



**Hospital Universitario La Paz**

Hospital de Cantoblanco  
Hospital Carlos III



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA

# INFARTO CEREBRAL EN PACIENTES DE HASTA 50 AÑOS: IMPACTO DE LOS SUBTIPOS ETIOLÓGICOS EN LA GRAVEDAD Y EVOLUCIÓN

**DANIEL PREFASI GOMAR**

Madrid, 2015





**Hospital Universitario La Paz**

Hospital de Cantoblanco  
Hospital Carlos III



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA

# INFARTO CEREBRAL EN PACIENTES DE HASTA 50 AÑOS: IMPACTO DE LOS SUBTIPOS ETIOLÓGICOS EN LA GRAVEDAD Y EVOLUCIÓN

**Tesis presentada por Daniel Prefasi Gomar para la  
obtención del grado de Doctor**

Directores: Dra. Patricia Martínez Sánchez  
Dra. Blanca Fuentes Gimeno

**Madrid, 2015**



Dña. PATRICIA MARTÍNEZ SÁNCHEZ, Doctor en Medicina, Facultativo Especialista en Neurología del Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz y Profesora Honoraria del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, y Dña. BLANCA FUENTES GIMENO, Doctor en Medicina, Jefe de Sección del Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz y Profesora asociada del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado "INFARTO CEREBRAL EN PACIENTES DE HASTA 50 AÑOS: IMPACTO DE LOS SUBTIPOS ETIOLÓGICOS EN LA GRAVEDAD Y EVOLUCIÓN" ha sido realizado por **DANIEL PREFASI GOMAR** bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad Autónoma de Madrid.

Lo que firmamos en Madrid a 19 de Febrero de 2015.

Fdo: Dr. P. Martínez Sánchez

Fdo: Dr. B.Fuentes Gimeno

Directora de la Tesis Doctoral

Directora de la Tesis Doctoral



*Daríá todo lo que sé por la mitad de lo que ignoro*

René Descartes





## **AGRADECIMIENTOS**

La presentación de esta Tesis Doctoral supone para mí un gran orgullo, puesto que ha supuesto uno de los retos más importantes de mi vida, y no hubiera sido posible sin el apoyo de aquellos que confiaron en mí desde el principio y me enseñaron que el trabajo bien hecho requiere su tiempo.

En primer lugar me gustaría agradecer al Profesor Exuperio Díez Tejedor por todas sus enseñanzas durante mis años de residencia, demostrándome que hay que esforzarse para ser cada día un mejor médico y una mejor persona.

A la Dra. Blanca Fuentes, como tutora, por haberme ayudado a iniciar mis pasos en la actividad investigadora y haberme enseñado que es necesario mucho esfuerzo para lograr un trabajo bien hecho que finalmente merece la pena.

A la Dra. Patricia Martínez, como tutora, por haberme ayudado a crecer como neurólogo y como investigador con su gran entusiasmo y positividad y haberme enseñado los entresijos de la estadística y de la escritura científica.

A Rosario Madero, del Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz, por su inestimable ayuda en la realización de los análisis estadísticos.

A Rubén por haberme apoyado desde el inicio y haber creído que yo podía alcanzar cualquier meta.

A Salva por su inestimable ayuda en el diseño de la Tesis y por todo su apoyo.

A mi madre por enseñarme que nada se consigue sin esfuerzo y dedicación.

A mi padre porque, allá donde estés, siempre creíste en mí, me apoyaste incondicionalmente y me ayudaste a ser el hombre que soy hoy en día.

A todos aquellos que desde que empecé a estudiar me motivaron y me hicieron ser cada día más curioso y estimularon mi necesidad de aprender.

A Juanjo y a Magda por formar parte de mi vida y por su cariño y comprensión.

A Jorge y Lucía por ser grandes amigos que siempre han creído en mí.

# Índice

<b>ABREVIATURAS</b>	<b>13</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>21</b>
1. Las enfermedades cerebrovasculares	23
1.1 Concepto	23
1.2 Manifestaciones clínicas	23
1.3 Epidemiología	23
2. Clasificación del los ictus	24
2.1 Clasificación etiológica del ictus isquémico	25
2.2 Subtipos etiológicos de ictus isquémico	27
3. Infarto cerebral en paciente joven	39
3.1 Epidemiología	39
3.2 Subtipos etiológicos de ictus isquémico	40
4. Gravedad del infarto cerebral y su relación con el subtipo etiológico	45
5. Evolución del infarto cerebral en pacientes jóvenes	46
5.1 Recuperación funcional en pacientes jóvenes con infarto cerebral	46
5.2 Recuperación funcional en pacientes con infarto cerebral según el subtipo etiológico	46
5.3 Mortalidad en pacientes con infarto cerebral	48
5.4 Recurrencias de infarto cerebral en pacientes jóvenes	48
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>51</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>55</b>
1. Diseño del estudio	57
1.1 Población	57

1.2 Cronograma del estudio	57
2. Selección de pacientes	58
2.1 Criterios de inclusión	58
2.2 Criterios de exclusión	59
3. Protocolo de atención al paciente ≤50 años con ictus agudo	59
3.1 Pruebas realizadas en urgencias	59
3.2 Pruebas realizadas durante la hospitalización	60
4. Variables del estudio	62
5. Cálculo del tamaño muestral	69
6. Análisis estadístico	70
7. Aspectos éticos	73
<b>RESULTADOS</b>	<b>75</b>
1 Características de la muestra	78
2. OBJETIVO 1: Frecuencia de los diferentes subtipos etiológicos de infarto cerebral en pacientes ≤50 años	82
2.1 Comparación entre las distintas etiologías de infarto cerebral	84
3. OBJETIVO 2: Influencia del subtipo etiológico de ictus sobre la gravedad al ingreso	109
3.1 Análisis univariante de los factores asociados a la gravedad al ingreso	109
3.2 Análisis multivariante de la asociación entre la etiología del ictus y la gravedad al ingreso	110
4. OBJETIVO 3: Impacto de la etiología del infarto cerebral sobre la evolución a los 3 meses y al año	113
4.1 Impacto de la etiología del infarto cerebral sobre la evolución a los 3 meses	113

# Índice

4.2 Impacto de la etiología del infarto cerebral sobre la evolución al año	121
4.3 Mortalidad tras el infarto cerebral	129
4.4 Recurrencia tras el infarto cerebral	129
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>133</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>155</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>159</b>
<b>PRODUCCIÓN CIENTÍFICA</b>	<b>191</b>
<b>ANEXO I: Escala RoPE</b>	
<b>ANEXO II: Criterios diagnósticos de migraña</b>	
<b>ANEXO III: Escala NIHSS</b>	
<b>ANEXO IV: Escala de Rankin modificada</b>	
<b>ANEXO V: Atrial fibrillation in young stroke patients: do we underestimate its prevalence?</b> Prefasi D, Martínez-Sánchez P, Rodríguez-Sanz A, Fuentes B, Filgueiras-Rama D, Ruiz-Ares G, Sanz-Cuesta BE, Díez-Tejedor E. Eur J Neurol 2013;20:1367-74	

## **ABREVIATURAS**

ACI: Arteria carótida interna

AIT: Ataque isquémico transitorio

ASA: Aneurisma del septo interauricular

ASCO: Atherosclerosis; Small vessel disease; Cardiac source; Other cause

AV: Auriculoventricular

AVK: Anticoagulantes antivitamina K

COR: Curva de características operativas del receptor

DAC: Disección de arterias cervicales

DE: Desviación estándar

DM: Diabetes mellitus

DTC: Doppler transcraneal

ECV: Enfermedades cerebrovasculares

ECG: Electrocardiograma

ERm: Escala de Rankin modificada

ETE: Ecocardiograma transesofágico

ETT: Ecocardiograma transtorácico

FA: Fibrilación auricular

FOP: Foramen oval permeable

FRV: Factores de riesgo vascular

# Abreviaturas

GEECV: Grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares

HTA: Hipertensión arterial

IC: Infarto cerebral

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

INR: Razón normalizada internacional

MD: Miocardiopatía dilatada

MH: Miocardiopatía hipertrófica

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

RM: Resonancia magnética

SAF: Síndrome antifosfolípido

SEN: Sociedad Española de Neurología

TC: Tomografía computerizada

TEV: Tratamiento endovascular

TIV: Trombolisis intravenosa

TOAST: Trial of Org 10172 in acute stroke treatment

UI: Unidad de ictus

WHO: World Health Organization

## **RESUMEN**

### **Antecedentes:**

El ictus en paciente joven supone un reto diagnóstico para el neurólogo por sus particularidades. En estos pacientes los factores de riesgo vascular clásicos son menos frecuentes que en individuos de mayor edad y además existen algunas etiologías características de infarto cerebral (IC) en jóvenes, como la disección de arterias cervicales (DAC). Pese a los múltiples procedimientos diagnósticos utilizados en estos pacientes, hasta en un tercio de los casos no se encuentra una etiología concreta.

La fibrilación auricular (FA) es una importante etiología de ictus en pacientes de mayor edad, sin embargo se ha descrito como una causa poco frecuente en pacientes de hasta 50 años, condicionando una escasa búsqueda de dicha arritmia en los individuos más jóvenes. Por otro lado, debido a la elevada prevalencia de foramen oval permeable (FOP) en la población general, existe una gran controversia respecto a su papel en el mecanismo etiopatogénico del ictus, no obstante, se ha observado que la frecuencia de esta anomalía cardíaca es mucho mayor entre los pacientes jóvenes con IC de origen indeterminado.

### **Hipótesis y objetivos**

Partiendo de que las causas de IC en pacientes jóvenes, así como los factores asociados a su gravedad y evolución son poco conocidos, nos planteamos las siguientes hipótesis:

- La frecuencia de los diferentes subtipos etiológicos de IC en pacientes jóvenes podría ser distinta a la descrita en trabajos antiguos debido a la mayor disponibilidad de pruebas complementarias que permiten hacer un diagnóstico más exhaustivo en la actualidad, pudiendo estar algunas etiologías como la FA, infradiagnosticadas, y otras como el FOP, infravaloradas.

## Resumen

- Las distintas etiologías de IC en pacientes jóvenes podrían condicionar diferencias tanto en la gravedad como en el pronóstico vital y funcional, así como en el riesgo de recurrencias del IC.

Para demostrar estas hipótesis proponemos los siguientes objetivos:

1. Evaluar la frecuencia de los diferentes subtipos etiológicos de IC en pacientes de hasta 50 años, profundizando especialmente en el análisis de la presencia de FA y FOP.
2. Analizar la influencia del subtipo etiológico del IC sobre la gravedad al ingreso en pacientes de hasta 50 años.
3. Evaluar el impacto de la etiología del IC sobre la evolución funcional, mortalidad y recurrencias del mismo a los 3 meses y al año en pacientes de hasta 50 años.

## Pacientes y métodos

Estudio observacional en una cohorte de pacientes jóvenes ( $\leq 50$  años) con ictus isquémico agudo de hasta 72 horas de evolución, ingresados en la unidad de ictus del Hospital Universitario La Paz de Madrid entre 2007 y 2013. A todos los pacientes se les aplicó un procedimiento diagnóstico sistemático, donde además de los estudios rutinarios en todo paciente con ictus (neuroimagen, datos de laboratorio, estudio cardiológico básico, estudios neurosonológicos) se incluyeron la monitorización con Doppler transcraneal para detección de una comunicación derecha-izquierda, ecocardiograma transtorácico y transesofágico para detección de FOP, monitorización Holter-ECG de 24 horas para registrar la presencia de FA, estudios de hipercoagulabilidad para descartar trombofilias y estudio genético de la enfermedad de Fabry en algunos pacientes.

Se valoró la gravedad al ingreso según la escala NIHSS en todos los pacientes, la situación funcional previa del paciente y a los 3 y 12 meses tras el ictus mediante la escala de Rankin modificada (ERm), así como la mortalidad y las recurrencias durante el período de seguimiento. Los datos se registraron de forma prospectiva a partir de las historias clínicas en una base de datos de ictus para su posterior análisis.



## Resumen

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de los distintos subtipos etiológicos de ictus en esta muestra de pacientes de hasta 50 años de edad. En los pacientes con ictus de origen indeterminado se realizó un análisis de la fracción atribuible de ictus a la presencia de un FOP según la puntuación en la escala RoPE (mediante el cálculo con una curva COR del valor más sensible y específico para detectar un FOP), utilizando el teorema de Bayes.

Además se analizó la influencia del subtipo etiológico de IC sobre la gravedad al ingreso utilizando la escala NIHSS como variable continua. Para ello se realizó un modelo lineal general que evaluó los factores que influían en la gravedad al ingreso y se creó un modelo multivariante con todos los factores que en el modelo lineal general tenían una  $p < 0,2$ .

Posteriormente se realizó un análisis univariante, con el  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher para variables dicotómicas que permitió valorar qué factores tenían influencia en la evolución a los 3 y 12 meses del ictus. Para ello se usaron distintos grupos en función de la ERm: recuperación excelente ( $ERm \leq 1$ ) y evolución desfavorable ( $ERm > 2$ ). Por último, se creó un modelo multivariante de regresión logística binaria por pasos hacia atrás con los factores que en el análisis univariante tuvieron una  $p < 0,2$  y se evaluó la influencia del subtipo etiológico de ictus en la recuperación excelente y desfavorable a los 3 y 12 meses. Además, se registraron las recurrencias y la mortalidad durante el ingreso y durante el período de seguimiento.

### Resultados

Se incluyeron 214 pacientes con ictus isquémico, con una edad media de 41,4 años; el 59,3% eran varones. La puntuación media en la escala NIHSS al ingreso fue de 6. Treinta pacientes (14%) tuvieron una evolución desfavorable a los 3 meses del ictus y 27 (12,6%) al año. Ciento cincuenta y tres (71,5%) pacientes mostraron una recuperación excelente a los 3 meses del ictus y 161 (75,2%) al año.

Los ictus de origen indeterminado fueron los más frecuentes (27,1%), seguidos por los de etiología inhabitual (24,3%), los lacunares (22%), los cardioembólicos (17,3%) y los aterotrombóticos (9,3%). En el grupo de ictus criptogénicos se demostró que el FOP participaría en el mecanismo etiopatogénico del ictus hasta en un 71,1% en los pacientes con una puntuación en la escala RoPE  $> 7$ . Dentro del

## Resumen

grupo de los inhabituales la DAC fue la etiología más frecuente. Entre los cardioembólicos la FA fue la causa más frecuente de infarto cerebral, representando hasta casi el 8% de todos los ictus. De los 17 pacientes con FA, en 12 era previamente conocida, mientras que en 5 fue un diagnóstico de novo, mediante la monitorización continua en la UI (2) y el uso del Holter-ECG de 24 horas (3).

Al utilizar la clasificación etiológica del GEECV-SEN los ictus más graves fueron los aterotrombóticos, seguidos por los cardioembólicos y los de origen inhabitual. Sin embargo, al utilizar una clasificación con etiologías concretas (FA, DAC...) se observó que los IC secundarios a DAC fueron los más graves, seguidos por los de enfermedad de gran vaso aterosclerótico y por la FA.

Ningún subtipo etiológico de ictus se asoció a evolución funcional desfavorable a los 3 meses y al año. Sin embargo, al analizar la recuperación excelente a los 3 meses se observó que los ictus de etiología inhabitual se asociaban a una fuerte tendencia en contra de una  $ERm \leq 1$ , demostrándose al evaluar las etiologías concretas, que eran aquellos ictus de origen inhabitual distintos a la disección arterial los que se asociaban de forma significativa a una menor probabilidad de recuperación excelente. En el análisis de los subtipos etiológicos según la clasificación del GEECV-SEN se observó una tendencia a que los IC de etiología inhabitual se asociaban a una menor probabilidad de recuperación excelente al año del IC. Al analizar las etiologías concretas de IC, se objetivó que los IC secundarios a enfermedad de gran vaso aterosclerótica reducían la probabilidad de una  $ERm \leq 1$  al año del IC de forma significativa. Además se observó una fuerte tendencia a que los IC de causa inhabitual distinta a la DAC también reducían la probabilidad de recuperación excelente al año.

Once (5,1%) pacientes presentaron recurrencias de ictus tras un periodo de seguimiento medio de 16,9 meses, siendo los ictus por enfermedad de pequeño vaso los que recurrieron con mayor frecuencia seguidos por los inhabituales distintos a la DAC. Ningún paciente falleció durante el ingreso hospitalario ni a los 3 meses, y 5 (2,3%) fallecieron tras un año de seguimiento (3 con ictus cardioembólico y 2 con ictus de etiología inhabitual).

### **CONCLUSIONES:**

1. Los IC criptogénicos son los más frecuentes en pacientes de hasta 50 años, seguidos por los de etiología inusual, lacunares, cardioembólicos y aterotrombóticos. Dentro del grupo de IC criptogénico la aplicación de la escala RoPE, considerando el punto de corte  $>7$ , permitiría identificar los pacientes en los que el FOP estaría implicado en su patogenia. Por otra parte, hemos demostrado que la FA es más frecuente de lo esperado en pacientes de hasta 50 años con IC, alcanzando el 8% del total, lo que resalta la importancia de desarrollar protocolos que permitan una búsqueda más eficaz de esta arritmia en aquellos pacientes con IC criptogénico o con alta sospecha de cardioembolia para poder aplicar tratamientos preventivos más eficaces y reducir así las implicaciones sociales y laborales que una recurrencia podría tener en estos pacientes.

2. Existe asociación entre la gravedad al ingreso y el subtipo etiológico de IC en pacientes de hasta 50 años. Los IC lacunares son los menos graves, mientras que los de origen aterotrombótico son los que se asocian a mayor gravedad al ingreso, seguidos de los cardioembólicos e inusuales. En el análisis por etiologías concretas de ictus, se observa que los IC secundarios a DAC, enfermedad de gran vaso aterosclerótica y los relacionados con FA serían más graves que el resto de etiologías.

3. Ningún subtipo etiológico se asocia a la presencia de evolución desfavorable a los tres meses ni al año en los pacientes de hasta 50 años con IC. Sin embargo, los de etiología inusual, especialmente los no relacionados con DAC, se asocian a una menor probabilidad de recuperación excelente ( $ER_{m \leq 1}$ ) a los 3 meses y al año. Además los IC por enfermedad de gran vaso aterosclerótica también muestran una menor probabilidad de recuperación excelente al año del IC.

La mortalidad en pacientes de hasta 50 años con un IC es muy baja, siendo los IC cardioembólicos y los de etiología inusual los únicos subtipos en los que fallecieron pacientes al año de seguimiento.

Por último, los IC lacunares fueron los que con mayor frecuencia recurrieron, seguidos de los IC de etiología inusual distintos a la DAC. Parece, por tanto, necesario insistir en las medidas de prevención secundaria en los pacientes con IC

## Resumen

lacunar y desarrollar nuevos estudios con mayor número de pacientes que permitan profundizar en el análisis del grupo de inhabituales distintos a la DAC para identificar las etiologías que, dentro de este grupo, son las que más recurren y así poder mejorar la prevención secundaria de IC.

# Introducción

INFARTO CEREBRAL EN PACIENTES DE HASTA 50 AÑOS:  
IMPACTO DE LOS SUBTIPOS ETIOLÓGICOS EN LA  
GRAVEDAD Y EVOLUCIÓN



## 1. LAS ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

### 1.1 Concepto

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) son trastornos cerebrales causados por la interrupción del flujo sanguíneo cerebral de forma permanente o transitoria, debido a la ruptura de un vaso o a que éste es bloqueado por un coágulo, interrumpiendo el aporte de oxígeno y nutrientes, causando el daño del parénquima cerebral<sup>1,2</sup>.

### 1.2 Manifestaciones clínicas

Los efectos de las ECV varían en función de la región del cerebro que se vea afectada por la falta de flujo sanguíneo y de la gravedad de esta afectación, pudiendo en casos muy graves causar una muerte súbita. Las manifestaciones clínicas son muy variadas, entre ellas la más frecuente es la debilidad brusca o las alteraciones sensitivas en la cara, miembro superior o miembro inferior en el mismo lado del cuerpo. Otros síntomas son dificultad para la emisión o comprensión del lenguaje, confusión, pérdida de visión en determinados campos visuales de ambos ojos, mareo, inestabilidad, dificultad para la deambulación, cefalea importante o pérdida de consciencia<sup>1</sup>.

### 1.3 Epidemiología

Las ECV tienen una alta prevalencia, siendo responsables de hasta el 10% del total de muertes en el mundo y uno de los principales motivos de hospitalización y de utilización de recursos económicos de los sistemas sanitarios<sup>3</sup>. En mayores de 55 años afectan a entre 4 y 12 por 1000 personas-año, y a partir de los 65 años su incidencia alcanza los 46,1 y 73,3 por 1000 habitantes. La morbi-mortalidad de las ECV también es considerable, así el 29% de los pacientes que sufren un ictus han fallecido en el primer año; más del 30% no tienen capacidad de vivir de forma independiente, y hasta el 16% deben permanecer institucionalizados en centros médicos de larga estancia<sup>4</sup>. En los países desarrollados, las ECV se encuentran entre las primeras causas de muerte y son el principal motivo de invalidez permanente en adultos<sup>5</sup>. Según la *World Health Organization* (WHO), el infarto cerebral (IC) es la

# Introducción

segunda causa de mortalidad en todo el mundo<sup>6,7</sup>, si bien en los últimos años estamos asistiendo a un descenso en la mortalidad por IC<sup>8,9</sup>.

