la presentación clínica parece influir sobre el pronóstico, siendo peor cuando el cuadro se manifiesta con signos de déficit neurológicos focales, mientras que al existir hipertensión endocraneana aislada, la única consecuencia sería la atrofia del nervio óptico.

En conclusión, la historia natural y el pronóstico del EVC es muy variable, pero en general es buena.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barinagarrementeria F, Cantu BC, De la Peña A, Izaguirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke* 1994; 25: 287-290.

2. Dinesh S, Nair M, Radhakrishnan K, Sankara P. Ischaemic stroke in young adult: Clinical features risk factors and outcomes. *Natl Med J India* 1997; 10: 107-12.
3. Gandolfo C, Conti M. Stroke in young adults: epidemiology. *Neurol Sci* 2003; 24 Suppl 1: S1-3.
4. Bevan H, Sharma K, Bradley W. Stroke in young adults. *Stroke* 1990; 21: 382-386.
5. You R, McNeil J, O'Malley H, Davis S, Thrift A, Donnan G. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1997; 28: 1913-1918.
6. Nencini P, Inzitari D, Baruffi MC, Fratiglioni L, Gagliardi R, Benvenuti L, Bucchini AM, Cecchi L, Passigli A, Rosselli A. Incidence of stroke in young adults in Florence. Italy *Stroke* 1988; 19: 977-981.
7. Goldenberg N. Stroke in children and young adults awareness. *Prevention Treatment Support*. 1-15.
8. Rozenzthal SN, Ronen R, Tamir A, Geva H, Eldar R. Stroke in the Young in Israel. *Stroke* 1996; 27: 838-841.
9. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M, Olsson T. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. *Stroke* 1997; 28: 1702-1709.
10. Leno C, Berciano J, Combarros O, Polo JM, Pascual J, Quintana F, Merino J, Sedano C, Martín-Durán R, Álvarez C. A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. *Stroke* 1993; 24: 792-795.
11. Haapaniemi H, Hillbom M, Juvela S. Weekend and holiday increase in the onset of ischemic stroke in young women stroke. 1996; 27: 1023-1027.
12. Adams H, Bendixen B, Kappelle L, Biller J, Love B, Gordon D, Marsh E. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment *Stroke* 1993 Jan; 24: 35-41.
13. Lacruz F, Herrera M, Bujanda M, Erro E, Gallego J. Clasificación del ictus ANALES Sis San Navarra 2000; 23 (Suppl. 3): 59-65.
14. Lee T, Hsu W, Chen C, Chen S. Etiologic study of young ischemic stroke in Taiwan stroke. 2002; 33: 1950-1955.
15. Lipska K, Sylaja P, Sarma P, Thankappan K, Kutty V, Vasan R, Radhakrishnan K. Risk factors for acute ischaemic stroke in young adults in South India. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 959-963.
16. Rohr J, Kittner S, Feeser B et al. Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Arch Neurol* 1996; 53: 603-607.
17. Love B, Biller J, Jones M, Adams HA. Cigarette smoking. A risk factor for cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol* 1990; 47: 693-698.
18. Jovanovic Z. Risk factors for stroke in young people. *Srp Arh Celok Lek* 1996; 124: 232-235.
19. Bi Q. Study on the risk factors among stroke in young people *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2003; 24: 106-8.
20. Musolino R, La Spina P, Granata A et al. Ischaemic stroke in young people: a prospective and long-term follow-up study cerebrovascular diseases 2003; 15: 121-128.
21. You R, McNeil J, O'Malley H et al. Risk Factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke*. 1997; 28: 1913-1918.
22. White H, Simes J, Anderson N et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 317-26.
23. Albuquer J, Ferrieres J, Ruidavets J, Guiraud-Chaumeil B, Perret B, Chollet F. Serum lipids in young patients with ischaemic stroke: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 29-33.
24. Miyazaki K, Uchiyama S, Iwata M. Drug abuse and stroke. *Rinsho Shinkeigaku* 2006; 46: 906-908.