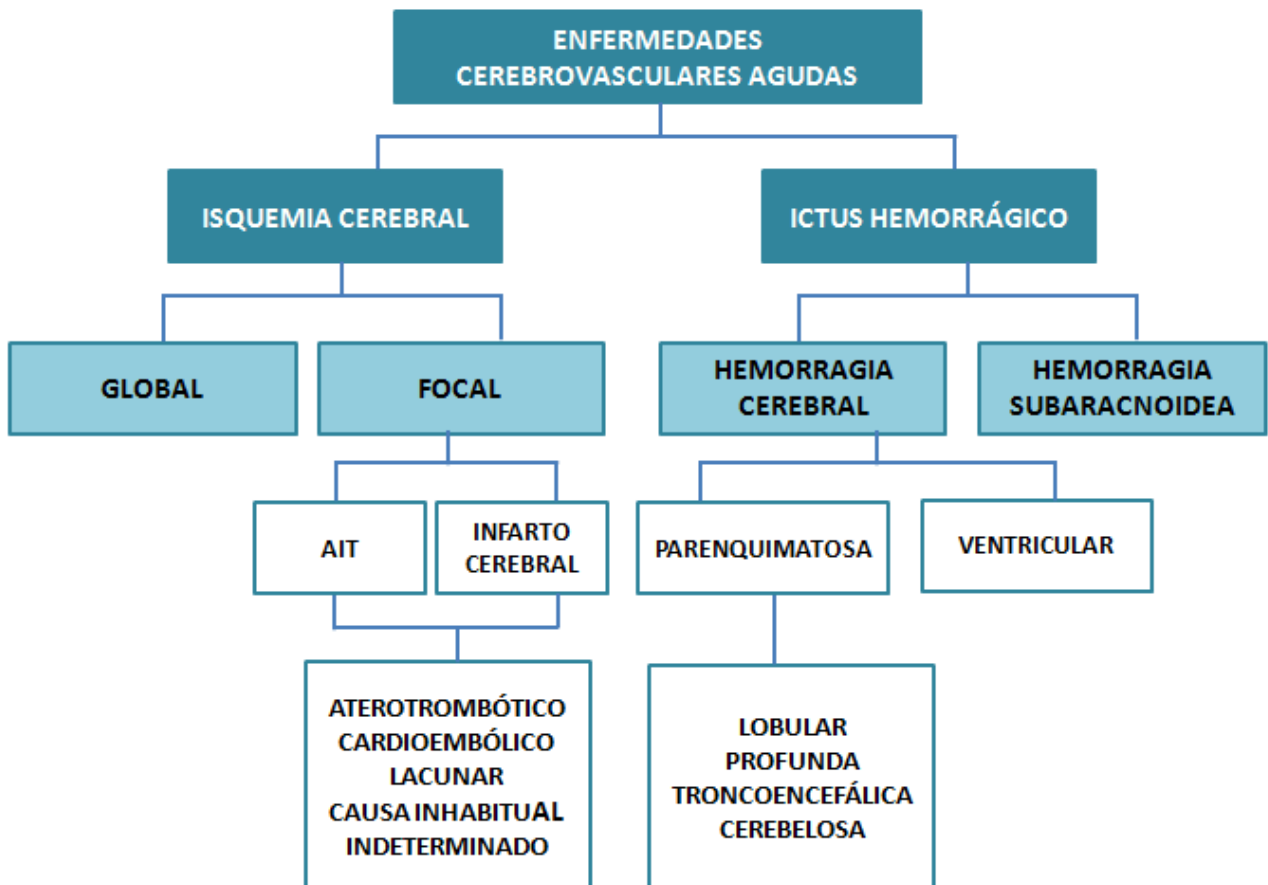
Los datos más actuales de incidencia del ictus en España provienen del estudio epidemiológico Iberictus<sup>6</sup>, donde se describió una incidencia estimada de IC de 118 por 100.000 habitantes/año<sup>6</sup>. Los análisis de prevalencia de ECV en población mayor de 65 años la cifran en alrededor de 7500 por 100.000 habitantes<sup>10,11</sup>, siendo la segunda causa de mortalidad global: primera en mujeres y cuarta en hombres<sup>12</sup>.

## 2. CLASIFICACIÓN DE LOS ICTUS

Los IC se clasifican en 2 grandes grupos: isquémico y hemorrágico. La isquemia cerebral puede ser global, cuando se afecta todo el encéfalo, o focal, si tan sólo afecta a una parte del parénquima cerebral. Dentro de la isquemia cerebral focal se encuentran los ataques isquémicos transitorios (AIT) que se definen como la disfunción cerebral focal, medular o monocular, causada por una insuficiencia vascular debida a trombosis o embolia arterial asociada a enfermedad vascular, cardíaca o hematológica sin que se objetive una lesión en la neuroimagen<sup>13</sup>; y los IC, con presencia de una lesión en las pruebas de neuroimagen. Por otro lado, los ictus hemorrágicos se clasifican en hemorragias cerebrales, que pueden ser parenquimatosas o ventriculares, y en hemorragias subaracnoideas, que están confinadas al espacio subaracnoideo<sup>14,15</sup> (Figura 1).



**Figura 1. Clasificación de las ECV<sup>14,15</sup>**



AIT, ataque isquémico transitorio.

## 2.1 Clasificación etiológica del ictus isquémico

Existen diferentes clasificaciones etiológicas de IC, unas más orientadas a la selección de pacientes para ensayos clínicos como la Trial of Org 10172 in acute Stroke treatment (TOAST)<sup>16</sup>, y otras a su aplicación en la práctica clínica como la clasificación del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (GEECV-SEN)<sup>14,15</sup>, que intentan aumentar la sensibilidad diagnóstica y reducir el número de IC de origen indeterminado. Además, recientemente se ha incorporado la clasificación ASCO<sup>17</sup> que considera que cada paciente puede presentar distintos fenotipos, aunque de momento no se ha generalizado su utilización.

# Introducción

## 2.1.1. Clasificación del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología (SEN)

La clasificación etiológica de los IC según los criterios del GEECV de la SEN está representada en la Tabla 1.

**Tabla 1. Clasificación de los IC en sus diferentes subtipos etiológicos, del comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología, adaptada del Laussane Stroke Registry<sup>14,15, 18</sup>**

SUBTIPO	DEFINICIÓN
<b>IC ATEROTROMBÓTICO. ATEROSCLEROSIS DE ARTERIA GRANDE</b>	IC generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los dos criterios siguientes: <u>A. Aterosclerosis con estenosis:</u> estenosis $\geq 50\%$ del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o troncobasilar), en ausencia de otra etiología. <u>B. Aterosclerosis sin estenosis:</u> presencia de placas o de estenosis $< 50\%$ en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de más de dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad $> 50$ años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.
<b>IC CARDIOEMBÓLICO</b>	IC generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: un trombo o tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio, infarto agudo de miocardio (menos de tres meses) o hipocinesia cardiaca global o discinesia.
<b>IC LACUNAR. ENFERMEDAD OCLUSIVA DE PEQUEÑO VASO ARTERIAL</b>	IC de pequeño tamaño ( $< 1,5$ cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que suele ocasionar clínicamente un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo motriz, hemiparesia atáxica y disartria-mano torpe) en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo vascular cerebral, en ausencia de otra etiología.
<b>IC DE ETIOLOGÍA INHABITUAL</b>	IC de tamaño pequeño, mediano o grande, de localización cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Se suele producir por trastornos sistémicos (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación, etc.) o por otras enfermedades, como disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angeítis, migraña, etc.
<b>IC DE ORIGEN INDETERMINADO</b>	IC de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el cual, tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar e inhabitual, o bien coexistía más de una posible etiología. Dentro de esta etiología indeterminada se podrían plantear unas subdivisiones que aclararían mejor este apartado; estudio incompleto, más de una etiología y desconocida.

IC, infarto cerebral.

## 2.2. Subtipos etiológicos de ictus isquémico

### 2.2.1 Infarto cerebral aterotrombótico

El IC aterotrombótico se define como aquel secundario a enfermedad ateromatosa que afecta a los troncos supraaórticos y a las grandes arterias intracraneales. La incidencia anual de este subtipo de IC es de 15,3/100.000 habitantes<sup>19</sup>. Su frecuencia es elevada en pacientes mayores de 50 años, representando entre el 25 y el 45% de todos los ictus<sup>20</sup>. La mayoría de estos IC son debidos a aterosclerosis de arterias extracraneales, siendo la aterosclerosis intracraneal la causa en tan sólo del 5 al 10%<sup>20</sup>.

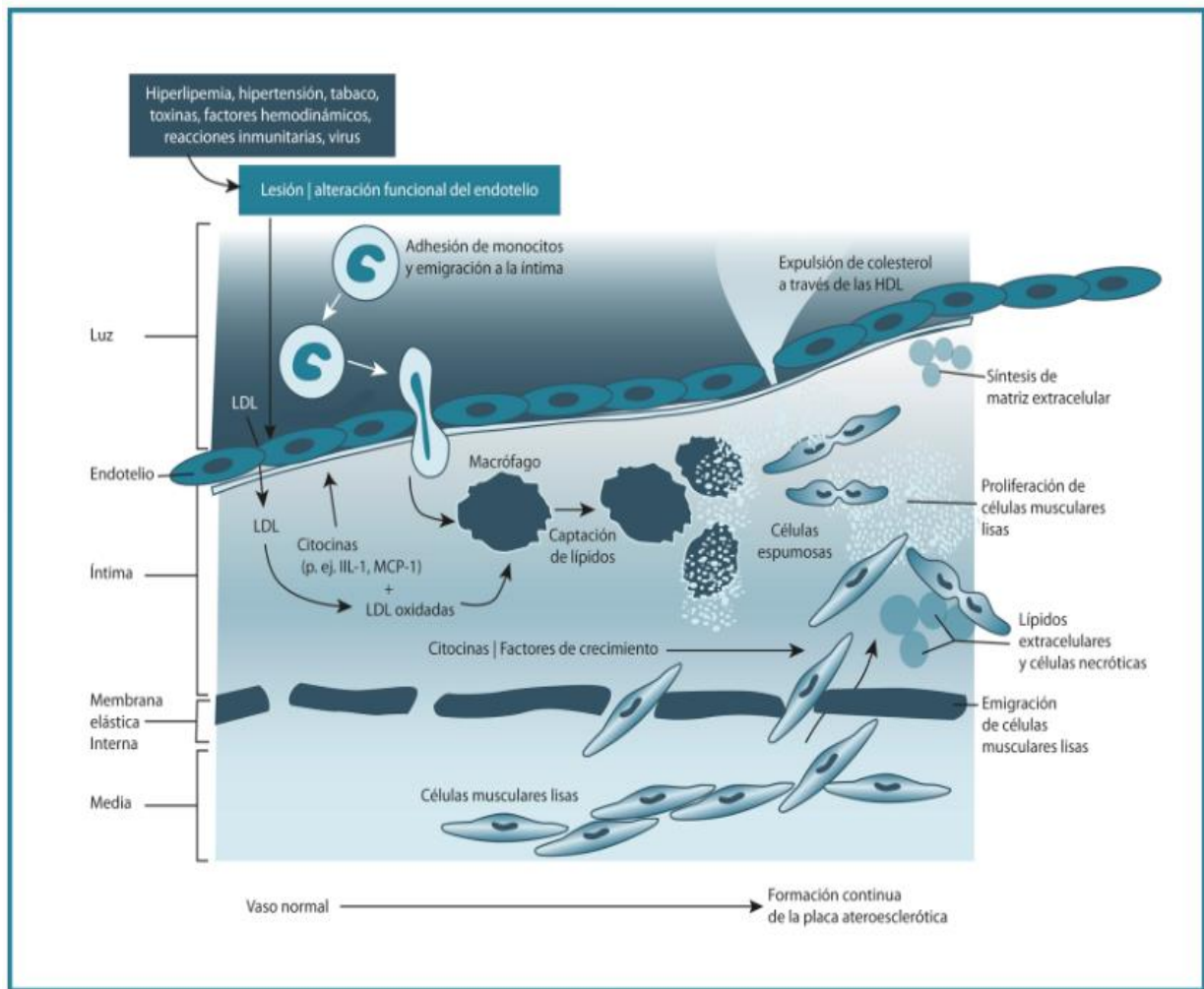
La aterosclerosis es una enfermedad sistémica progresiva caracterizada por la acumulación de lípidos y elementos fibrosos en la pared de los vasos, que provoca cambios estructurales<sup>21</sup>. Es un proceso crónico, atribuido inicialmente a los efectos de diferentes factores de riesgo vascular como hipertensión arterial (HTA), consumo de tabaco, diabetes mellitus (DM) e hipercolesterolemia, aunque actualmente éstos se consideran factores aceleradores en pacientes con predisposición a desarrollarla<sup>22</sup>. Además, constituye una de las causas más frecuentes de IC y AIT, por afectación de las arterias carótidas y vertebrales y de las arterias cerebrales de gran y mediano calibre<sup>5,23,24</sup>, especialmente en los pacientes de edad avanzada.

Las lesiones que la aterosclerosis produce son el engrosamiento de la íntima y el desarrollo de placas de ateroma. El engrosamiento de la íntima se debe a la proliferación de células musculares lisas en una matriz rica en proteoglicanos, mientras que las placas, además de lo anterior, presentan depósitos de lípidos y diferentes grados de infiltración por células inflamatorias como macrófagos y linfocitos T (Figura 2). La interacción entre estas células y el tejido conectivo determinan el desarrollo y progresión de la ateromatosis, incluyendo complicaciones importantes como la ruptura o trombosis<sup>25</sup>.

A medida que el ateroma progresa puede calcificarse, ulcerarse o presentar hemorragia, como consecuencia de una proliferación vascular intraplaca<sup>26,27</sup>. La fisura o ruptura de ésta constituye el mecanismo principal de desarrollo de ictus relacionado con trombosis y embolias arterio-arteriales<sup>21</sup>.

# Introducción

**Figura 2: Dibujo esquemático de la secuencia de fenómenos e interacciones que ocurren en la aterosclerosis** (imagen de Salvador Prefasi inspirada en Robbin)<sup>28</sup>.



## 2.2.2 Infarto cerebral lacunar

Los IC lacunares son pequeños IC subcorticales, menores a 1,5 cm de diámetro, ocasionados por la oclusión de arterias cerebrales de pequeño calibre. Su incidencia anual es de 28-33/100.000 habitantes, representando entre el 11 y el 25% de todos los ictus, afectando especialmente a los pacientes de edad avanzada<sup>19,29,30</sup>.

Las causas de oclusión de las pequeñas arterias perforantes de sustancia blanca pueden ser intrínsecas o extrínsecas<sup>31,32</sup>. Dentro de las causas intrínsecas, las placas de microateroma representan la patología más frecuente en relación con IC lacunares sintomáticos. Por otro lado, la lipohialinosis o desorganización segmentaria de arterias de pequeño calibre es una conocida causa de oclusión de arterias perforantes en individuos con HTA<sup>32,33</sup>. La oclusión de estas arterias

## Introducción

secundaria a necrosis fibrinoide se ha observado ocasionalmente en pacientes con HTA y vasculitis, asociándose de forma más frecuente a personas de mayor edad<sup>32</sup>. En lo que respecta a las causas extrínsecas de oclusión de pequeño vaso, los émbolos cardíacos se han establecido como una etiología potencial de IC lacunar, de tal modo que se han encontrado IC lacunares en la autopsia de pacientes con valvulopatía reumática y endocarditis abacteriana. La embolia arterio-arterial, tanto de origen carotídeo como aórtico, también ha sido descrita como causa de ictus lacunar<sup>32,34</sup>.

Los pacientes con IC lacunares muestran datos adicionales que evidencian la enfermedad de pequeño vaso arterial, como IC lacunares silentes y leucoaraiosis en la tomografía computerizada (TC) cerebral, así como lesiones de sustancia blanca profunda o periventriculares y microsangrados en la resonancia magnética (RM) cerebral<sup>35,36</sup>.

### **2.2.3 Infarto cerebral Cardioembólico**

Un ictus cardioembólico es el que se produce como consecuencia de la oclusión de una arteria cerebral por un émbolo que proviene del corazón. Su incidencia anual se calcula en torno a 30/100.000 habitantes, con una prevalencia de 5-10/1000 individuos mayores de 65 años<sup>19,37</sup>, representando del 25-33% de todos los ictus<sup>37-39</sup>. A continuación se describen las principales etiologías de IC Cardioembólico.

#### **2.2.3.1 Valvulopatía**

La presencia de valvulopatía mitral es considerada una importante causa de IC, siendo más común en algunos grupos étnicos, como los persas, en los que existe una elevada prevalencia de cardiopatía reumática<sup>40</sup>. Las válvulas protésicas cardíacas mitrales se asocian a un mayor riesgo de tromboembolia, probablemente por la asociación de fibrilación auricular (FA) u otros factores tromboembólicos en estos pacientes<sup>32</sup>.

# Introducción

## **2.2.3.2 Miocardiopatía**

La miocardiopatía dilatada (MD), representa una importante causa de ictus<sup>41</sup>, afectando a pacientes de todas las edades. Dentro de este grupo, cabe destacar la MD de origen enólico<sup>42</sup>. La miocardiopatía no compactada se produce por una morfogénesis miocárdica incompleta, persistiendo el miocardio embrionario<sup>43</sup>. Su prevalencia oscila entre el 0,001 y el 5% de la población general afectando a pacientes de todas las edades<sup>44-52</sup> y representando una causa poco frecuente de IC<sup>48, 50-52</sup>.

## **2.2.3.3 Fibrilación auricular**

### **2.2.3.3.1 Concepto y clasificación**

La FA es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por una activación atrial descoordinada con un consiguiente deterioro de la función mecánica auricular. En el electrocardiograma (ECG) la FA se caracteriza por la sustitución de las ondas P por rápidas oscilaciones u ondas fibrilatorias que varían en amplitud, forma y ritmo, asociadas con una respuesta ventricular irregular y frecuentemente rápida cuando la conducción del seno auriculo-ventricular (AV) está intacta<sup>53,54</sup>.

Clínicamente se consideran cinco tipos de FA basados en la presentación y duración de la arritmia<sup>54</sup>:

- *Primer episodio diagnóstico de FA:* Pacientes que presentan una FA por primera vez, independientemente de la duración de la arritmia o de la presencia y gravedad de los síntomas relacionados.
- *FA paroxística:* Es una arritmia autolimitada, generalmente de menos de 48 horas de duración aunque puede continuar hasta 7 días. Se considera FA paroxística cuando su duración es mayor de 30 segundos, sin embargo algunos autores han definido FA paroxística breve con rachas de duración inferior a 30 segundos<sup>55</sup>.

## Introducción

- *FA persistente:* Se presenta cuando la FA tiene una duración mayor de 7 días o requiere la utilización de fármacos o cardioversión eléctrica para volver al ritmo sinusal.
- *FA persistente de larga duración:* Su duración ha sido  $\geq 1$  año cuando se decide adoptar una estrategia para el control del ritmo cardiaco.
- *FA permanente:* La presencia de la arritmia es aceptada por el paciente y por el médico, por lo que no se buscan intervenciones de control del ritmo.

### 2.2.3.3.2 Epidemiología

La FA es la arritmia cardíaca más frecuentemente asociada al ictus<sup>56,57</sup>. Un tercio de los IC son de etiología cardioembólica, y más del 15% ocurre en presencia de una FA, riesgo que se incrementa con la edad<sup>58</sup>. La detección de una FA paroxística tras un IC constituye un reto diagnóstico estimándose que está presente en el 2,5-7,7% de los pacientes con IC en general<sup>59</sup>. Sin embargo, el desarrollo de monitores cardíacos insertables y la monitorización cardíaca no invasiva prolongada han aumentado la frecuencia de este diagnóstico especialmente en el grupo de pacientes con IC criptogénico, alcanzando el 12,4%-16,1%, frente a los métodos diagnósticos estándar en los que se diagnosticaría una FA entre un 2% y 3,2%<sup>60,61</sup>.

### 2.2.3.3.3 Mecanismos de producción del IC y patologías asociadas en pacientes con FA

El riesgo de IC y embolia sistémica en pacientes con FA está ligado a diversos mecanismos patogénicos subyacentes<sup>62</sup>, como las anomalías de flujo o endocárdicas, siendo la orejuela izquierda la fuente dominante de embolia (>90%) en la FA no valvular<sup>62</sup>. Las anomalías de los elementos sanguíneos (células o factores humorales) están bien descritas en la FA e incluyen la activación plaquetaria y hemostática, así como la inflamación y las alteraciones del factor de crecimiento<sup>62</sup>.

Las miocardiopatías hipertrófica (MH) y dilatada, junto a la estenosis mitral y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), son las enfermedades cardíacas más frecuentemente asociadas a la FA<sup>63</sup>. Sin embargo, en los pacientes de mayor edad

## Introducción

son más frecuentes la FA aislada y la FA en relación a cardiopatía isquémica, ICC y enfermedades sistémicas como la HTA y la DM<sup>64</sup>.

### 2.2.3.3.4 Métodos diagnósticos y estratificación de riesgo de IC y tromboembolia en pacientes con FA

Como ya se ha mencionado anteriormente, la detección de una FA tras un IC, varía ampliamente en función de los procedimientos diagnósticos utilizados<sup>65</sup>. El uso del ECG de 12 derivaciones, la monitorización continua en la Unidad de Ictus durante las primeras 48-72 horas del IC, la colocación de ECG-Holter de 24 horas a 7 días o los dispositivos de monitorización implantables<sup>53,54,65</sup> podrían incrementar la frecuencia de su diagnóstico. Además, su frecuente asociación con enfermedades estructurales del corazón hace que la utilización de técnicas ecocardiográficas como la ecocardiografía transtorácica (ETT) y la ecocardiografía transesofágica (ETE) puedan facilitar el diagnóstico o incrementar su sospecha diagnóstica, como en los casos de valvulopatía mitral reumática o dilatación de la aurícula izquierda<sup>65</sup>.

El esquema más simple de evaluación de riesgo es la clasificación CHADS<sub>2</sub>, que se ha desarrollado a partir de los criterios de los investigadores del *AF Investigators and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF)*, y se basa en un sistema de puntuación en el que se asigna 2 puntos a una historia de IC o AIT y 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad > 75 años, historia de HTA, DM o insuficiencia cardiaca reciente<sup>66</sup> (Tabla 2). En pacientes con una clasificación CHADS<sub>2</sub> ≥ 2, se recomienda tratamiento de anticoagulación oral permanente con anticoaguantes antivitaminas K (AVK) ajustando la dosis para alcanzar una razón normalizada internacional (INR) de 2,5 (intervalo, 2-3), o bien la utilización de los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán)<sup>14,15,53,54,67,68</sup>.

Sin embargo, queda un terreno de incertidumbre sobre el manejo de los pacientes que presentan un resultado de uno en la escala CHADS<sub>2</sub>, por lo que se ha diseñado la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>69</sup>, que incluye tres factores de riesgo adicionales a los que se le asigna un punto: edad entre 64-74, sexo femenino y enfermedad vascular (infarto previo de miocardio/enfermedad arterial periférica) (Tabla 2). Su validación en distintas cohortes ha mostrado que mejora modesta pero significativamente la



## Introducción

discriminación del riesgo de ictus cuando el CHADS2 presenta la unidad como valor y por tanto, en la actualidad está sustituyendo a la anterior escala.

Tabla 2 Puntuación CHA2DS2-VASC y tasa de enfermedad cerebrovascular		
FACTORES DE RIESGO DE ICTUS Y TROMBOEMBOLIAS EN LA FA NO VALVULAR		
FACTORES DE RIESGO MAYORES	FACTORES DE RIESGO NO MAYORES CLÍNICAMENTE RELEVANTES	
1. IC previo 2. AIT 3. Embolia sistémica 4. Edad $\geq$ 75 años	5. Insuficiencia cardiaca o disfunción sistólica ventricular izquierda moderada a grave (FEVI $\leq$ 40%); 6. HTA 7. DM 8. Sexo femenino 9. Edad 65-74 años, 10. Enfermedad vascular <sup>a</sup>	
ENFOQUE EN FACTORES DE RIESGO EXPRESADO COMO UN SISTEMA DE PUNTUACIÓN, CON EL ACRÓNIMO CHA2DS2-VASc (máxima puntuación=9)		
FACTOR DE RIESGO	PUNTUACIÓN	
ICC o disfunción de VI	1	
HTA	1	
Edad $\geq$ 75 años	2	
DM	1	
IC/AIT/Tromboembolia	2	
Enfermedad vascular <sup>a</sup>	1	
Edad de 65 a 74 años	1	
Sexo femenino	1	
PUNTUACIÓN CHA2DS2-VASc	Pacientes (n=7329)	Tasa ajustada de ECV(%/año) <sup>b</sup>
0	1	0
1	422	1,3
2	1230	2,2
3	1730	3,2
4	1718	4
5	1159	6,7
6	679	9,8
7	294	9,6
8	82	6,7
9	14	15,2

FEVI, Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA, Hipertensión arterial; DM, Diabetes Mellitus; ICC, Insuficiencia cardiaca congestiva; VI, Ventrículo izquierdo; IC, infarto cerebral; AIT, Ataque isquémico transitorio.  
<sup>a</sup>Infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica, placa aórtica. <sup>b</sup>Basado en Lip et al<sup>69</sup>.

### 2.2.4 Infarto cerebral de etiología inhabitual

El IC de etiología inhabitual es aquel que se presenta en un paciente con o sin factores de riesgo vascular (FRV) en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico y lacunar. Es importante destacar que los IC de etiología inhabitual son más frecuentes en pacientes jóvenes, representando algunas de las causas más importantes en este grupo de edad. A continuación detallaremos las etiologías más frecuentes de este subtipo de ictus.

# Introducción

## 2.2.4.1 Disección de arterias cervicales

La disección de arterias cervicales (DAC) es una rotura de la capa íntima de la pared de las arterias carótidas y vertebrales, formándose un espacio intraparietal ocupado por sangre que disminuye la luz del vaso. Según la rotura de la pared y la localización de la sangre, la disección puede ser subintimal o interna, que da como resultado un hematoma que produce una estenosis irregular e incluso una oclusión de la arteria disecada; medial; y subadventicial o externa que puede provocar la formación de un pseudoaneurisma<sup>35</sup>.

La incidencia anual de la DAC es de 2,5-3/100.000 habitantes<sup>70-72</sup>, siendo la de arterias carótidas de 1,2-1,72/100.000 habitantes/año y la de las arterias vertebrales de 0,97-1,87/100.000 habitantes/año<sup>71,72</sup>. La DAC se establece como causa de IC en el 2% de pacientes de todas las edades<sup>72,73</sup>.

La DAC se ha asociado a traumatismos cervicales, manipulaciones cervicales por quiropráticos, infecciones, migraña, displasia fibromuscular, enfermedad de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, osteogenesis imperfecta, homocisteinuria, déficit de alfa-1 antitripsina y síndromes de vasoconstricción cerebral reversible; sin embargo, la evidencia para establecer una fuerte correlación causal es limitada<sup>74-84</sup>. En la mayoría de casos la causa de la DAC es desconocida, aunque se ha sugerido la existencia de factores genéticos predisponentes hasta el momento no bien conocidos<sup>74,85-87</sup>.

La DAC puede presentarse con síntomas locales o isquémicos. Dentro de los locales, el dolor cervical y hemicraneal aparece hasta en un 75% de los pacientes, a veces acompañado por un síndrome de Horner ipsilateral, mientras que la afectación de nervios craneales bajos (IX, X y XII) y del III nervio craneal también han sido descritas<sup>73,82</sup>. Los síntomas locales se siguen de AIT o ictus en un 60-75% de los pacientes, habitualmente dentro de la primera semana de la DAC, aunque pueden aparecer hasta un mes después<sup>88</sup> y se consideran debidos a una embolia distal originada por trombosis en la "falsa luz" o producidos por un mecanismo hemodinámico por la oclusión arterial<sup>88,89</sup>. La disección de arterias vertebrales, se asocia frecuentemente a dolor cervical y síntomas isquémicos de la circulación posterior. A diferencia de las disecciones carotídeas, las disecciones de arterias

## Introducción

vertebrales suelen extenderse intracranealmente, pasando la sangre al espacio subaracnoideo, lo cual causa irritación meníngea. En menos del 30% de los pacientes con DAC se produce una disección de dos o más arterias, en cuyo caso se debe descartar una enfermedad del tejido conectivo subyacente<sup>73,83</sup>.

### **2.2.4.2 Estados protrombóticos adquiridos. Síndrome antifosfolípido**

Se define como estado protrombótico o trombofilia al conjunto de alteraciones en el proceso de hemostasia que predisponen a desarrollar episodios trombóticos (venosos y arteriales). Las trombofilias pueden ser congénitas o adquiridas y están presentes en aproximadamente un 1-14% de la población general<sup>90-94</sup>. En este apartado analizaremos los estados protrombóticos adquiridos ya que su asociación con trombosis arteriales que predisponen a IC es bien conocida, destacando el síndrome antifosfolípido (SAF) por su mayor frecuencia.

El SAF es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de autoanticuerpos procoagulantes (anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti-beta-2-glicoproteína I) y evidencia clínica de trombosis arterial o venosa, o de pérdidas fetales recurrentes en mujeres, siendo responsable de hasta un 20% de los fenómenos de trombosis recurrente en población joven<sup>95</sup>. Estos anticuerpos están dirigidos contra los fosfolípidos aniónicos y neutros de la membrana de las células y componentes de la coagulación<sup>96</sup> y aunque su mecanismo patogénico es incierto, se ha sugerido que se asocian a una disrupción endotelial, agregación plaquetaria, resistencia adquirida a la proteína C y activación del complemento con la consecuente producción de trombosis<sup>96</sup>. El SAF puede ser primario, cuando se detecta de forma aislada, o secundario, cuando aparece en el contexto de otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico.

La relación entre el SAF y el IC ha sido ampliamente descrita, constituyendo el ictus uno de los criterios diagnósticos de esta enfermedad autoinmune. Las trombosis arteriales que ocasionan IC o AIT pueden ser la manifestación inicial del SAF hasta en el 20% de los pacientes<sup>95,97-99</sup>.

# Introducción

## 2.2.4.3 Migraña

La migraña es una cefalea primaria, episódica o crónica, caracterizada por una combinación de síntomas neurológicos, gastrointestinales y autonómicos<sup>100</sup>. Es una entidad muy frecuente que afecta a entre el 12 y el 16% de la población general, siendo la prevalencia más alta en mujeres.

Aunque es un tema controvertido, se ha sugerido que la migraña se asocia a un incremento de riesgo de IC dos veces superior al de la población general<sup>101</sup>, así como a mayor riesgo de hemorragia cerebral<sup>102</sup>. Los mecanismos subyacentes a esta relación entre migraña e ictus no han sido completamente probados y siguen siendo objeto de estudio. No obstante, se han sugerido algunos mecanismos patogénicos por los que la migraña podría ser un factor de riesgo de IC: la existencia de vasoconstricción y cambios en el flujo cerebral<sup>103,104</sup>, la prolongación de la onda de depresión cortical propagada<sup>105</sup>, la hiperexcitabilidad de neuronas glutamatérgicas con un incremento de susceptibilidad a despolarizaciones isquémicas<sup>106</sup>, el incremento de la agregación plaquetaria<sup>107</sup>, la liberación de factores protrombóticos o péptidos vasoactivos<sup>108,109</sup>, la disfunción endotelial<sup>110,111</sup>, la excitotoxicidad causada por una actividad serotoninérgica anómala de las células del rafe<sup>112</sup> y la existencia de una FA secundaria a la disfunción autonómica asociada a la migraña<sup>113</sup>, con el consecuente riesgo de embolia cardíaca. Por otro lado, también es posible que los pacientes con antecedentes de migraña tengan una mayor incidencia de ictus debido a un mecanismo patogénico compartido que predisponga a ambos trastornos<sup>1,114</sup>.

Según la International Headache Society<sup>100</sup>, se define infarto migrañoso como uno o más síntomas del aura migrañosa, no completamente reversibles en el plazo de 7 días, asociado a confirmación de IC en el territorio correspondiente a los síntomas mediante técnicas de neuroimagen. La incidencia anual de infarto migrañoso oscila entre 0,8 y un 3,4/100.000 habitantes<sup>115,116</sup>, representando el 0,8% de todas las causas de IC y con mayor afectación de la circulación posterior<sup>117</sup>.

## 2.2.5 Infarto cerebral de etiología indeterminada

Son aquellos IC en los no es posible precisar la etiología exacta. Se clasifican en 3 grupos:

- 1) Por estudio incompleto: en el que no se han realizado todos los procedimientos diagnósticos necesarios para descartar las principales etiologías.
- 2) Por coexistencia de 2 causas: en el paciente coinciden 2 causas potenciales de IC, por ejemplo, estenosis carotídea y FA.
- 3) Criptogénico: en el que a pesar de un estudio diagnóstico completo no se ha identificado su etiología.

Dentro de los IC criptogénicos se incluyen algunas entidades cuya implicación como etiología de IC no ha sido suficientemente demostrada, como es el caso de las trombofilias congénitas y del foramen oval permeable (FOP).

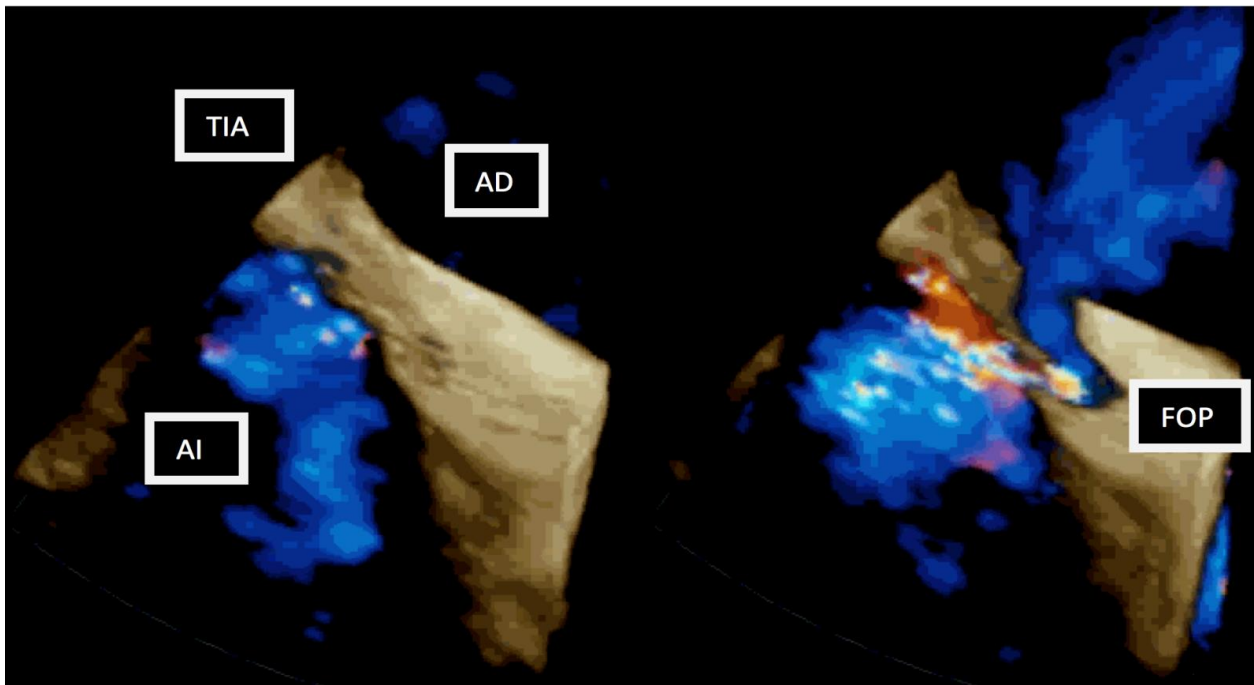
Si bien la mayoría de las trombofilias adquiridas se han relacionado con el ictus de origen arterial y se incluyen en las diferentes clasificaciones como una causa conocida e inhabitual del IC, en el caso de las trombofilias congénitas como la mutación del gen de la protrombina, factor V de Leiden, déficit de proteínas C y S, metil-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) y déficit de antitrombina III se relacionan principalmente con el desarrollo de trombosis venosas, siendo controvertida su participación en las trombosis arteriales cerebrales<sup>90,118-122</sup>. Aunque se ha descrito una elevada prevalencia de trombofilias congénitas en pacientes con IC, presentándose hasta en el 5-10% de los casos de ictus sin otros FRV asociados<sup>118-122</sup>, la asociación entre las trombofilias congénitas y el IC ha sido débil o no demostrada en ausencia de más de un defecto<sup>118,123,124</sup>.

El foramen oval es una discontinuidad fisiológica del tabique interauricular cardiaco que permite el paso, durante la vida fetal, de la sangre oxigenada de la aurícula derecha a la izquierda evitando de este modo su entrada en los pulmones. Con los cambios en la circulación que se producen en el momento del nacimiento, el aumento de la presión en la aurícula izquierda favorece su cierre progresivo. La

## Introducción

persistencia de esta comunicación interauricular tras el nacimiento se denomina FOP (Figura 3).

**Figura 3. Ecocardiografía 3D que muestra la presencia de un FOP**



AI: Aurícula izquierda; AD: Aurícula derecha; TIA: Tabique interauricular; FOP: Foramen oval permeable.

La prevalencia del FOP varía entre el 17-35% de la población<sup>125,126</sup>, observándose una mayor frecuencia en pacientes con IC que en pacientes control (40% vs 10%)<sup>127-129</sup>. Por otro lado, no se ha logrado demostrar si la presencia de grandes defectos septales podría conferir un riesgo adicional de IC<sup>130</sup>.

El mecanismo patogénico por el que el FOP podría causar un ictus, es la embolia paradójica, es decir, el paso de un trombo venoso a la circulación arterial a través de esta comunicación interauricular que alcanzaría la circulación cerebral. Sin embargo, en ausencia de signos de trombosis venosa profunda, los pacientes con esta anomalía se incluyen dentro del grupo de los ictus de origen criptogénico en la mayoría de las clasificaciones etiológicas actuales.

Teniendo en cuenta la elevada prevalencia del FOP en la población general, su papel en la patogenia del IC ha sido discutido. El estudio RoPE (*The Risk of Paradoxical Embolism Study*)<sup>131</sup> ha propuesto y validado una escala para identificar si el FOP se asociaba al mecanismo causal del IC o si tan sólo era un hallazgo incidental en las

## Introducción

exploraciones complementarias. Los factores que se asociaban a una mayor probabilidad de causalidad entre el FOP y el ictus fueron: la ausencia de FRV, la ausencia de antecedentes personales de IC o AIT, la menor edad y la presencia de IC corticales. Además concluyeron que los pacientes con mayor puntuación en esta escala tenían menor riesgo de recurrencia de IC<sup>131</sup>. La escala RoPE y la fracción atribuible de IC al FOP en función de la puntuación en dicha escala se muestran en el ANEXO I.

Por último, la asociación entre el FOP y la presencia de estados protrombóticos también ha sido estudiada. Algunos autores sugieren que la mutación 20210A del gen de la protrombina podría, en presencia de un FOP, conferir un mayor riesgo de IC<sup>123</sup>. Sin embargo, los resultados en tres estudios caso-control con menor número de pacientes fueron inconsistentes<sup>124,132,133</sup>. Dos revisiones retrospectivas en pacientes seleccionados para cierre de FOP han mostrado una mayor incidencia de IC recurrente entre aquellos pacientes con coagulopatías<sup>134,135</sup>, aunque se incluyeron pacientes con SAF y evidencia de trombofilia sólo en test bioquímicos, lo que impide establecer conclusiones definitivas sobre su contribución a este riesgo<sup>134,135</sup>.

### 3. INFARTO CEREBRAL EN PACIENTE JOVEN

#### 3.1. Epidemiología

Aunque las ECV son más prevalentes en sujetos mayores de 60 años, en pacientes jóvenes son también una importante causa de mortalidad y de discapacidad con unas consecuencias socioeconómicas y laborales muy importantes<sup>1,2,136</sup>. De hecho la incidencia a edades jóvenes parece haber sufrido un incremento en los últimos años<sup>8,137</sup>, sugiriéndose el escaso desarrollo socio-económico<sup>8</sup>, el consumo de drogas y la mayor prevalencia de FRV<sup>137</sup> en este grupo como las principales posibles causas. La mejora de la prevención primaria con un mayor control de FRV en pacientes jóvenes, así como la reducción del consumo de drogas y un estilo de vida más saludable podrían reducir el incremento de frecuencia de IC en pacientes jóvenes.

Una de las limitaciones de los estudios que han analizado el ictus en paciente joven es la propia definición de "joven", ya que la edad para considerar joven a un

# Introducción

paciente con IC varía en los distintos estudios, siendo el punto de corte definido arbitrariamente y oscilando entre los 40 y los 55 años<sup>138-161</sup>.

Estudios epidemiológicos han mostrado una incidencia anual que oscila entre 3-66/100.000 habitantes<sup>6,138,139</sup> en pacientes menores de 55 años, dependiendo de la franja de edad que se considere<sup>6</sup> (Tabla 3).

<b>EDAD</b>	<b>INCIDENCIA ANUAL</b>
<b>18-24 años</b>	2,7/100.000 habitantes
<b>25-34 años</b>	8,2/100.000 habitantes
<b>35-44 años</b>	28,7/100.000 habitantes
<b>45-54 años</b>	66,3/100.000 habitantes

En España, la tasa de mortalidad hospitalaria de pacientes con un primer episodio de ictus isquémico aumenta con la edad siendo del 0% en pacientes entre 18 y 34 años y del 8,7% en pacientes de 45-54 años<sup>6</sup>, si bien estas cifras son inferiores al IC en pacientes de mayor edad. Recientemente se ha demostrado que en los pacientes jóvenes (entre 18 y 50 años) la mortalidad en los 20 primeros años tras haber sufrido un IC es relativamente mayor comparada con la mortalidad esperada (Ratio estandarizado de mortalidad), pudiendo ser incluso hasta 4 veces superior a lo esperado<sup>162</sup>. Estos hallazgos sugieren la necesidad de una mejor búsqueda de estrategias de prevención secundaria tras el primer episodio de isquemia cerebral en este grupo.

## **3.2. Subtipos etiológicos de ictus isquémico**

La etiología de IC en pacientes jóvenes ha sido analizada previamente pero con amplia variabilidad de resultados, siendo la mayoría estudios caso-control o series clínicas cortas<sup>136</sup>. La importancia del estudio del IC en sujetos jóvenes radica en las diferencias etiológicas entre este grupo y los individuos de mayor edad y en la necesidad de establecer tratamientos preventivos específicos para reducir el riesgo de recurrencias.



## 3.2.1 Infarto cerebral aterotrombótico

Los IC de etiología aterotrombótica han sido descritos como los menos frecuentes en pacientes jóvenes, representando entre un 3 y un 8% del total<sup>138,142,147,149,154,157</sup>. Sin embargo, se ha sugerido que la aterosclerosis podría representar un importante factor de riesgo de IC en individuos jóvenes de algunas etnias, como los asiáticos<sup>136,144,151</sup>. No obstante, la aterosclerosis es un fenómeno que se incrementa con la edad, pasando de un 2% en pacientes de 15 a 30 años, a un 30-35% en los individuos de 30 a 45 años<sup>141,163</sup>, por lo que su efecto deletéreo en los pacientes menores de 30 años es muy reducido.

## 3.2.2 Infarto cerebral lacunar

Los IC lacunares han sido descritos en la mayoría de series como una causa infrecuente de ictus en pacientes jóvenes, representando entre un 3 y un 14% del total<sup>138,139,141,143,147,148,150,152,156,158,160</sup>. Esta baja frecuencia podría relacionarse con la menor asociación a FRV en este grupo de edad, como la HTA y DM, más prevalentes en individuos de mayor edad. Sin embargo, como se ha descrito previamente, esta tendencia podría estar cambiando<sup>137</sup> con un aumento de la prevalencia de FRV en jóvenes que podría condicionar una mayor incidencia de este subtipo en los próximos años.