25. Jeffrey S. Stimulant abuse may increase stroke among young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 495-502.
26. Campos C, Iglesias J, García F, Soler J. Isquemia cerebral secundaria a consumo de cocaína. *Emergencias* 2001; 13: 53-55.
27. Mateo I, Pinedo A, Gómez M, Basterretxea J, García J. Recurrent stroke associated with cannabis use. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 435-437.
28. Etminan M, Takkouche B, Caamaño F, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330: 63-71.
29. Tzourio C, Iglesias S, Hubert J et al. Migraine and risk of ischaemic stroke: A case-control study. *BMJ* 1993; 307: 289-292.
30. Thomas D. Migraine and ischaemic stroke: They are associated, but risks are low and surmountable. *BMJ* 2005; 330: 54-55.
31. Donaghy M, Chang C, Poulter N. Duration, frequency, regency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 747-750.
32. Jousilahti P. Headache and the risk of stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 320-325.
33. Hoffmann M. Stroke and chest pain in young people with migraine. *Headache* 2006; 46: 208-211.
34. Schürks M, Rist P, Bigal M, Buring J, Lipton R, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2009; 339: b3914.
35. Kittner S, Stern B, Feesser B et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 1996; 335: 768-74.
36. Srinivasan K. Ischemic cerebrovascular disease in the young. Two common causes in India. *Stroke* 1984; 15: 733-735.
37. Nedelchev K, Maur T, Georgiadis D et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 191-195.
38. Abraham J, Shetty G, José C. Strokes in the young. *Stroke* 1971; 2: 258-267.
39. Lipska K, Sylaja P, Sarma P, Thankappan K, Kutty V, Vasan R, Radhakrishnan K. Risk factors for acute ischaemic stroke in young adults in South India. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 959-963.
40. Lisovski F, Rousseaux P. Cerebral infarction in young people. A study of 148 patients with early cerebral angiography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 576-57.
41. Albucher J, Ferrieres J, Ruidavets J, Guiraud CHB, Perret B, Chollet F. Serum lipids in young patients with ischaemic stroke: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 29-33.
42. Freed L, Levy D, Levine R et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999; 341: 1-7.
43. Gilon D, Buonanno F, Joffe M et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 8-13.
44. Zabal C. Foramen oval permeable. Definición del problema y tratamiento. *Arch de Cardiol de Mex* 2004; 74(Supl. 2): S437-S441.
45. Negrão E, Brandi IV, Nunes S, Beraldo P. Abnormalities of interatrial septum and ischemic stroke in young people. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 1047-53.
46. Berthet K, Lavergne T, Cohen A et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000; 31: 398-403.
47. Ferro J, Crespo M. Young adult stroke: neuropsychological dysfunction and recovery. *Stroke* 1988; 19: 982-986.
48. Quintana S. Actualidades en hemostasia. *Gac Méd Méx* 2002; (Suppl 13): S46-S59.
49. Bushnell C, Goldstein L. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 3067-3078.
50. Brey R, Stallworth C, McGlasson D. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002; 33: 2396-2401.
51. Montero P, Franco V, Strauss Y, De la Peña A. The antiphospholipid syndrome. *Medicrit Rev Med Int y Crit* 2008; 5: 27-40.
52. Ellis M, Kesler A, Friedman Z, Drucker I, Radnai Y, Kott E. Value of prothrombin fragment 1.2 (F 1.2) in the diagnosis of stroke in young patients with antiphospholipid antibodies. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000; 6: 61-4.
53. Ganesan V, McShane M, Liesner R, Cookson J, Hann I, Kirkham F. Inherited prothrombotic states and ischaemic stroke in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 508-511.
54. Macko R, Kittner S, Epstein A et al. Elevated tissue plasminogen activator antigen and stroke risk: The stroke prevention in young women study. *Stroke* 1999; 30: 7-11.
55. Brey R, Stallworth C, McGlasson D et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002; 33: 2396-2401.
56. Furlan A, Lucas F, Craciun R, Wohl R. Stroke in a young adult with familial plasminogen disorder. *Stroke* 1991; 22: 1598-1602.
57. Ferro D, Quintarelli C, Rasura M, Antonini G, Violi F. Lupus anticoagulant and the fibrinolytic system in young patients with stroke. *Stroke* 1993; 24: 368-370.
58. Kasner S, Morgenstern L. Cerebrovascular disorders: Ischemic Stroke ACP Medicine Online 2006.
59. Markus H, Hambley H. Neurology and the blood: haematological abnormalities in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 150-159.
60. Goldenberg N. Stroke in children and young adults awareness. Prevention. Treatment. Support 2006. www.nattinfo.org/provider.htm.
61. Roach E, Golomb M, Adams R et al. Management of stroke in infants and children: A scientific statement from a special writing group of the American Heart Association stroke council and the council on cardiovascular disease in the young. *Stroke* 2008; 39: 2644-2691.
62. Marsh J. Progress in stroke prevention and treatment. *Cardiology Rounds* 2006; 10: 302-352.