## 3.2.3 Infarto cerebral cardioembólico

Los IC de etiología cardioembólica son muy frecuentes en pacientes jóvenes, representando entre el 15 y el 35% de los ictus en este grupo de edad<sup>138,141,142,144-146,152,161</sup> y siendo una de las etiologías más importantes<sup>139,143,149,150,156</sup>.

La valvulopatía mitral reumática es una causa importante de IC en jóvenes. Su contribución relativa a los IC de etiología cardioembólica varía ampliamente entre diferentes áreas geográficas y registros de IC desde un 40 a un 70%<sup>40,136,141,146,152</sup>, mostrándose una frecuencia muy inferior en el registro de Helsinki, que se ha atribuido a la desaparición de la fiebre reumática en Finlandia<sup>138</sup>.

La MD también representa una importante causa de IC en pacientes jóvenes, con una frecuencia del 4% al 17%<sup>138,152</sup>, si bien se observan variaciones geográficas

## Introducción

debidas a la elevada prevalencia de enfermedad de Chagas en Sudamérica<sup>41</sup> así como al incremento de prevalencia de enolismo en ciertas poblaciones.

La miocardiopatía no compactada, también ha sido descrita como causa de IC en este grupo de edad, mostrando frecuencia de IC del 24-38% en sujetos con esta anomalía<sup>50,51</sup>.

La FA se considera una causa poco común de IC en pacientes jóvenes afectando del 0% al 5%<sup>138,141-143,145-147,151-153,155,157,158,161,164-171</sup>. Tan sólo en dos estudios se encontró una prevalencia mayor. En uno se alcanzaba una frecuencia de FA del 23%, no obstante, en todos estos pacientes se asociaba a valvulopatía mitral reumática, patología infrecuente en nuestro medio<sup>40</sup>. En otro trabajo recientemente publicado, la frecuencia de FA en pacientes  $\leq 50$  años con IC alcanzó el 10%<sup>172</sup>, probablemente debido a una monitorización con Holter-ECG más prolongada de lo habitual. Al comparar la presencia de FA entre pacientes jóvenes y aquellos de mayor edad, se observa que en la mayoría de los jóvenes esta arritmia se relaciona con enfermedades estructurales del corazón, predominantemente MH y MD<sup>63</sup>. Debido a que la FA es considerada una causa infrecuente de IC en pacientes jóvenes, en pocos estudios se detallan los procedimientos de su búsqueda<sup>40,154,158,169,170</sup>, variando la realización de ECG-Holter en las distintas series entre un 0% y un 57%. Por otro lado, algunos autores han sugerido que la utilización de dispositivos de monitorización implantables o Holter-ECG con mayor tiempo de registro cardiaco podría incrementar el diagnóstico de FA paroxística y reducir la frecuencia de IC de etiología indeterminada<sup>158,172</sup>.

### 3.2.4 Infarto cerebral de etiología inusual

Los IC de etiología inusual representan una importante causa de ictus en pacientes jóvenes<sup>136</sup>, siendo una de las principales etiologías en múltiples estudios con una frecuencia que oscila entre el 20% y el 30%<sup>144,146,149,156,160</sup>.

La causa más frecuente de IC de etiología inusual es la disección de arterias extracraneales, que representa del 2% al 25% de los casos de IC en pacientes menores de 50 años<sup>74,76,138,142,145,151-153,173</sup>. Las etiologías y mecanismos patogénicos de la DAC han sido comentados previamente.

## Introducción

Las arteriopatías no ateroscleróticas son causantes de un 15-35% de IC en pacientes jóvenes<sup>152</sup>. Éstas incluyen: el síndrome de Sneddon, arteriopatía sistémica caracterizada por la asociación de livedo reticularis, IC, enfermedad coronaria e HTA; la enfermedad de Moya-Moya, que es una vasculopatía progresiva que produce estenosis carotídea distal y de arterias cerebrales, siendo una importante etiología de IC en individuos asiáticos<sup>144,151</sup>; el "CADASIL", o arteriopatía cerebral autosómica dominante con IC subcorticales y leucoaraiosis; vasculitis secundarias tanto a neoplasias como a radioterapia o infecciones como el virus varicela-zoster<sup>174</sup> y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) cuya distribución es mayor en países subdesarrollados<sup>175</sup>.

La frecuencia de IC en pacientes jóvenes con SAF (primario o secundario) oscila entre el 13 y el 25%<sup>176-178</sup>, habiéndose descrito una relación consistente entre el ictus y la presencia de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico en este grupo<sup>179-185</sup>, con una mayor frecuencia de IC en los sujetos con niveles más elevados de estos anticuerpos<sup>96</sup>. Aunque se ha demostrado una elevada prevalencia de anticuerpos antifosfolípido en individuos jóvenes con ictus<sup>179-183</sup>, también se ha sugerido que la isquemia cerebral puede inducir de forma transitoria su aparición<sup>186</sup>, sin existir estudios que documenten la persistencia de éstos anticuerpos tras el IC. Por último, no se han realizado estudios prospectivos que analicen la incidencia de IC en pacientes que presentan anticuerpos antifosfolípido en ausencia de otras manifestaciones isquémicas.

La migraña se ha relacionado con el 1 al 5% de los IC en sujetos jóvenes<sup>139,142,146,152,161</sup>, habiéndose descrito una frecuencia del 20% en un trabajo aislado<sup>145</sup>. Además se ha sugerido que la migraña con aura se asocia a un riesgo elevado de ictus, especialmente en mujeres jóvenes por debajo de los 45 años de edad<sup>117,187-192</sup>, con un riesgo relativo entre 2 y 8 veces mayor que las pacientes sin migraña<sup>117,193-196</sup>, y un importante incremento del riesgo (OR 34-35) en aquellas con hábito tabáquico y uso de anticonceptivos hormonales<sup>117</sup>. Aunque la asociación entre migraña e IC es más frecuente en ausencia de los FRV clásicos<sup>189,197,198</sup>, algunos autores han descrito una mayor prevalencia de estos factores en pacientes con migraña con aura<sup>199</sup>. Por otro lado, la asociación con otras entidades podría predisponer a sufrir un IC en pacientes con migraña, entre las que se han descrito la DAC<sup>200,201</sup> la presencia de FOP<sup>202-206</sup> y los estados de hipercoagulabilidad<sup>114,207-209</sup>.

# Introducción

Otras etiologías inhabituales a considerar especialmente en pacientes jóvenes son el consumo de drogas, que se ha descrito hasta un 5% del total de ictus en jóvenes<sup>142</sup> y el uso de anticonceptivos hormonales que se asocia con IC hasta en el 8% de mujeres en edad fértil<sup>141</sup>.

## 3.2.5 Infarto cerebral de origen indeterminado

Hasta en un 35% de los casos los IC en jóvenes se consideran de etiología indeterminada<sup>35,76,136,138,141,142,146,152,161</sup> representando uno de los subtipos etiológicos más frecuente en gran parte de los estudios<sup>138,142,147,148,151,152,154,157-159</sup>. La consideración de algunas etiologías de IC, como la FA, como una causa poco común en jóvenes, con la consecuente escasa búsqueda de esas entidades, así como la presencia de factores genéticos todavía desconocidos, podrían ser la causa de la elevada frecuencia de IC de etiología indeterminada en este grupo de edad.

La asociación entre las coagulopatías congénitas y el IC en jóvenes es un tema controvertido. La frecuencia de IC asociado a estados protrombóticos en este grupo, oscila del 14% al 46%<sup>122,210</sup>, sin poder relacionarse claramente con el mecanismo patogénico, al menos en ausencia de un cortocircuito arteriovenoso derecha-izquierda<sup>123</sup>. Sin embargo, nuestro grupo describió una asociación entre la migraña y los estados de hipercoagulabilidad en pacientes jóvenes con ictus isquémico<sup>114</sup>, recomendando la búsqueda de coagulopatías en aquellos sujetos con IC y migraña. Estos datos han sido confirmados por una Tesis Doctoral recientemente presentada en esta universidad que mostró la asociación entre la presencia de migraña con o sin aura con la existencia de trombofilias en pacientes de menores de 55 años, observándose además una asociación entre la migraña, el FOP y la detección de coagulopatías en los individuos jóvenes con IC criptogénico<sup>211</sup>; no obstante, estos resultados necesitan ser confirmados en estudios prospectivos y más amplios. Además en un estudio reciente se sugirió que la presencia de una mutación G20210A del gen de la protrombina podría incrementar el riesgo de IC en pacientes jóvenes<sup>212</sup>.

La asociación potencial entre el FOP y el ictus en pacientes jóvenes es tema de discusión. Hasta el 25% de la población presenta un FOP, que por sí sólo no se asocia con una mayor incidencia de primer episodio de isquemia cerebral en

## Introducción

grandes estudios poblacionales<sup>130</sup>. No obstante, el FOP aislado es el hallazgo más común en pacientes con IC de etiología indeterminada<sup>125,130</sup>, describiéndose una frecuencia de hasta 6 veces más en los jóvenes con ictus criptogénico que en aquellos con una etiología definida<sup>127,130</sup>. En un 2,2% de la población el FOP se asocia a un aneurisma del septo interauricular (ASA)<sup>130</sup>, que se define como la deformación sacular del tejido delgado del septum interatrial situado en la zona del foramen oval, cuya deformación puede ocurrir hacia la aurícula izquierda, derecha o ambas<sup>213</sup>. Se ha sugerido que esta asociación podría incrementar el riesgo de IC en individuos jóvenes<sup>127,130,214,215</sup>, pasando de una OR de 1,83 en pacientes con FOP aislado a una OR de 15,59 cuando se asocia a ASA. Además como se ha comentado previamente, se ha propuesto la escala RoPE para valorar si la existencia de un FOP en un paciente con IC criptogénico es incidental o causal<sup>131</sup>.

#### **4. GRAVEDAD DEL INFARTO CEREBRAL Y SU RELACIÓN CON EL SUBTIPO ETIOLÓGICO**

Son escasos los estudios que analizan la gravedad al ingreso en función del subtipo etiológico de IC, y aún menos en pacientes jóvenes. Se ha descrito en pacientes de todas las edades, que los IC de origen indeterminado y los de etiología cardioembólica son los que se asocian a mayor gravedad al ingreso, mientras que los IC lacunares son los menos graves<sup>153,216-218</sup>.

Diversos autores han analizado en series de pacientes de todas las edades si algunas etiologías concretas de IC influyen en la gravedad del mismo. En lo que respecta a los IC de etiología cardioembólica, la FA ha sido considerada como un factor asociado a ictus de mayor gravedad al ingreso<sup>57,219</sup>, mientras que la presencia de un estado de hipercoagulabilidad no parece asociarse con IC más graves<sup>220</sup>.

La gravedad al ingreso según la etiología en jóvenes ha sido escasamente estudiada, sin haberse demostrado una relación entre la gravedad y la presencia de trombofilias<sup>210</sup>. Sin embargo, la relación entre la gravedad y los niveles de antifosfolípido es un tema controvertido<sup>96,221</sup>, debido a que algunos estudios no han encontrado asociación<sup>96</sup> y otros sí<sup>221</sup>.

# Introducción

## 5. EVOLUCIÓN DEL INFARTO CEREBRAL EN PACIENTES JÓVENES

La creación de Unidades de Ictus (UI) ha mejorado considerablemente el pronóstico de los pacientes con IC, reduciendo la dependencia funcional y la mortalidad<sup>222,223</sup>. Aunque se sugirió que los pacientes jóvenes con IC podrían beneficiarse más del tratamiento en una UI que los de mayor edad<sup>224</sup>, estudios observacionales<sup>225</sup> y metanálisis<sup>226,227</sup> recientes demuestran que la reducción de la mortalidad y la dependencia en pacientes con IC ingresados en una UI es independiente de la edad.

### 5.1 Recuperación funcional en pacientes jóvenes con infarto cerebral

En general, la recuperación funcional de los pacientes jóvenes con ictus es favorable en la mayoría, quedando asintomáticos o con secuelas leves. El porcentaje de pacientes con recuperación funcional favorable [Escala de Rankin modificada (ERm)  $\leq 2$ ] al alta varía del 41% al 80%<sup>154,160,228,229</sup> siendo de un 76% a los 3 meses del IC<sup>148</sup>.

La evolución a largo plazo en pacientes jóvenes que han sufrido un IC también se ha analizado, de tal modo que tras 3 a 4 años de seguimiento, entre un 78% y un 86,7% de los pacientes presentan una recuperación funcional favorable (ERm $\leq 2$ )<sup>143,159,170</sup>, mientras que tras 8 a 9 años del IC tan sólo entre un 53% y un 63,5% muestra una ERm $\leq 2$ <sup>230,231</sup>.

Algunos factores como el sexo, la edad, la gravedad al ingreso y el tratamiento trombolítico también se han asociado al pronóstico de los pacientes con IC. El sexo femenino<sup>232-236</sup>, la mayor edad<sup>237,238</sup> y la mayor gravedad al ingreso medida con la escala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)<sup>239,240</sup> se asocian a peor pronóstico en pacientes con IC, mientras que el tratamiento trombolítico con rtPA en la fase aguda del IC se relaciona con una mejor recuperación funcional<sup>241,242</sup>.

### 5.2 Recuperación funcional en pacientes con IC según el subtipo etiológico

Existen escasos trabajos que analicen la posible influencia del subtipo etiológico de ictus en la recuperación funcional de los pacientes, todos ellos realizados en cohortes de pacientes de todas las edades, sin existir ninguno en jóvenes.

## Introducción

Algunos estudios<sup>216,217,243</sup> han sugerido una peor recuperación funcional a los 3, 6 y 12 meses del IC en los pacientes con ictus cardioembólicos con respecto a las otras etiologías; sin embargo, otros autores no confirmaron estos resultados<sup>169</sup>. Por otro lado, la FA se ha descrito como un predictor de recuperación funcional desfavorable en términos de mortalidad y dependencia<sup>164,165,219,244</sup>.

También se ha sugerido una evolución desfavorable al alta y a los 6 meses en los pacientes con IC aterotrombóticos y de origen indeterminado<sup>218</sup>, sobre todo en aquellos con estudio etiológico incompleto<sup>245</sup>.

En contraposición, la mayoría de autores han observado que los IC lacunares se asocian con un mejor pronóstico a corto plazo que el resto de etiologías<sup>153,216-218,243,246,247</sup>. No obstante, también se ha señalado una mayor dependencia a largo plazo en los pacientes con IC por enfermedad de pequeño vaso<sup>243,247-251</sup>, mientras que otros autores no encontraron diferencias en la recuperación funcional según el subtipo etiológico de IC<sup>252</sup>.

La relación entre la DAC y el pronóstico de IC es un tema controvertido, habiéndose descrito una recuperación funcional favorable de los IC secundarios a DAC, tanto a corto como a largo plazo<sup>71,82,84,253,254</sup>, mientras que otros estudios han demostrado una recuperación desfavorable en este grupo de pacientes<sup>255,256</sup>. Por otra parte, aunque la trombolisis intravenosa en los pacientes con DAC es segura, su beneficio en el pronóstico ha sido discutida<sup>257,258</sup>.

En lo que respecta a los estados de hipercoagulabilidad, en un trabajo español en pacientes jóvenes<sup>210</sup> con IC, no se encontró relación entre la presencia de coagulopatías y un peor pronóstico del ictus. Por último, existen escasas descripciones de pacientes con SAF e ictus que analicen el pronóstico del IC, observando una buena evolución en estos pacientes independientemente de los niveles de anticuerpos anticardiolipina<sup>96,259</sup>. Sin embargo, algunos autores sí han demostrado asociación entre la evolución a los 3 meses del IC y los niveles de estos anticuerpos<sup>221</sup>.

# Introducción

## 5.3. Mortalidad en pacientes con IC

La mortalidad en pacientes jóvenes con IC es menor que la de los individuos de mayor edad. Durante el ingreso hospitalario varía del 3% al 11%<sup>6,148,149,153,155,160,228</sup>, mientras que a los 30 días del ictus se encuentra entre el 2,7% y el 6%<sup>139,141,157,162,260</sup>. A más largo plazo los resultados son variables. Así, tras un seguimiento de 1 a 4 años se sitúa entre el 1% y 7,7%<sup>143,162,170</sup>, alcanzando del 10,7% al 16,7%<sup>150,230,260-262</sup> a los 5-8 años, y el 18,3%<sup>162</sup> a los 20 años.

Hasta el momento se han publicado diferentes análisis sobre la influencia de la etiología del ictus en la mortalidad con resultados contradictorios. En general, los IC de etiología indeterminada con estudio incompleto<sup>245</sup>, los cardioembólicos<sup>262,263</sup> y los aterotrombóticos<sup>264</sup> son los que presentan mayor tasa de mortalidad. En lo que respecta a los IC lacunares, aunque presentan una escasa mortalidad a corto plazo<sup>246,248,265-268</sup>, ésta aumentaría en el seguimiento a largo plazo<sup>246,267</sup>.

Sin embargo, existen escasos trabajos que analicen este aspecto en pacientes jóvenes<sup>260,269</sup>, con resultados controvertidos. Algunos autores han observado una mayor mortalidad en los de origen aterotrombótico<sup>260,269</sup> y cardioembólico<sup>260</sup> y una menor tasa de fallecimientos en los de origen inhabitual<sup>269</sup>. Sin embargo, otros sugirieron una supervivencia a los 10 años del IC de hasta el 90% en los cardioembólicos, con un descenso de casi el 50% en la supervivencia de aquellos que asociaban MD<sup>169</sup>.

Por último, en relación con algunas etiologías inhabituales, en los pacientes con DAC se ha descrito una mortalidad del 4%-23% tras la primera semana del IC<sup>255,256</sup> y del 10% tras 2 años de seguimiento en pacientes con IC y SAF<sup>259</sup>.

## 5.4 Recurrencias del IC en pacientes jóvenes

La frecuencia de IC recurrentes tras un primer episodio de isquemia cerebral en pacientes jóvenes varía según los distintos trabajos. Se ha descrito que durante el año siguiente al primer ictus isquémico recurren el 3,5%<sup>170</sup>, entre el segundo y tercer año el 1,5%-17,5%<sup>142,153,159</sup> y entre el quinto y octavo año el 3,2%-7,9%<sup>228,261</sup>.



## Introducción

Con respecto a la posible influencia del subtipo etiológico en el riesgo de recurrencia de IC en pacientes jóvenes, los diferentes estudios señalan que son los de IC de etiología indeterminada los que presentan mayor frecuencia de recurrencias, alcanzando el 46% y el 100% del total de los IC recurrentes en algunas series<sup>153,159,170</sup>. Por otra parte, los de origen aterotrombótico representarían entre un 25-30% del total de recurrencias<sup>252,269</sup> mientras los cardioembólicos alcanzarían el 6,6% a los 10 años<sup>169</sup>, si bien otros autores no han observado diferencias entre los grupos cardioembólico y de etiología inusual<sup>270</sup>. En cuanto a los IC lacunares, se ha descrito una recurrencia media del 7,7% al año y del 22,4% a los 4-5 años<sup>267,268,271,272</sup>. Dentro del grupo de IC de origen inusual, los IC secundarios a DAC presentan una tasa de reinfarto del 3,3% a los 3 años<sup>255</sup> y del 13% a los 10 años<sup>253</sup>. Con respecto a la influencia de la presencia de anticuerpos antifosfolípido en el riesgo de recurrencias, los resultados son contradictorios con varios estudios que muestran un incremento del mismo pero que se reduce a lo largo del seguimiento<sup>273-279</sup>, mientras que otro trabajo no observó ninguna recurrencia en una cohorte de pacientes con IC y SAF seguidos durante 2 años<sup>259</sup>. De igual forma, los resultados de los diferentes análisis que han intentado relacionar el título de anticuerpos anticardiolipina con el riesgo de recurrencias han sido discordantes<sup>96,275</sup>.

La relación entre la presencia de FOP y el riesgo de IC recurrentes es un tema que ha generado un gran debate desde hace años<sup>280</sup>. Por una parte se ha sugerido la relación entre el FOP aislado y el riesgo de IC<sup>281</sup> e ictus recurrente<sup>282,283</sup>, aunque no todos los estudios confirman estos datos<sup>284</sup>. También se ha planteado que el mayor tamaño del FOP y consecuentemente el mayor grado de cortocircuito derecha-izquierda podría aumentar el riesgo de IC criptogénico<sup>283</sup> y de IC recurrente<sup>285,286</sup>. Sin embargo un estudio multicéntrico desarrollado en España no encontró diferencias en la tasa de recurrencia entre los pacientes con cortocircuito derecha-izquierda masivo, no masivo y sin FOP<sup>287</sup>.

Como síntesis de la evidencia disponible descrita, destacamos que el IC es una importante causa de muerte y discapacidad en pacientes jóvenes. El ictus isquémico en el paciente joven es realmente un reto diagnóstico para el neurólogo por sus peculiaridades. Los FRV clásicos son menos frecuentes que en los pacientes de mayor edad y, por el contrario, cobran importancia otras causas como la DAC, las embolias paradójicas, las vasculitis, el consumo de drogas ilegales y las

## Introducción

trombofilias. Además, otras etiologías que tradicionalmente se han considerado como poco frecuentes en jóvenes, como por ejemplo la FA, podrían estar infradiagnosticadas. En la actualidad se estima que hasta en uno de cada tres pacientes jóvenes con IC la causa del mismo permanece indeterminada pese a la realización de estudios etiológicos completos. Esto supone una limitación para poder instaurar medidas de prevención secundaria específicas para evitar las recurrencias vasculares.

Por otra parte, la mayoría de estudios disponibles que analizan en profundidad las causas de IC en pacientes hasta 50 años son antiguos y con limitaciones metodológicas, fundamentalmente derivadas de la mayor o menor extensión del estudio etiológico, destacando la escasa realización de estudios cardiológicos completos en muchos de ellos.

Los subtipos etiológicos aterotrombótico y lacunar han sido descritos como poco frecuentes en pacientes de hasta 50 años de edad, mientras que algunas etiologías son características de los pacientes jóvenes, como la DAC, la embolia paradójica asociada a FOP y las trombofilias. Otras causas, como por ejemplo la FA se han descrito en muy pocos pacientes jóvenes con IC pero, al mismo tiempo, esta arritmia ha sido escasamente investigada en estos pacientes. Sin embargo, la mayor disponibilidad y precisión de pruebas diagnósticas en la actualidad podría haber modificado la distribución porcentual de los diferentes subtipos etiológicos en los pacientes jóvenes con IC.

La influencia de la etiología de ictus en la gravedad al ingreso así como el pronóstico a corto y medio plazo han sido escasamente estudiados. En general los IC lacunares, producidos por oclusión de pequeñas arterias cerebrales, se han asociado con una mejor recuperación funcional a los 3 meses del ictus. Por el contrario, los IC cardioembólicos, y en concreto los secundarios a FA, se relacionan con peor pronóstico con mayor grado de discapacidad, debido a que los émbolos cardíacos producen la oclusión de arterias cerebrales de gran calibre. Sin embargo, estos aspectos no han sido analizados específicamente en pacientes jóvenes con IC, en los que como ya hemos comentado, las causas del mismo pueden ser diferentes a las habituales en pacientes de mayor edad.

# Hipótesis y objetivos

INFARTO CEREBRAL EN PACIENTES DE HASTA 50 AÑOS:  
IMPACTO DE LOS SUBTIPOS ETIOLÓGICOS EN LA  
GRAVEDAD Y EVOLUCIÓN



## Hipótesis y objetivos

Partiendo de que las causas de IC en pacientes jóvenes, así como los factores asociados a su gravedad y evolución son poco conocidos, nos planteamos las siguientes hipótesis:

1. La frecuencia de los diferentes subtipos etiológicos de IC en pacientes jóvenes podría ser distinta a la descrita en trabajos antiguos debido a la mayor disponibilidad de pruebas complementarias que permiten hacer un diagnóstico más exhaustivo en la actualidad, pudiendo estar algunas etiologías como la FA, infradiagnosticadas, y otras como el FOP, infravaloradas.
2. Las distintas etiologías de IC en pacientes jóvenes podrían condicionar diferencias tanto en la gravedad como en el pronóstico vital y funcional, así como en el riesgo de recurrencias del IC.

Para demostrar estas hipótesis proponemos los siguientes objetivos:

1. Evaluar la frecuencia de los diferentes subtipos etiológicos de IC en pacientes de hasta 50 años, profundizando especialmente en el análisis de la presencia de FA y FOP.
2. Analizar la influencia del subtipo etiológico del IC sobre la gravedad al ingreso en pacientes de hasta 50 años.
3. Evaluar el impacto de la etiología del IC sobre la evolución funcional, mortalidad y recurrencias del mismo a los 3 meses y al año en pacientes de hasta 50 años.



# Material y métodos

INFARTO CEREBRAL EN PACIENTES DE HASTA 50 AÑOS:  
IMPACTO DE LOS SUBTIPOS ETIOLÓGICOS EN LA  
GRAVEDAD Y EVOLUCIÓN





## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

### 1.1 Población

Estudio observacional en una cohorte de pacientes consecutivos con ictus isquémico agudo, ingresados en la UI del Hospital Universitario La Paz de Madrid entre enero del 2007 y diciembre del 2013. Este hospital es el único Centro de Ictus para una población de aproximadamente 800.000 habitantes. El periodo de seguimiento fue de 12 meses, e incluyó evaluación neurológica, de neuroimagen, ultrasonográfica, estudio cardiológico y estudios de laboratorio, mediante la utilización de un protocolo preestablecido. Los datos se registraron de forma prospectiva a partir de las historias clínicas en una base de datos de ictus para su posterior análisis.

### 1.2 Cronograma del estudio

1ª Fase: Búsqueda bibliográfica, preparación del protocolo de estudio y de la base de datos para la recogida de la información.

2ª Fase: Recogida, revisión y análisis de datos.

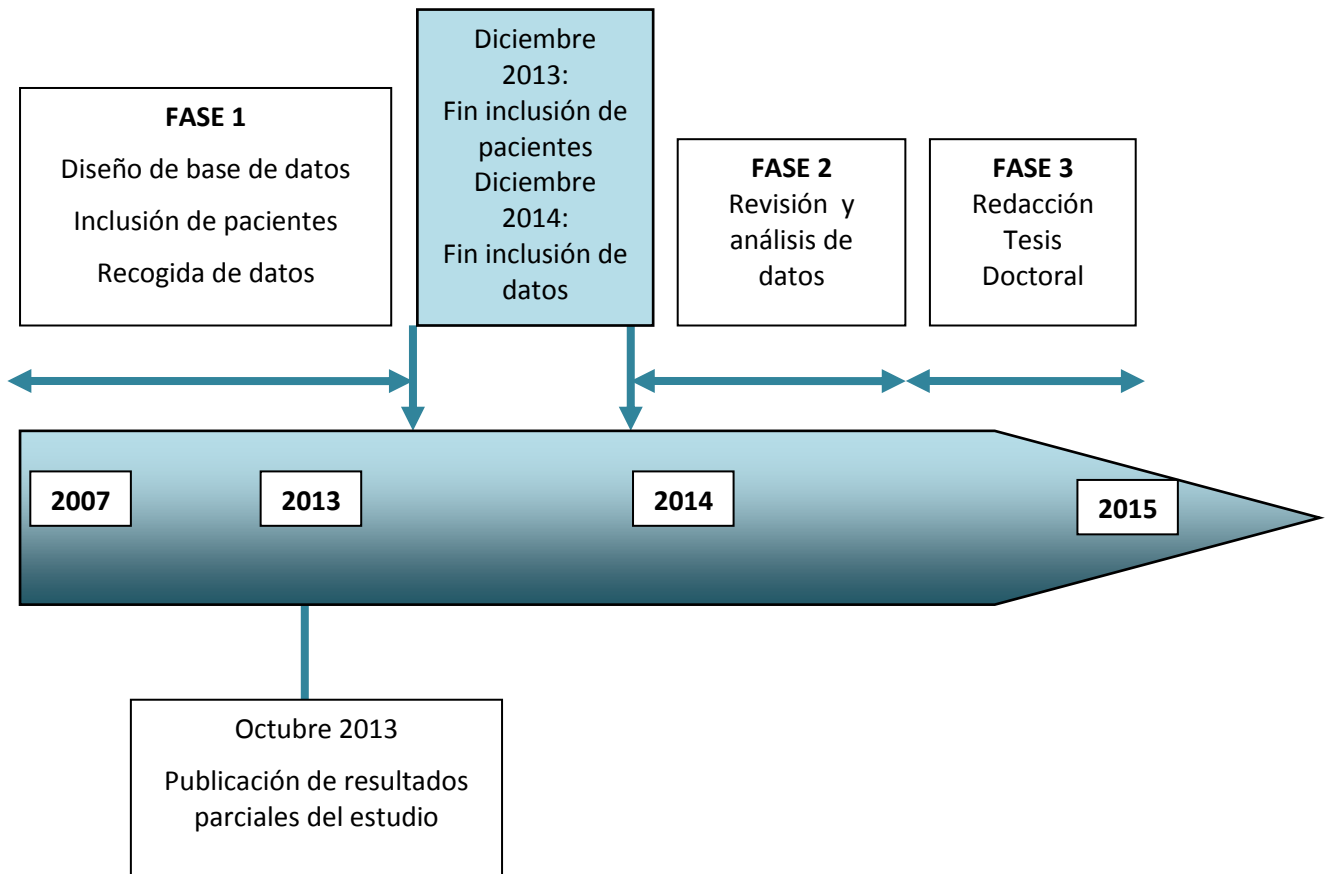
Desde enero de 2007 a diciembre de 2013 se incluyeron prospectivamente los datos de los pacientes de hasta 50 años con IC atendidos en la UI del Servicio de Neurología. Se registró también la revisión a los 3 meses y al año en la consulta de Neurología-Cerebrovascular donde se valoró la recuperación funcional y los resultados de las pruebas complementarias realizadas para el estudio etiológico. A partir de enero de 2014 se realizó una revisión de todos los datos incluidos, con verificación de las variables en base a la historia clínica de cada paciente, y se inició el análisis estadístico de dichos datos (Figura 4).

3ª Fase: Redacción de la tesis doctoral.

Posteriormente se comenzó la redacción de la presente Tesis Doctoral, añadiéndose en diciembre de 2014 los datos de evolución al año en los últimos pacientes. Se han publicado parte de los resultados en revistas científicas indexadas (ANEXO V).

# Material y métodos

**Figura 4. Cronograma del estudio**



## 2. SELECCIÓN DE PACIENTES

A continuación se enumeran los criterios de inclusión y exclusión de pacientes en el estudio:

### 2.1 Criterios de inclusión

- IC reciente, definido como signos y síntomas clínicos atribuidos a isquemia cerebral dentro de las primeras 72 horas del inicio de los síntomas con ingreso en la UI del Servicio de Neurología del Hospital Universitario la Paz.
- Edad comprendida entre 14 y 50 años.

## Material y métodos

- Pruebas de neuroimagen (TC o RM cerebral) que muestren un IC o la ausencia de otras lesiones cerebrales.
- Independencia funcional previa al ictus ( $ERm \leq 2$ ).

### 2.2 Criterios de exclusión

- Edad inferior a 14 años o superior a 50 años.
- Coma al inicio de los síntomas o necesidad de intubación orotraqueal con ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- AIT.
- Evidencia de hemorragia cerebral en las pruebas de neuroimagen.
- $ERm$  previa  $\geq 3$ .

## 3. PROTOCOLO DE ATENCIÓN AL PACIENTE $\leq 50$ AÑOS CON ICTUS AGUDO

Durante la hospitalización, a todos los pacientes se les aplicó el protocolo diagnóstico y terapéutico de la UI según la vía clínica de ictus<sup>288</sup>, en el que, además de la monitorización de constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y glucemia), se realizaron las siguientes pruebas complementarias, las cuáles clasificaremos en 2 niveles según si se realizaron en urgencias o durante la hospitalización:

### 3.1 Pruebas realizadas en urgencias

- TC cerebral a la llegada del paciente al Servicio de Urgencias del Hospital.
- Radiografía de tórax.
- ECG para valorar la presencia de arritmias causantes del ictus, como la FA, u otras alteraciones cardiológicas.

## Material y métodos

- Estudios de laboratorio urgente con hemograma, bioquímica y coagulación.
- Detección de fármacos y drogas en orina (antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, benzodiazepinas, metadona, opiáceos, cocaína, cannabis y anfetaminas).
- Estudio neurosonológico con Doppler transcraneal (DTC) para la valoración de la presencia de oclusión arterial y monitorización no invasiva de la recanalización arterial en la fase aguda del IC.

### 3.2 Pruebas realizadas durante la hospitalización

- Estudios de laboratorio que incluyen perfil lipídico (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos), hemoglobina glicosilada, hormonas tiroideas, marcadores tumorales y serologías de VIH, VHB, VHC y sífilis.
- Doppler transcraneal con las siguientes aplicaciones (realizándose las consideradas necesarias en cada paciente):
  - Detección y seguimiento de estenosis arteriales intracraneales.
  - Valoración del estado de la circulación colateral en pacientes con estenosis u oclusión arteriales.
  - Estudio de la reserva hemodinámica cerebral.
  - Detección de microembolias cerebrales.
  - Detección de cortocircuito derecha-izquierda mediante la utilización de 9 cc de suero salino agitados con 1cc de aire, con posterior inyección del suero con microburbujas por vía intravenosa y detección de dichas microburbujas a nivel arterial mediante el DTC, siguiendo un protocolo estandarizado<sup>289</sup>.

## Material y métodos

- Eco-Doppler color de troncos supraaórticos que permite valorar:
  - Las placas de ateroma en territorio carotídeo/vertebral y su caracterización.
  - La presencia de estenosis u oclusión de arterias carótidas<sup>290</sup> y vertebrales.
  - El grosor íntima-media.
  - Alteraciones estructurales de la pared arterial con identificación de signos de DAC o de displasia fibro-muscular.
  
- Estudios de Neuroimagen:
  - TC cerebral a las 24 horas, en aquellos pacientes que fueron tratados con trombolisis intravenosa (TIV).
  - RM cerebral durante las primeras 24-96 horas del ingreso para confirmar el diagnóstico de IC.
  
- Estudios angiográficos mediante angio-RM o angio-TC cerebral en aquellos casos en los que se consideró necesario: pacientes con sospecha de estenosis de arterias extra o intracraneales o DAC tras la evaluación neurosonológica y para descartar la existencia de vasculopatías.
  
- Estudios cardiológicos en los que se incluyen:
  - ETT en todos los pacientes durante su ingreso.
  - ETE en aquellos casos en los que se sospechaba endocarditis, FOP o patología valvular, no visualizada mediante ETT.
  - ECG-Holter de 24 horas en todos aquellos pacientes con sospecha de cardioembolia o con IC de etiología no determinada pese al estudio básico. Si éste no mostraba alteraciones y existía sospecha de cardioembolia, el test se repitió una segunda vez durante el

## Material y métodos

seguimiento ambulatorio. El ECG-Holter de 24 horas fue considerado positivo si cualquier tipo de FA era detectada. Rachas de FA de menos de 30 segundos de duración fueron definidas como FA breve<sup>55</sup>.

- Además, se realizaron los siguientes análisis de laboratorio:
  - Estudios inmunológicos
    - Anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti-B2 glicoproteína I)
    - Anticuerpos antinucleares
  - Estudio de hipercoagulabilidad, para descartar trombofilias congénitas o adquiridas
    - Factor V de Leiden
    - Resistencia a la proteína C activada
    - Déficit de proteínas C y S
    - Mutación en el gen de la protrombina G20210A
    - Déficit de antitrombina III
- En caso de sospecha de vasculopatía o vasculitis se realizó una arteriografía cerebral.
- Estudio genético para descartar una enfermedad de Fabry. Estos análisis se realizaron en el contexto del estudio observacional internacional SIFAP<sup>291</sup>.

### 4. VARIABLES DE ESTUDIO

Los datos de los pacientes fueron incluidos en una base de datos de ictus en la que se recogieron las siguientes variables:

- Características demográficas: edad y sexo.
- Glucemia al ingreso.
- FRV presentes antes del ictus:
  - HTA: definida como la existencia de un diagnóstico previo de HTA, tratamiento regular con fármacos antihipertensivos, o la existencia de dos o más registros superiores a 140 mmHg de tensión arterial sistólica o 90 mmHg de tensión arterial diastólica previos al IC.

## Material y métodos

- DM: diagnóstico previo o tratamiento con fármacos para el control de la glucemia.
- Hipercolesterolemia: diagnóstico previo o tratamiento con fármacos hipolipemiantes.
- Obesidad, definida como un índice de masa corporal  $\geq 30$
- Consumo de tabaco, considerando dos categorías: fumador actual y no fumador/exfumador (si no había fumado en el último año).
- Abuso de alcohol: historia de consumo de más de 80 g. de alcohol al día.
- Consumo de drogas ilegales (cocaína, éxtasis, cannabis, heroína...): reportada por el paciente o bien detectada mediante análisis en orina o sangre.
- Cardiopatía, definida como la existencia de:
  - *Enfermedad coronaria*: Historia previa de cardiopatía isquémica tipo angor y/o de infarto de miocardio o signos electrocardiográficos sugestivos de isquemia.
  - *Fibrilación auricular*: Respuesta ventricular irregular en ausencia de ondas P o en presencia de ondas fibrilatorias<sup>53,54</sup>. Se clasificó en paroxística, persistente o permanente de acuerdo con los criterios publicados<sup>53,54</sup>. Se especificó si era previamente conocida o *de novo* y si se asociaba o no a cardiopatía estructural. En aquellos pacientes sin diagnóstico previo de FA en los que el ECG inicial presentaba un ritmo sinusal y estudios posteriores evidencian la presencia de FA, no se ha considerado ésta en el apartado de factor de riesgo previo, sino en el diagnóstico durante el ingreso.
  - *Enfermedad estructural cardíaca*: Diagnóstico previo de enfermedad cardíaca no coronaria incluyendo: miocardiopatía (hipertrófica,

## Material y métodos

dilatada, no compactada, etc); valvulopatía (estenosis o insuficiencia mitral o aórtica), aneurisma ventricular izquierdo y enfermedades cardíacas congénitas.

- *Insuficiencia cardíaca*: Diagnóstico médico previo, presencia de síntomas sugestivos (disnea, edema en miembros inferiores, ortopnea...) o demostración en el ETT de una fracción de eyección reducida ( $\leq 35\%$ )<sup>292</sup>.
- Enfermedad arterial periférica: Historia de claudicación intermitente, isquemia arterial o tratamiento quirúrgico de amputación, revascularización o angioplastia en miembros inferiores debido a enfermedad aterosclerosa.
- Historia previa de ECV, considerada en tres categorías:
  - *AIT previo*: antecedentes de episodios de disfunción encefálica focal y transitoria de origen vascular, con signos y síntomas de instauración aguda o brusca (en menos de 5 minutos), de duración variable y que se recuperan completamente en 24 horas, recogidos en informes médicos previos del paciente.
  - *IC previo*: antecedentes de episodios de disfunción encefálica focal y de origen vascular, con signos y síntomas de instauración aguda o brusca (en menos de 5 minutos), de duración variable aunque mayor de 24 horas, recogido en informes médicos previos del paciente.
  - *Hemorragia cerebral previa*: antecedentes de síntomas neurológicos de inicio ictal con evidencia de sangrado intracerebral en las pruebas de neuroimagen realizadas, recogidos en informes médicos previos del paciente.
- Diagnóstico previo de síndromes mieloproliferativos.



## Material y métodos

- Diagnóstico previo de SAF, definido este último según los criterios de Sapporo<sup>95</sup>, como la presencia de trombosis arteriales o venosas, pérdidas gestacionales y detección de anticuerpos antifosfolípido en 2 determinaciones separadas al menos por 12 semanas.
- Trombofilias congénitas: Factor V de Leiden, déficit de proteínas C y S, mutación G20210A del gen de la protrombina y déficit de antitrombina III.
- Existencia de una neoplasia maligna activa en el momento del ictus.
- Antecedentes de migraña con o sin aura previa al ictus según los criterios de la International Headache Society<sup>100</sup> (ANEXO II).
- Tratamiento previo al IC, incluyendo fármacos anticoagulantes, antiagregantes, hipolipemiantes y anticonceptivos hormonales.
- Clasificación topográfica del IC, según el territorio afectado:
  - Circulación anterior
  - Circulación posterior
- Subtipo etiológico de IC, siguiendo los criterios del GEECV de la SEN<sup>14,15</sup> (Tabla 1): infarto aterotrombótico, cardioembólico, lacunar, de etiología indeterminada y de causa inhabitual.
- Gravedad del ictus, evaluada mediante la escala NIHSS<sup>293</sup> (ANEXO III) por el neurólogo de guardia en el momento de la llegada del paciente al servicio de urgencias, antes de conocer la etiología del IC. Esta escala evalúa el nivel de consciencia, la mirada, el campo visual, la existencia de parálisis facial, fuerza en miembros superiores e inferiores, ataxia, sensibilidad, lenguaje, disartria y extinción, con una puntuación total que varía entre 0 (ausencia de déficit) y 42 (déficit máximo). Para los análisis estadísticos se ha utilizado esta escala como variable continua.
- Situación funcional previa según la ERm<sup>294</sup>. Es una escala de valoración global, de sencilla aplicación y ampliamente utilizada. Se basa en la habilidad

## Material y métodos

de los pacientes para realizar actividades ya aprendidas y la necesidad de ayuda para realizarlas. Consta de 7 categorías (ANEXO IV). La evaluación de esta escala se realizó mediante entrevista con el paciente y sus familiares en relación con la situación funcional inmediatamente anterior al inicio del ictus. Se dicotomizó en dos grupos: igual o mayor de 0.

- En los pacientes con FA se calculó la puntuación en la escala CHADS<sub>2</sub>-VASC (ver Tabla 2) previa al ictus, y se registró el INR si seguían tratamiento previo con anticoagulantes orales. Además, se clasificó a los pacientes en tres grupos en función de la presencia de FA asociada a cardiopatía estructural (FACE), sin CE asociada (FASCE) y ausencia de FA.
- Volumen del IC, mediante la fórmula de volumen de la elipse  $ABC/2$  siendo A, B y C, el volumen de la lesión en los 3 ejes perpendiculares, como se ha descrito previamente<sup>295</sup>.
- Tratamiento reperfusor en la fase aguda: TIV o tratamiento endovascular (TEV).
- Evolución intrahospitalaria, incluyendo:
  1. Estancia hospitalaria
  2. Complicaciones hospitalarias, incluyendo:
    - Neurológicas:
      - Edema cerebral: presencia de signos y síntomas clínicos sugestivos (disminución del nivel de consciencia, hipertensión intracraneal) y confirmación mediante TC cerebral (efecto masa sobre estructuras vecinas o desplazamiento de línea media).
      - Transformación hemorrágica: aparición de contenido hemático en el interior del IC, clasificada según los hallazgos en neuroimagen en:

## Material y métodos

- Infarto hemorrágico IH1: petequias en la periferia del ictus.
  - Infarto hemorrágico IH2: petequias confluentes en el área del IC, sin efecto masa.
  - Hemorragia parenquimatosa HP1: sangre en <30% del área del infarto, puede tener leve efecto masa.
  - Hemorragia parenquimatosa HP2: sangre en más del 30% del área del infarto con evidente efecto masa.
- 
- Hidrocefalia: acúmulo de líquido cefalorraquídeo con dilatación del sistema ventricular.
  - Convulsión: diagnóstico clínico de crisis focal o generalizada en el contexto del ictus en pacientes no epilépticos, incluyendo las crisis precoces en el momento de la instauración del IC.
  - Coma, definido como estado de bajo nivel de consciencia sin respuesta a estímulos verbales o dolorosos, presente en cualquier momento de la evolución del paciente.
  - Ictus progresivo: empeoramiento de los síntomas iniciales del paciente, no atribuibles a otra causa.
  - Ictus recurrente: aparición de nuevos síntomas o signos neurológicos focales de instauración brusca y duración variable, compatible con un nuevo ictus y no explicables por el IC previo.

## Material y métodos

- Sistémicas:
  - Neumonía aspirativa: presencia de síntomas sugestivos (disnea, fiebre, expectoración mucopurulenta), o crepitantes en la auscultación pulmonar, con evidencia radiológica de condensación parenquimatosa pulmonar.
  - Trombosis venosa profunda: presencia de síntomas y signos clínicos (dolor, calor, tumefacción) en miembros superiores o inferiores y confirmación mediante ecografía-doppler o flebografía.
  - Tromboembolismo pulmonar: presencia de síntomas y signos clínicos (taquicardia, episodios repetidos de taquiarritmias supraventriculares inexplicables, instauración brusca de insuficiencia cardíaca), alteraciones sugestivas y confirmación mediante TC con contraste.
  - Hemorragia digestiva alta: cualquier episodio de hematemesis o melenas observado por el personal sanitario.
  - Infección de tracto urinario: presencia de síntomas (disuria, polaquiuria, coluria) o alteraciones del sedimento de orina con leucocituria y positividad de nitritos, con o sin positividad de urocultivo.
  - Insuficiencia renal: desarrollo de insuficiencia renal aguda (elevación de creatinina y urea) en pacientes con función renal previa normal, o empeoramiento de la misma en pacientes con insuficiencia renal crónica.
  - Sepsis: presencia de síntomas (fiebre, escalofríos, taquicardia, taquipnea, hipotensión arterial) y signos (leucocitosis con desviación izquierda, trombopenia) con hemocultivos positivos.

## Material y métodos

- Fracaso multiorgánico: disfunción de varios órganos como respuesta a cualquier agresión externa, afectando incluso a sistemas fisiológicos no clásicamente considerados como órganos como el sistema hematológico, inmunológico o el endocrino.

3. Mortalidad hospitalaria.

4. Destino al alta: domicilio, centro de rehabilitación o centro de larga estancia.

- Evolución a largo plazo y recurrencias:

Recuperación funcional a los 3 y 12 meses del IC evaluada mediante la ERm<sup>294</sup> (ANEXO IV). Esta escala fue realizada por el neurólogo a cargo del paciente que, aunque no era ciego a la etiología del IC, no era conocedor de la realización de este estudio. Siguiendo criterios previamente publicados se dicotomizó de dos maneras: se consideró recuperación excelente si ERm 0-1<sup>143,153</sup> y evolución desfavorable si ERm > 2<sup>228,229</sup>. La evolución desfavorable es la más utilizada en la mayoría de estudios de pacientes de todas las edades; sin embargo, en pacientes jóvenes es más interesante el análisis de la recuperación excelente, debido a que pequeños déficits neurológicos pueden afectar en gran medida a la capacidad socio-laboral de este grupo.

Todos los pacientes fueron revisados por un neurólogo experto en ictus en las consultas externas de neurología a los 3 meses y la mayoría a los 12 meses del IC, donde se valoró el estado funcional del paciente mediante la ERm, la existencia de recurrencias y la mortalidad. Además se revisaron en el caso de existir, las pruebas diagnósticas pendientes de resultado.

### 5. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Los estudios previos que analizan específicamente etiologías del IC en pacientes hasta 50 años son escasos y la mayoría de las cohortes son reducidas, de decenas o cientos de pacientes. Basándonos en estudios previos, y teniendo en cuenta el objetivo principal de este estudio que es describir las causas de IC en una cohorte

## Material y métodos

de pacientes jóvenes, estimamos que se necesitarían al menos 100 pacientes. Para aumentar el poder estadístico en el análisis de los objetivos secundarios dirigidos a identificar factores asociados a la gravedad y evolución del ictus, incluimos aquellos pacientes que cumplieron los criterios del estudio durante siete años completos (2007-2013).

### 6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS (versión 20.0; SPSS, Chicago, IL). Las comparaciones de las variables cualitativas entre grupos se realizaron con el test X<sup>2</sup> o el test exacto de Fisher para variables dicotómicas.

Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC) y se compararon con la t de Student, o el test de Mann-Whitney si la variable no seguía una distribución normal. Se evaluó la normalidad de una variable numérica continua según el test de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de más de dos grupos se utilizó el ANOVA o el test de Kruskal Wallis. Se consideraron significativos los valores de  $P < 0,05$ .

El análisis estadístico se realizó en 4 fases:

- 1) Análisis descriptivo de las etiologías de ictus en pacientes de hasta 50 años de edad.

En el grupo de IC de causa indeterminada tras estudio completo (criptogénica) se analizó la probabilidad de que el FOP fuera la causa del mismo. Para ello se realizaron distintos análisis:

- a. En primer lugar, se calculó una curva de característica operativa del receptor (COR) y el índice de Youden (Sensibilidad+especificidad-1=valor más elevado) para determinar el punto de la escala RoPE con mayor sensibilidad y especificidad para la detección de FOP<sup>131</sup>.
- b. Posteriormente, se realizó un análisis univariante para confirmar que este punto de corte se asociaba significativamente a una mayor frecuencia de FOP.

## Material y métodos

c. Por último, se realizó un cálculo de fracción atribuible de IC al FOP en distintos grupos según la puntuación en la escala RoPE usando los intervalos propuestos en la publicación original (0-3, 4-5, 6, 7, 8-10) y entre los pacientes por debajo y por encima del punto de corte seleccionado, mediante el uso del teorema de Bayes y utilizando una prevalencia de FOP en la población general del 25%, como en el estudio original<sup>131</sup>.

2) Análisis univariante y multivariante para estudiar los factores asociados a la gravedad del IC, así como la asociación entre los subtipos etiológicos de IC y la gravedad.

Para el análisis multivariante de los factores asociados a mayor gravedad al ingreso, se utilizó un modelo lineal general, representando la escala NIHSS como una variable continua. En el modelo máximo se incluyó la edad, el sexo, las etiologías del IC (según el GEECV de la SEN) y aquellos factores asociados con mayor gravedad al ingreso en el análisis univariante con una  $P < 0.2$ . A continuación se repitió el análisis multivariante mediante el modelo lineal general analizando algunas etiologías que podrían tener un importante papel etiológico en pacientes jóvenes como la FA, la DAC, el FOP y el SAF. Para este fin se realizó una clasificación de etiologías concretas que fue la siguiente:

- Enfermedad de gran vaso aterosclerótico
- Enfermedad de pequeño vaso
- FA
- Otras cardiopatías embolígenas
- DAC
- Otras etiologías inhabituales
- FOP
- Otros IC de origen indeterminado

## Material y métodos

### 3) Análisis univariante y multivariante de los factores asociados a evolución del IC:

#### a. Evolución desfavorable ( $ER_m > 2$ ) a los 3 meses y al año del ictus

Para el análisis multivariante de los factores asociados a evolución desfavorable se utilizó un modelo asociativo mediante la regresión logística por "pasos hacia atrás", con el fin de identificar las variables que se asociaban de manera independiente a la evolución a los 3 y a los 12 meses del ictus. La variable respuesta fue la evolución desfavorable ( $ER_m > 2$ ). En el modelo máximo se incluyeron la edad, el sexo, los subtipos etiológicos según la clasificación del GEECV de la SEN y etiologías concretas, y aquellos factores asociados con la evolución a los 3 y a los 12 meses, respectivamente, en el análisis univariante con una  $p < 0.2$ . Se utilizó como estrategia de modelo el procedimiento de regresión logística por pasos hacia atrás, usando la prueba de razón de probabilidad para determinar la bondad de ajuste y comparar modelos anidados. Aquellas variables que al ser eliminadas produjeron un cambio  $\geq 15\%$  en la OR se consideraron variables de confusión. A continuación se repitió el análisis multivariante analizando algunas etiologías que podrían tener un importante papel etiológico en pacientes jóvenes como la FA, la DAC y el FOP utilizando la clasificación de etiologías concretas descrita en el apartado anterior.

#### b. Recuperación excelente ( $ER_m \leq 1$ ) a los 3 meses y al año del ictus según las etiologías del GEECV-SEN y las etiologías concretas. Para el análisis multivariante se eligió la misma estrategia descrita en el punto 3a.

### 4) Análisis de la recurrencia del ictus en los meses de seguimiento según el subtipo etiológico. Para ello se utilizó la curva de supervivencia de Kaplan-Meyer que comparó las recurrencias a lo largo del período de seguimiento entre las distintas etiologías de IC para identificar cuáles eran las etiologías asociadas a mayor riesgo de recurrencias. Análisis de los factores asociados a la recurrencia del IC durante el seguimiento: Para el análisis univariante se



## Material y métodos

realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Para el análisis multivariante se llevó a cabo un modelo de regresión de Cox.

### **7. ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética para Investigación Clínica (CEIC) con el código HULP: PI-893.

La recogida, almacenamiento y tratamiento de la información del paciente se realizó conforme a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.



# Resultados

INFARTO CEREBRAL EN PACIENTES DE HASTA 50 AÑOS:  
IMPACTO DE LOS SUBTIPOS ETIOLÓGICOS EN LA  
GRAVEDAD Y EVOLUCIÓN



## Resultados

Los resultados obtenidos se exponen en el siguiente orden:

En el primer apartado se analizan las características de la muestra de pacientes  $\leq 50$  años con IC: datos demográficos y comorbilidades, factores de riesgo vascular, gravedad y evolución, así como los estudios diagnósticos realizados.

En los siguientes tres apartados se presentan los resultados considerando los objetivos del estudio:

Objetivo 1: Evaluar la frecuencia de los diferentes subtipos etiológicos de IC en pacientes de hasta 50 años, profundizando especialmente en el análisis de la presencia de FA y FOP.

Objetivo 2: Analizar la influencia del subtipo etiológico del IC sobre la gravedad al ingreso en pacientes de hasta 50 años.

Objetivo 3: Evaluar el impacto de la etiología del IC sobre la evolución funcional, mortalidad y recurrencias del mismo a los 3 meses y al año en pacientes de hasta 50 años.

# Resultados

## 1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Un total de 3250 pacientes con IC agudo fueron ingresados en la UI del Hospital Universitario la Paz durante el periodo de estudio (2007-2013). Tras excluir los pacientes con hemorragia cerebral, AIT, menores de 14 o mayores de 50 años de edad, se incluyeron en el estudio un total de 214 pacientes entre 14 y 50 años (Figura 5).

**Figura 5. Diagrama de flujo para la selección de los pacientes del estudio.**



UI, unidad de ictus; AIT, ataque isquémico transitorio.

La edad media de la muestra fue 41,4 [desviación estándar (DE) 7,4] años y el 59,3% (n=127) fueron varones. Los datos demográficos, los FRV, las enfermedades previas y los tratamientos previos al ictus se describen en la Tabla 4. La puntuación media en la escala NIHSS al ingreso fue de 6 (DE 6,2) y sesenta y cinco pacientes (30,4%) recibieron tratamiento trombolítico. En todos los pacientes se realizó un

## Resultados

seguimiento a los 3 meses del IC y en 208 se completó el seguimiento al año, lo que representa el 97,2% del total de la serie.

Treinta pacientes (14%) presentaron una recuperación funcional desfavorable ( $ERm > 2$ ) a los 3 meses y 27 (12,6%) al año. Ciento cincuenta y tres (71,5%) mostraron una recuperación excelente a los 3 meses y 161 (75,2%) al año.

# Resultados

**Tabla 4. Datos demográficos y clínicos de la muestra**

Variable	n=214
<b>Datos demográficos y situación basal</b>	
Edad, media (DE), años	41,4 (7,4)
Sexo masculino, n (%)	127 (59,3)
ERm >0 previa, n (%)	19 (8,9)
<b>Factores de riesgo vascular y comorbilidades previas</b>	
HTA, n (%)	68 (31,8)
Diabetes mellitus, n (%)	19 (8,9)
Dislipemia, n (%)	46 (21,5)
Obesidad, n (%)	25 (11,7)
IC previo, n (%)	28 (13,1)
AIT previo, n (%)	11 (5,1)
Hemorragia cerebral previa, n (%)	2 (0,9)
Cardiopatía isquémica, n (%)	13 (6,1)
Cardiopatía estructural, n (%)	22 (10,3)
Fibrilación auricular, n (%)	12 (5,6)
Prótesis valvular, n (%)	5 (2,3)
Arteriopatía periférica, n (%)	5(2,3)
Migraña, n (%)	36 (16,8)
Estados de hipercoagulabilidad, n (%)	19 (8,9)
Neoplasia activa, n (%)	4 (1,9)
Tabaquismo, n (%)	86 (40,2)
Enolismo, n (%)	34 (15,9)
Consumo de drogas, n (%)	15 (7)
<b>Tratamientos previos</b>	
Anticonceptivos hormonales*, n (%)	12 (5,6)
Estatinas, n (%)	33 (15,4)
Anticoagulantes orales, n (%)	13 (6,1)
Antiagregantes plaquetarios, n (%)	30 (14)
<b>Tratamiento en fase aguda</b>	
Trombolisis intravenosa, n (%)	65 (30,4)
Tratamiento endovascular , n (%)	12 (5,6)
<b>Gravedad al ingreso</b>	
NIHSS, media (DE)	6 (6,2)
<b>Neuroimagen</b>	
Volumen de IC , media (DE) , cm <sup>3</sup>	25,4 (58)
Territorio vascular anterior/posterior, (%)	(80,8)/(19,2)
<b>Estancia hospitalaria, mortalidad y complicaciones hospitalarias</b>	
Días de estancia, media (DE)	7 (8)
Mortalidad durante ingreso, n (%)	0
Complicaciones Neurológicas, n (%)	21 (9,8)
Complicaciones Sistémicas, n (%)	6 (2,8)
<b>Destino al alta</b>	
Domicilio, n (%)	171 (79,9)
Hospital de Rehabilitación, n (%)	37 (17,3)
Hospital de larga estancia, n (%)	6 (2,8)
<b>Evolución</b>	
ERm>2 a los 3 meses, n (%)	30 (14)
ERm>2 al año, n (%)**	27 (12,6)
ERm≤1 a los 3 meses, n (%)	153 (71,5)
ERm≤1 al año, n (%)**	161 (75,2)
Período de seguimiento, meses, media (DE)	16,8 (10,5)
Recurrencia del IC, n (%)	12 (5,1)
Mortalidad hospitalaria, n (%)	0

ERm, Escala de Rankin modificada; DE, Desviación estándar; HTA, Hipertensión arterial; IC, infarto cerebral; AIT, ataque isquémico transitorio; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale. \*Porcentaje calculado para número de mujeres. \*\* Al año de seguimiento se perdieron 6 pacientes, representándose los datos sobre una muestra de 208 pacientes.



## Resultados

En la Tabla 5 se representan las pruebas diagnósticas realizadas para establecer el diagnóstico etiológico de IC en los pacientes del presente estudio. En todos los pacientes se realizaron estudios de laboratorio, radiografía de tórax, electrocardiograma, TC y RM cerebrales y ETT. En casi un 23% de pacientes se realizó un ETE y un Holter-ECG, mientras que en un 31% se solicitaron estudios de hipercoagulabilidad. Además en 55 pacientes (25,7%) se realizó un estudio genético de la enfermedad de Fabry.

**Tabla 5. Estudios diagnósticos realizados en los pacientes.**

ESTUDIO	NÚMERO DE PACIENTES (%)
Estudios de laboratorio	214 (100)
Radiografía de tórax	214 (100)
ECG	214 (100)
TC cerebral	214 (100)
RM cerebral	214 (100)
Ecocardiograma transtorácico	214 (100)
Ecocardiograma transesofágico	49 (22,9)
Holter-ECG	48 (22,4)
Estudios de hipercoagulabilidad	67 (31,3)
Estudio genético de la enfermedad de Fabry	55 (25,7)

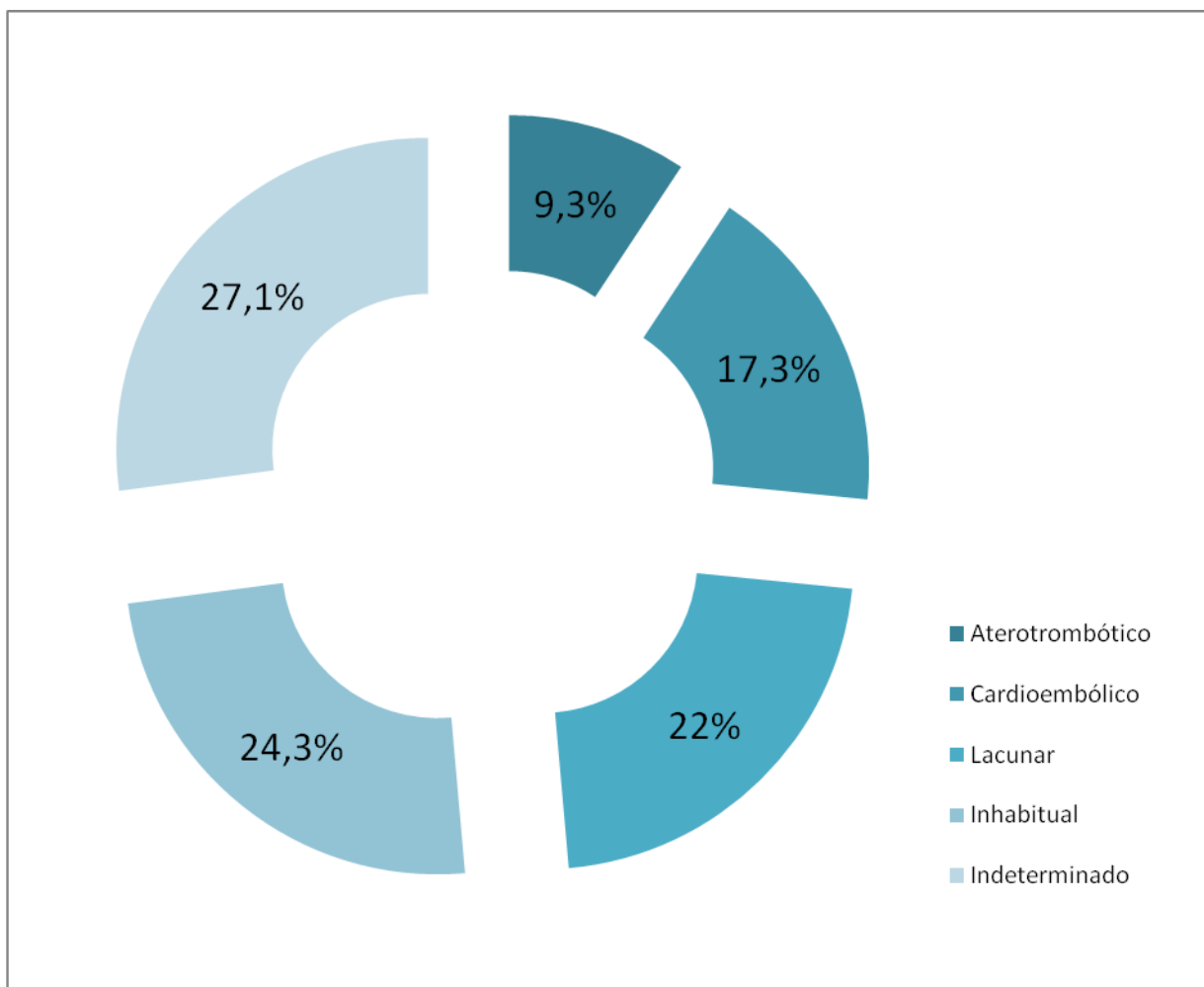
ECG, electrocardiograma; TC, tomografía computerizada; RM, resonancia magnética

## Resultados

### 2. OBJETIVO 1: FRECUENCIA DE LOS DIFERENTES SUBTIPOS ETIOLÓGICOS DE IC EN PACIENTES ≤50 AÑOS

En la Figura 6 se muestra la distribución de los IC de acuerdo con la clasificación del GEECV de la SEN<sup>14,15,18</sup>. Los IC de origen indeterminado fueron los más frecuentes (27,1%), seguidos por los de etiología inhabitual (24,3%), lacunares (22%), cardioembólicos (17,3%) y aterotrombóticos (9,3%).

**Figura 6. Distribución etiológica de los IC según la clasificación del GEECV-SEN.**



IC, infarto cerebral; GEECV, Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares; SEN, Sociedad Española de Neurología.

Las diferentes etiologías dentro de cada subtipo de ictus están representadas en la Tabla 6.

**Tabla 6. Etiología del IC en pacientes ≤50 años**

Variable	Pacientes (n=214)
<b>IC CARDIOEMBÓLICOS, n (%)</b>	<b>37 (17,3)</b>
FASCE, n (%)	6 (2,8)
FACE, n (%)	11 (5,1)
FA + valvulopatía, n (%)	3 (1,4)
FA + miocardiopatía, n (%)	8 (3,7)
Aquinesia ventrículo izquierdo <sup>#</sup> , n (%)	10 (4,6)
Valvulopatía mitral reumática <sup>***</sup> , n (%)	5 (2,3)
Ostium secundum + miocardiopatía dilatada <sup>#</sup> , n (%)	1 (0,5)
Miocardiopatía dilatada <sup>#</sup> , n (%)	2 (0,9)
EM con prótesis metálica y aquinesia <sup>#</sup> , n (%)	1 (0,5)
Miocardiopatía no compactada <sup>¥</sup> , n (%)	1 (0,5)
<b>IC ATEROTROMBÓTICOS, n (%)</b>	<b>20 (9,3)</b>
Estenosis carotídea <50% + 2FRV	8 (3,7)
Estenosis carotídea > 50%	12 (5,6)
<b>IC LACUNARES, n (%)</b>	<b>47 (22)</b>
<b>IC DE ETIOLOGÍA INHABITUAL, n (%)</b>	<b>52 (24,3)</b>
Disección arterial <sup>¥¥</sup> n (%)	23 (10,7)
Carotídea, n (%)	18 (8,4)
Vertebral, n (%)	5 (2,3)
Síndrome antifosfolípido, n (%)	8 (3,7)
NeuroBehçet, n (%)	2 (0,9)
Vasculitis aislada del SNC, n (%)	2 (0,9)
Puerperio+ Déficit de proteína S, n (%)	1 (0,5)
Consumo de cocaína y otros simpaticomiméticos, n (%)	5 (2,3)
Arteriopatía radioterápica, n (%)	2 (0,9)
VIH, n (%)	1 (0,5)
Aneurisma trombosado de ACM, n (%)	1 (0,5)
Trombocitemia esencial, n (%)	4 (1,9)
Mutación JAK-2 positiva, n (%)	2 (0,9)
Mutación JAK-2 negativa, n (%)	2 (0,9)
Hemocromatosis, n (%)	1 (0,5)
Neoplasia ovárica <sup>±</sup> , n (%)	1 (0,5)
Enfermedad de Fabry, n (%)	1 (0,5)
<b>IC DE ORIGEN INDETERMINADO, n (%)</b>	<b>58 (27,1)</b>
<i>Criptogénico tras estudio completo, n (%)</i>	<i>51 (23,8)</i>
FOP con o sin ASA aislado, n (%)	18 (8,4)
Trombofilias congénitas +/- FOP	9 (4,2)
Mutación G1691A factor V Leyden, n (%)	5 (2,3)
Mutación G20210A gen protrombina <sup>±±</sup> , n (%)	4 (1,9)
Sin anomalías en el estudio, n (%)	24 (11,2)
<i>Estudio incompleto, n (%)</i>	<i>7 (3,3)</i>

SEN, Sociedad Española de Neurología; IC, infarto cerebral; FASCE, Fibrilación auricular sin cardiopatía estructural; FACE, Fibrilación auricular con cardiopatía estructural; EM, Estenosis mitral; FOP, Foramen oval permeable; ASA, Aneurisma del septo interauricular; FRV: Factores de riesgo vascular; SAF, Síndrome antifosfolípido; SNC, Sistema nervioso central; ACM, Arteria cerebral media; VIH, Virus de inmunodeficiencia humana.

<sup>#</sup> Sin fibrilación auricular asociada

\*Uno de los pacientes con aquinesia ventricular asociaba la mutación 20210A del gen de la protrombina y otro un SAF, considerándose etiología cardioembólica por ser un IC territorial de gran tamaño. Otro de los pacientes con aquinesia asociaba una prótesis mitral mecánica por insuficiencia mitral secundaria a una tetralogía de Fallot.

\*\* Uno de los pacientes con estenosis mitral reumática asociaba un factor V de Leiden.

¥Asociaba un SAF.

¥¥ De los 23 pacientes con disección arterial, 1 asociaba un SAF y otro una policitemia vera.

± En la paciente con neoplasia ovárica se realizó un ecocardiograma transesofágico que descartó la presencia de endocarditis trombotica abacteriana.

±±Tres de los pacientes con mutación 20210A del gen de la protrombina asociaban FOP.

# Resultados

## 2.1 Comparación de las distintas etiologías de IC

La Tabla 7 muestra los datos demográficos, FRV, comorbilidades y la glucemia al ingreso de los distintos subtipos etiológicos de IC.

Tabla 7. Datos demográficos, factores de riesgo vascular y comorbilidades según la etiología de IC.						
Variable	Atero- trombótico (n = 20 )	Cardio- embólico (n = 37 )	Lacunar (n = 47)	Inhabitual (n = 52)	Indeter- minado (n = 58 )	P
Datos demográficos y basales						
Edad, media (DE)	47,5 (3,8)	42,9 (7,2)	42,7 (5,2)	37,9 (7,9)	39,3 (8,8)	<b>0,002</b>
Sexo masculino, n (%)	16 (80)	23 (62,2)	26 (55,3)	28 (53,8)	34 (58,6)	0,326
ERm>0	1 (5)	10 (27)	3 (6,4)	3 (5,8)	2 (3,4)	<b>0,001</b>
FRV y comorbilidades						
HTA, n (%)	10 (50)	16 (43,2)	16 (34)	11 (21,2)	15 (25,5)	0,06
Diabetes mellitus, n (%)	4 (20)	6 (16,2)	3 (6,4)	3 (5,8)	3 (5,2)	0,112
Dislipemia, n (%)	7 (35)	12 (32,4)	10 (21,3)	9 (17,3)	8 (13,8)	0,118
Obesidad, n (%)	3 (15)	7 (18,9)	6 (12,8)	1 (1,9)	8 (13,8)	0,126
IC previo, n (%)	2 (10)	5 (13,5)	4 (8,5)	12 (23,1)	5 (8,6)	0,157
AIT previo, n (%)	1(5)	2 (5,4)	1 (2,1)	3 (5,8)	4 (6,9)	0,863
Hemorragia cerebral previa,n (%)	0	0	2 (4,3)	0	0	0,127
Cardiopatía isquémica,n (%)	1 (5)	11 (29,7)	0	0	1 (1,7)	<b>&lt;0,001</b>
Cardiopatía estructural, n (%)	0	22 (59,5)	0	0	0	<b>&lt;0,001</b>
FA previa, n (%)	0	12 (32,4)	0	0	0	<b>&lt;0,001</b>
Prótesis valvular, n (%)	0	5 (13,5)	0	0	0	<b>&lt;0,001</b>
Neoplasia, n (%)	1 (5)	0	2 (4,3)	1 (1,9)	0	0,362
Migraña, n (%)	2 (10)	2 (5,4)	6 (12,8)	14 (26,9)	12 (20,7)	0,059
Tabaquismo, n (%)	12 (60)	8 (21,6)	19 (40,4)	23 (44,2)	24 (41,4)	0,062
Consumo de drogas, n (%)	0	1 (2,7)	4 (8,5)	7 (13,5)	3 (5,2)	0,175
Enolismo, n (%)	4 (20)	5 (13,5)	6 (12,8)	10 (19,2)	5 (15,5)	0,879
Tratamientos previos						
Anticonceptivos hormonales*, n (%)	0	2 (8,3)	2 (6,7)	3 (8,1)	5 (12,8)	0,738
Estatinas, n (%)	6 (30)	9 (24,3)	5 (10,6)	9 (17,3)	4 (6,9)	<b>0,046</b>
Anticoagulación oral, n (%)	0	9 (24,3)	3 (6,8)	1 (1,9)	0	<b>&lt;0,001</b>
Antiagregación plaquetaria, n (%)	1 (5)	10 (27)	3 (6,4)	11 (21,2)	5 (8,6)	<b>0,015</b>
Glucemia al ingreso, media (DE), mg/dl	143,1 (70,8)	114,5 (36)	103,6 (28,5)	103,6 (30,2)	111,3 (39,9)	<b>0,002</b>

\* Sólo en mujeres IC, infarto cerebral; DE, Desviación estándar; ERm, Escala de Rankin modificada; HTA, hipertensión arterial; AIT, ataque isquémico transitorio; FA, fibrilación auricular, FRV, factores de riesgo vascular

## Resultados

Los pacientes con IC aterotrombótico tenían una edad media superior a los demás subtipos. Los IC de origen cardioembólico se asociaron a una mayor frecuencia de ERm>0 previa que los demás (Tabla 7). Se observó una tendencia a mayor frecuencia de HTA en los de origen aterotrombótico y cardioembólico y a mayor frecuencia de migraña en los de etiología inusual e indeterminada. Respecto a los tratamientos previos, los pacientes con IC cardioembólico estaban siendo tratados con anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios con mayor frecuencia que los demás de subtipos y los de origen aterotrombótico eran los que con mayor frecuencia recibían estatinas. Por último, se observaron niveles más elevados de glucemia al ingreso los pacientes con IC aterotrombótico (Tabla 7).

A continuación se muestra la gravedad al ingreso, el tratamiento recibido en fase aguda, el tamaño del IC y el territorio afecto en función de los subtipos etiológicos (Tabla 8).

Tabla 8. Tratamientos al ingreso y en fase aguda, gravedad al ingreso, tamaño y territorio vascular del IC						
Variable	Atero- trombótico (n = 20)	Cardio- embólico (n = 37)	Lacunar (n = 47)	Inusual (n = 52)	Indeter- minado (n = 58)	P
Gravedad al ingreso						
NIHSS, media (DE)	8,4 (7,7)	7,9 (6,5)	2,4 (1,8)	7,1 (7)	5,9 (5,9)	<b>&lt;0,001</b>
Tratamiento en fase aguda						
TIV, n (%)	6 (30)	18 (48,6)	8 (17)	13 (25)	20 (34,5)	<b>0,027</b>
TEV, n (%)	1 (5)	2 (5,4)	0	4 (7,7)	5 (8,6)	0,376
Neuroimagen						
Volumen IC, media (DE), cm <sup>3</sup>	40,8 (53,8)	48,6 (102,9)	1,1 (1,4)	29,2 (44,6)	21,5 (47)	<b>0,002</b>
Territorio vascular anterior/posterior, (%)	95/5	89,2/10,8	89,4/10,6	71,2/28,8	72,4/27,6	<b>0,015</b>

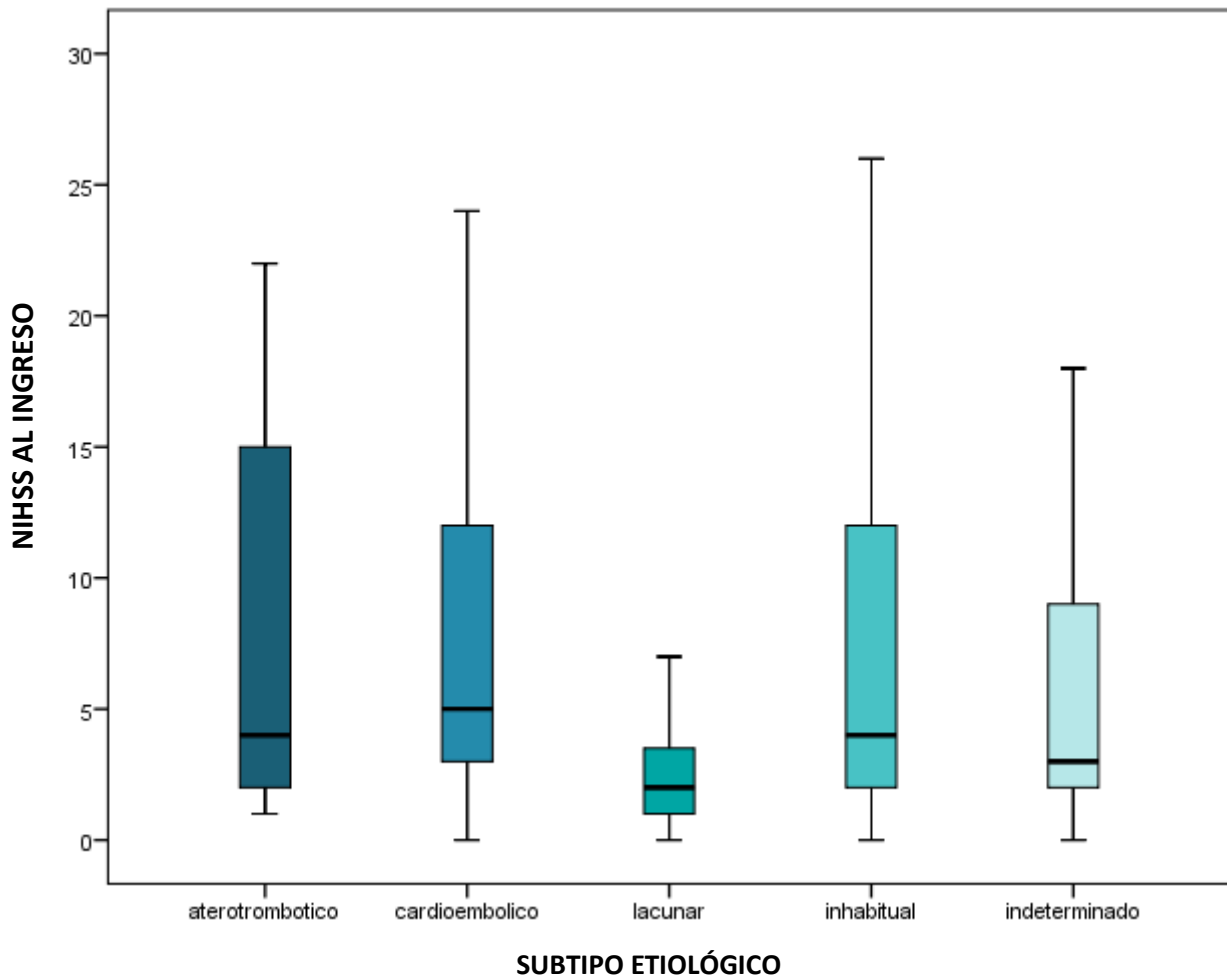
IC, infarto cerebral; DE, desviación estándar; TIV, trombolisis intravenosa; TEV, tratamiento endovascular; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale.

Los IC aterotrombóticos, cardioembólicos e inusuales mostraron una mayor gravedad al ingreso medida con la escala NIHSS en comparación con los lacunares y los de origen indeterminado. Los pacientes con IC cardioembólicos recibieron con mayor frecuencia tratamiento trombolítico al ingreso y fueron los que presentaron mayor volumen de IC.

## Resultados

La Figura 7 representa la gravedad del IC evaluada mediante la puntuación en la escala NIHSS al ingreso.

**Figura 7. Diferencias en la puntuación en la escala NIHSS según la etiología de IC.**



Los IC aterotrombóticos, cardioembólicos y de etiología inusual mostraron una mayor puntuación al ingreso en la escala NIHSS ( $P < 0,001$ )

En la Tabla 9 se representan las complicaciones hospitalarias, el destino al alta y la evolución a los 3 meses y al año. Los pacientes con IC de etiología inusual y aterotrombótica presentaron una mayor frecuencia de complicaciones neurológicas. En lo que respecta al destino al alta, se observó que la mayoría de IC lacunares recibieron el alta a domicilio mientras que los aterotrombóticos fueron los que con mayor frecuencia fueron trasladados a hospitales de rehabilitación. Por otro lado, los de origen aterotrombótico y cardioembólico mostraron una mayor frecuencia de

## Resultados

evolución desfavorable ( $ERm > 2$ ) a los 3 meses y al año del IC en comparación con los lacunares y los de origen indeterminado. Además, la mayoría de IC lacunares presentaron una recuperación excelente a los 3 meses y al año frente a los aterotrombóticos, que fueron los que con menor frecuencia mostraron una recuperación neurológica excelente (Tabla 9).

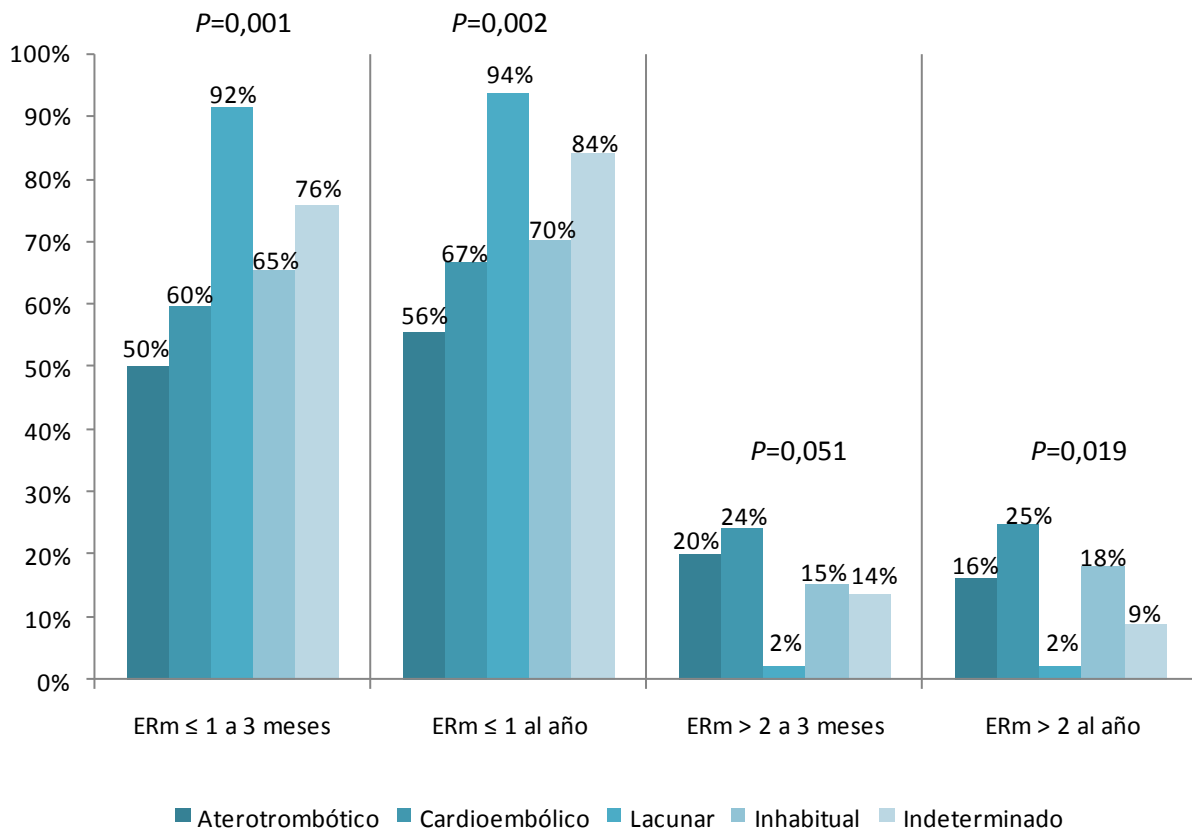
Tabla 9. Complicaciones hospitalarias y evolución a los 3 meses y al año según la etiología de IC.						
Variable	Atero- trombótico (n = 20)	Cardio- embólico (n = 37)	Lacunar (n = 47)	Inhabitual (n = 52)	Indeter- minado (n = 58)	P
Complicaciones hospitalarias						
Neurológicas, n (%)	3 (15)	4 (10,8)	0	9 (17,3)	5 (8,6)	0,057
Sistémicas, n (%)	0	3 (8,1)	0	4 (7,7)	1 (1,7)	0,113
Destino al alta						
Domicilio, n (%)	13 (65)	29 (78,4)	44 (93,6)	39 (75)	46 (79,3)	0,058
Hospital de rehabilitación, n (%)	7 (35)	8 (21,6)	3 (6,4)	9 (17,3)	10 (17,2)	0,067
Hospital de larga estancia, n (%)	0	0	0	4 (7,7)	2 (3,4)	0,105
Evolución a los 3 meses y al año						
$ERm > 2$ a los 3 meses, n (%)	4 (20)	9 (24,3)	1 (2,1)	8 (15,4)	8 (13,8)	<b>0,051</b>
$ERm > 2$ al año*, n (%)	3 (16,3)	9 (25)	1 (2,1)	9 (18)	5 (8,8)	<b>0,019</b>
$ERm \leq 1$ a los 3 meses, n (%)	10 (50)	22 (59,5)	43 (91,5)	34 (65,4)	44 (75,9)	<b>0,001</b>
$ERm \leq 1$ al año*, n (%)	10 (55,6)	24 (66,7)	44 (93,6)	35 (70)	48 (84,2)	<b>0,002</b>

IC, infarto cerebral; ERm, escala de Rankin modificada. \* El seguimiento al año fue sobre 208 (97,2%) pacientes.

En la Figura 8 se representa la distribución de recuperación excelente y desfavorable según la etiología de IC, a los 3 meses y al año.

# Resultados

**Figura 8. Recuperación excelente ( $ERm \leq 1$ ) y desfavorable ( $ERm > 2$ ) a los 3 meses y al año según la etiología de infarto cerebral.**



ERm, escala de Rankin modificada.

A continuación, analizaremos algunas de las etiologías concretas que podrían tener una mayor relevancia en los pacientes jóvenes.



## 2.1.1 Fibrilación auricular en pacientes jóvenes con IC

A todos los pacientes se realizó un ETT y a 49 (22,9%) un ETE para valorar mejor las anomalías cardíacas o la presencia de un FOP. Se realizó un ECG-Holter de 24 horas a 48 (22.4%) de los 214 pacientes y un segundo ECG-Holter por alta sospecha de FA a un paciente. El tiempo medio transcurrido desde el inicio del ictus hasta la realización del ECG-Holter fue de  $19,7 \pm 35,2$  días.

En total 17 (7,9%) pacientes presentaron una FA, siendo ésta conocida previamente en 12 y diagnosticada de novo en cinco. El diagnóstico se realizó por ECG de rutina en un paciente, monitorización en UI en otro y mediante ECG-Holter de 24 horas en tres (Tabla 10).

En lo que respecta a la clasificación de la FA, once pacientes mostraron una FA paroxística, cinco pacientes una FA permanente y uno fue diagnosticado de FA persistente. En 11 pacientes se asoció una cardiopatía estructural a la FA: MD (4), MH (4), estenosis mitral (1), insuficiencia mitral (1) y atresia pulmonar y tricuspídea (1) (Tabla 10).

Seis pacientes se encontraban en tratamiento con acenocumarol antes del IC, y todos ellos presentaron al ingreso unos niveles de INR por debajo de los límites aconsejados en la prevención de ictus (entre 2 y 3, en caso de FA aislada, aquinesia cardíaca o fracción de eyección cardíaca baja y entre 2.5 y 3.5 en caso de prótesis valvular mecánica). Sin embargo, 2 de estos pacientes no cumplían criterios CHADS-2-VASC para la prevención primaria de IC, y en otros 2 pacientes que sí cumplían criterios no se había indicado el tratamiento anticoagulante oral (Tabla 10). En cuanto al tratamiento anticoagulante al alta, tres pacientes fueron tratados con dabigatrán, dos con rivaroxabán y el resto con acenocumarol (Tabla 10).

# Resultados

**Tabla 10. Pacientes con FA: datos basales, tipo de FA, pruebas diagnósticas, cardiopatía estructural, CHADS<sub>2</sub>-VASC score, INR y tratamiento anticoagulante al alta**

Caso N°	Edad	Sexo	FA conocida previamente	FA paroxística	FA persistente	FA permanente	FA en monitorización cardíaca/ECG diario	FA en ECG-Holter 24-horas	CE	CHADS <sub>2</sub> /VASC score previo a ictus	INR en pacientes con ACO previo al ictus	ACO al alta
1	40	V	+	-	-	+	+	NR	MD	2		A
2	50	V	+	-	+	-	+	NR	MH	3	1,2	A
3	40	V	+	+	-	-	-	NR	MH	0		A
4	39	V	+	-	-	+	+	NR	MD	0		D
5	44	V	+	-	-	+	+	NR	MH	2	1,2	A
6	48	M	+	+	-	-	-	+	EM	1		A
7	37	V	+	+	-	-	+	NR	ATP	2	1,5	A
8	47	V	+	-	-	+	+	NR	MD	3	1,4	A
9	38	M	+	+	-	-	-	NR	-	1	1,6	D
10	50	M	+	+	-	-	-	NR	-	5		A
11	46	M	-	+	-	-	-	+	MH	4		A
12	47	V	-	-	-	+	+	NR	IM	2		A
13	50	V	-	+	-	-	-	+	-	0		A
14	49	V	-	+	-	-	-	+	-	1		D
15	47	V	-	+	-	-	+	NR	-	1		R
16	42	V	+	+	-	-	-	NR	MD	1	1,3	R
17	45	V	+	+	-	-	-	NR	-	1		A

V, varón; M, mujer; FA (+), si; FA (-), no; NR, no realizado; ECG, electrocardiograma; CE, cardiopatía estructural; MD, miocardiopatía dilatada; MH, miocardiopatía hipertrófica; EM, estenosis mitral; ATP, atresia de válvulas pulmonar y tricúspide; IM, insuficiencia mitral; INR, International Normalised Ratio; ACO, Anticoagulantes orales; A, Acenocumardil; D, Dabigatran;

## Resultados

El análisis comparativo de los datos demográficos, FRV, comorbilidades y tratamientos previos entre los pacientes con y sin FA se recoge en la Tabla 11. Los pacientes con FA mostraron una tendencia a mayor edad y mayor frecuencia de ERm>0 previa, así como de HTA, cardiopatía estructural y una tendencia a mayor frecuencia de prótesis valvular cardíaca y de anticoagulación oral previa. Por el contrario, los pacientes sin FA con mayor frecuencia eran fumadores y presentaban una tendencia a mayor porcentaje de antecedente de migraña (Tabla 11).

**Tabla 11. Datos demográficos, factores de riesgo vascular, comorbilidades y tratamientos previos de los pacientes con y sin Fibrilación auricular**

Variable	No FA (n=197)	FA (n=17)	P
<b>Datos demográficos y situación basal</b>			
Edad, media (DE), años	41,1 (7,6)	44,6 (4,4)	<b>0,08</b>
Sexo masculino, n (%)	114 (57,9)	13 (76,5)	0,134
ERm>0, n (%)	13 (6,6)	6 (35,3)	<b>0,001</b>
<b>Factores de riesgo vascular y comorbilidades</b>			
HTA, n (%)	58 (29,4)	10 (58,8)	<b>0,013</b>
Diabetes mellitus, n (%)	16 (8,1)	3 (17,6)	0,181
Dislipemia, n (%)	40 (20,3)	6 (35,3)	0,213
Obesidad, n (%)	23 (11,7)	2 (11,8)	>0,99
IC previo, n (%)	25 (12,7)	3 (17,6)	0,472
AIT previo, n (%)	11 (5,6)	0	>0,99
Hemorragia cerebral previa, n (%)	2 (1)	0	>0,99
Cardiopatía isquémica, n (%)	12 (6,1)	1 (5,9)	>0,99
Cardiopatía estructural, n (%)	11 (5,6)	11 (64,7)	<b>&lt;0,001</b>
Prótesis valvular, n (%)	3 (1,5)	2 (11,8)	<b>0,052</b>
Arteriopatía periférica, n (%)	5 (2,5)	0	>0,99
Migraña, n (%)	36 (18,3)	0	<b>0,083</b>
Estados de hipercoagulabilidad, n (%)	19 (9,7)	0	0,374
Neoplasia activa, n (%)	4 (2)	0	>0,99
Tabaquismo, n (%)	83 (42,1)	3 (17,6)	<b>0,048</b>
Enolismo, n (%)	32 (16,2)	2 (11,8)	>0,99
Consumo de drogas, n (%)	14 (7,1)	1 (5,9)	>0,99
<b>Tratamientos previos</b>			
Anticonceptivos hormonales*, n (%)	12 (9,2)	0	>0,99
Estatinas, n (%)	30 (15,2)	3 (17,6)	0,731
Anticoagulación oral, n (%)	7 (3,6)	6 (35,3)	<b>&lt;0,001</b>
Antiagregación plaquetaria, n (%)	29 (14,7)	1 (5,9)	0,478

\* Sólo en mujeres; FA, fibrilación auricular; DE, Desviación estándar; ERm, Escala de Rankin modificada; IC, infarto cerebral; AIT, ataque isquémico transitorio.

En la Tabla 12 se representa la gravedad al ingreso, los tratamientos en fase aguda, las complicaciones hospitalarias y la evolución a los 3 meses y al año de los pacientes con y sin FA. Los pacientes con dicha arritmia tuvieron IC más graves al ingreso y un mayor volumen de IC en las pruebas de neuroimagen, así como una

## Resultados

tendencia a mayor frecuencia de complicaciones neurológicas que los pacientes sin FA (Tabla 12).

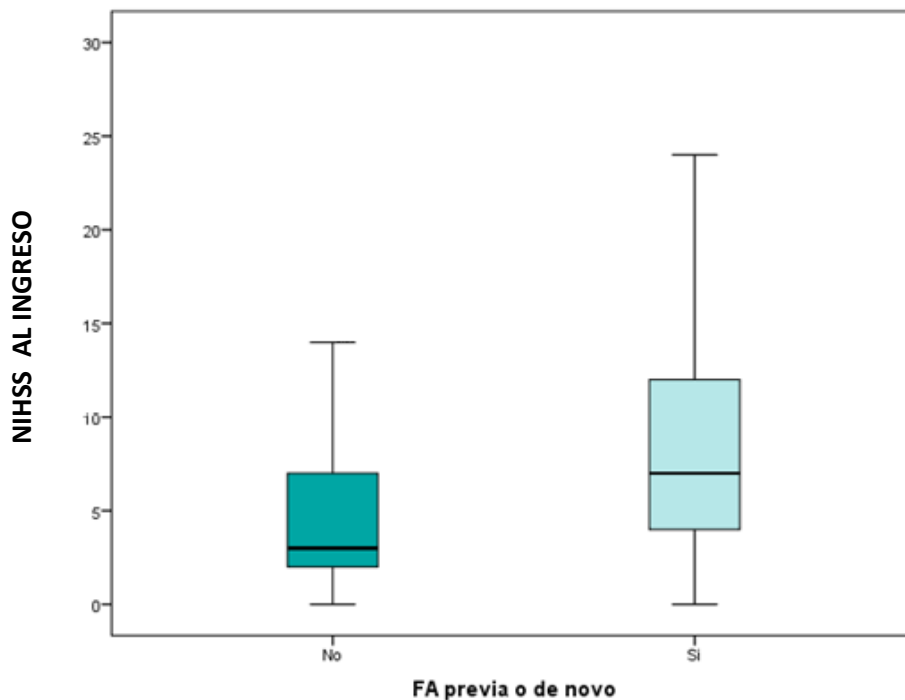
No se observaron diferencias en el tratamiento en fase aguda, en el destino al alta ni en la evolución entre los 2 grupos (Tabla 12).

**Tabla 12. Gravedad al ingreso, tratamiento agudo, neuroimagen, complicaciones hospitalarias y evolución de los pacientes con fibrilación auricular**

Variable	No FA (n=197)	FA (n=17)	P
<b>Gravedad al ingreso</b>			
NIHSS, media(DE)	5,8 (6,2)	8,5 (6,1)	<b>0,023</b>
<b>Tratamiento en fase aguda</b>			
Trombolisis intravenosa, n (%)	57 (28,9)	8 (47,1)	0,119
Tratamiento endovascular, n (%)	11 (5,6)	1 (5,9)	>0,99
<b>Neuroimagen</b>			
Volumen de IC, media (DE), cm <sup>3</sup>	24,6 (59)	34,2 (45,6)	<b>0,006</b>
Territorio vascular anterior/posterior (%)	(80,2)/19,8	(88,2)/(11,8)	0,537
<b>Estancia hospitalaria, mortalidad y complicaciones</b>			
Estancia hospitalaria, media (DE), días	9,6 (11)	8 (6)	0,573
Mortalidad durante ingreso, n (%)	0	0	-
Complicaciones neurológicas, n (%)	17 (8,5)	4 (23,5)	0,070
Complicaciones sistémicas, n (%)	6 (3)	0	>0,99
<b>Evolución</b>			
ERm>2 a los 3 meses, n (%)	26 (13,2)	4 (23,5)	0,269
ERm>2 al año*, n (%)	24 (12,5)	3 (18,8)	0,443
ERm≤1 a los 3 meses, n (%)	142 (72,1)	11 (64,7)	0,577
ERm≤1 año*, n (%)	149 (77,6)	12 (75)	0,762
Recurrencia del IC, n (%)	11 (5,6)	0	>0,99

DE, Desviación estándar; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; ERm, escala de Rankin modificada; IC, infarto cerebral \* El seguimiento al año fue sobre 208 (97,2%) pacientes;

A continuación, se representa gráficamente la distribución de la gravedad al ingreso medida mediante la escala NIHSS en los pacientes con y sin FA (Figura 9)

**Figura 9. Gravedad del IC en pacientes con y sin FA según la puntuación NIHSS**

IC, infarto cerebral; FA, fibrilación auricular; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale. Los pacientes con FA presentaron mayor gravedad al ingreso que los pacientes sin dicha arritmia ( $P= 0,062$ ).

Adicionalmente, se realizó un análisis considerando la coexistencia de FA y cardiopatía estructural, los pacientes se clasificaron en 3 grupos: no FA, FA con cardiopatía estructural (FACE) y FA sin cardiopatía estructural (FASCE) (Tabla 13). En lo que respecta a los FRV, la HTA fue más frecuente entre los pacientes con FA, tanto en los que asociaban una cardiopatía estructural como en los que no. Además se objetivó una tendencia de mayor frecuencia de DM entre los pacientes con FACE. Los pacientes con FACE mostraron una peor situación basal previa al ictus que los otros grupos con una mayor frecuencia de ERm>0 previa y de prótesis valvular.

## Resultados

**Tabla 13. Datos demográficos, factores de riesgo vascular y comorbilidades de los pacientes con FASCE y FACE**

Variable	No FA (n=197)	FASCE (n=6)	FACE (n=11)	P
<b>Datos demográficos y situación basal</b>				
Edad, media (DE), años	41,1 (7,6)	46,5 (4,6)	43,6 (4,2)	0,101
Sexo masculino, n (%)	114 (57,9)	4 (66,7)	9 (81,8)	0,271
ERm > 0 previa, n (%)	13 (6,6)	0	6 (54,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Factores de riesgo vascular y comorbilidades</b>				
HTA, n (%)	58 (29,4)	4 (66,7)	6 (54,5)	<b>0,039</b>
Diabetes mellitus, n (%)	16 (8,1)	0	3 (27,3)	0,070
Dislipemia, n (%)	40 (20,3)	3 (50)	3 (27,3)	0,195
Obesidad, n (%)	23 (11,7)	1 (16,7)	1 (9,1)	0,898
IC previo, n (%)	25 (12,7)	1 (16,7)	2 (18,2)	0,841
AIT previo, n (%)	11 (5,6)	0	0	0,606
Hemorragia cerebral previa, n (%)	2 (1)	0	0	0,917
Cardiopatía isquémica, n (%)	12 (6,1)	0	1 (9,1)	0,754
Prótesis valvular, n (%)	3 (1,5)	0	2 (18,2)	<b>0,002</b>
Arteriopatía periférica, n (%)	5 (2,5)	0	0	0,802
Migraña, n (%)	36 (18,3)	0	0	0,155
Estados de hipercoagulabilidad, n (%)	19 (9,7)	0	0	0,403
Neoplasia activa, n (%)	4 (2)	0	0	0,839
Tabaquismo, n (%)	83 (42,1)	2 (33,3)	1 (9,1)	0,088
Enolismo, n (%)	32 (16,2)	0	2 (18,2)	0,550
Consumo de drogas, n (%)	14 (7,1)	0	1 (9,1)	0,768
<b>Tratamientos previos</b>				
Anticonceptivos hormonales*, n (%)	12 (9,2)	0	0	0,637
Estatinas, n (%)	30 (15,2)	0	3 (27,3)	0,319
Anticoagulación oral, n (%)	7 (3,6)	1 (16,7)	5 (45,5)	<b>&lt;0,001</b>
Antiagregación plaquetaria, n (%)	29 (14,7)	0	1 (9,1)	0,527

\*Sólo en las mujeres. FA, fibrilación auricular; FASCE, fibrilación auricular sin cardiopatía estructural; FACE, fibrilación auricular con cardiopatía estructural; DE, Desviación estándar; ERm: escala de Rankin modificada; HTA: Hipertensión arterial; AIT: Ataque isquémico transitorio; IC, infarto cerebral.

Los pacientes con FACE y FASCE mostraron una mayor gravedad al ingreso medida por la escala NIHSS que los pacientes sin dicha arritmia, si bien estos resultados no alcanzaron la significación estadística. Sin embargo, el tamaño del IC fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con FACE. Los pacientes con FASCE seguidos de los FACE recibieron con mayor frecuencia TIV que los pacientes sin FA, sin embargo estos resultados no fueron estadísticamente significativos (Tabla 14). No se demostraron diferencias en la frecuencia de TEV. Los pacientes con FASCE mostraron una tendencia a menor estancia media y a menor frecuencia de evolución desfavorable (ERm>2) a los 3 meses que los otros grupos (Tabla 14)

**Tabla 14. Gravedad al ingreso, tratamiento agudo, neuroimagen, complicaciones hospitalarias y evolución de los pacientes con FASCE y FACE**

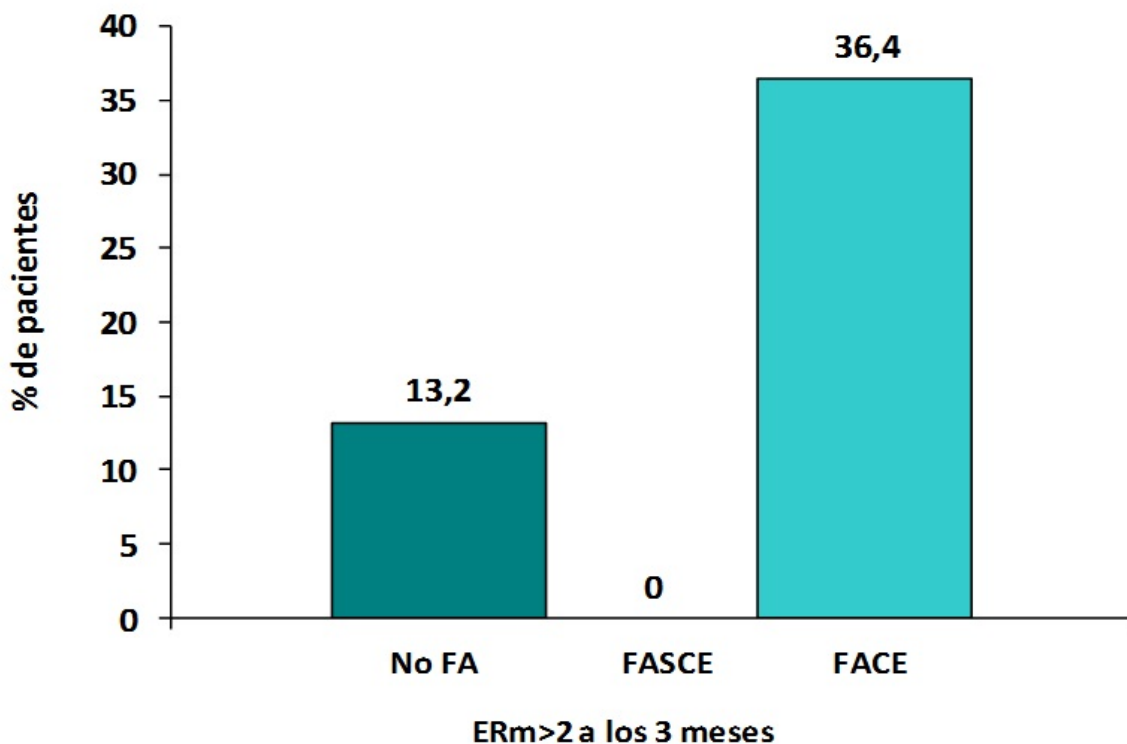
Variable	No FA (n=197)	FASCE (n=6)	FACE (n=11)	P
<b>Gravedad al ingreso</b>				
NIHSS, media (DE)	5,8 (6,2)	7,5 (3,7)	9 (7,3)	0,07
<b>Tratamiento en fase aguda</b>				
Trombolisis intravenosa, n (%)	57 (29,9)	3 (50)	5 (45,5)	0,291
Tratamiento endovascular, n (%)	11 (5,6)	0	1 (9,1)	0,731
<b>Neuroimagen</b>				
Volumen de IC, media (DE)	24,6 (59)	9,5 (10,7)	47,7 (52)	<b>0,006</b>
Territorio vascular anterior/posterior, (%)	(80,2)/(19,8)	(100)/0	(81,8)/(18,2)	0,477
<b>Estancia, mortalidad y complicaciones hospitalarias</b>				
Estancia hospitalaria, media (DE), días	9,6 (11)	4 (2,2)	10,2 (6,3)	0,059
Mortalidad durante ingreso, n (%)	0	0	0	-
Complicaciones neurológicas, n (%)	17 (8,6)	1 (16,7)	3 (27,7)	0,110
Complicaciones sistémicas, n (%)	6 (3)	0	0	0,766
<b>Evolución</b>				
ERm>2 a los 3 meses, n (%)	26 (13,2)	0	4 (36,4)	<b>0,059</b>
ERm>2 al año*, n (%)	24 (12,5)	0	2 (27,3)	0,250
ERm≤1 a los 3 meses, n (%)	142 (72,1)	4 (66,7)	7 (63,6)	0,804
ERm≤1 al año*, n (%)	14,9 (77,6)	5 (100)	7 (63,6)	0,265
Recurrencia del IC, n (%)				

FA, fibrilación auricular; FASCE, fibrilación auricular sin cardiopatía estructural; FACE, fibrilación auricular con cardiopatía estructural; DE, Desviación estándar; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; ERm, escala de Rankin modificada; IC, infarto cerebral \* El seguimiento al año fue sobre 208 pacientes.

A continuación se representa la distribución de ERm>2 a los 3 meses en los 3 grupos (Figura 10).

## Resultados

**Figura 10. Distribución de evolución desfavorable a los 3 meses en pacientes con FACE, FASCE y no FA**



FA, fibrilación auricular; FASCE, fibrilación auricular sin cardiopatía estructural; FACE, fibrilación auricular con cardiopatía estructural; ERm, escala de Rankin modificada. Los pacientes con fibrilación auricular asociada a cardiopatía estructural mostraron una tendencia a mayor frecuencia de evolución desfavorable a los 3 meses ( $P=0,059$ ). No hubo ningún paciente con FASCE que presentara una evolución desfavorable a los 3 meses.

### 2.1.2 Disección de arterias cervicales

La DAC fue la causa más frecuente de IC de etiología inhabitual en la muestra del estudio. Veintitrés (10,7%) de los 214 pacientes, presentaron una DAC. Dieciocho (8,4%) mostraron una disección de arteria carótida interna (ACI): 14 de la ACI izquierda, 3 de la ACI derecha y 1 de ambas ACI. Por otro lado, 5 pacientes (2,3%) fueron diagnosticados de disección de arteria vertebral, 4 del lado izquierdo y 1 del lado derecho. No existieron diferencias entre los datos demográficos, comorbilidades, FRV y tratamientos previos entre los pacientes con o sin DAC (Tabla 15).



Tabla 15. Datos demográficos, factores de riesgo vascular y comorbilidades de los pacientes con DAC

Variable	No DAC (n=191)	DAC (n=23)	P
<b>Datos demográficos y situación basal</b>			
Edad, media (DE), años	41,72 (7,2)	38,78 (9,2)	0,129
Sexo masculino, n (%)	114 (59,7)	13 (56,3)	0,770
ERm>0, n (%)	18 (9,4)	1 (4,3)	0,701
<b>Factores de riesgo vascular y comorbilidades</b>			
HTA, n (%)	63 (33)	5 (21,7)	0,274
Diabetes mellitus, n (%)	17 (8,9)	2 (8,7)	>0,99
Dislipemia, n (%)	42 (22)	4 (17,4)	0,790
Obesidad, n (%)	24 (12,6)	1 (4,3)	0,488
IC previo, n (%)	25 (13,1)	3 (13)	>0,99
AIT previo, n (%)	9 (4,7)	2 (8,7)	0,335
Hemorragia cerebral previa, n (%)	2 (1)	0	>0,99
Cardiopatía isquémica, n (%)	13 (6,8)	0	0,369
Cardiopatía estructural	22 (11,5)	0	0,140
Prótesis valvular, n (%)	5 (2,6)	0	>0,99
Arteriopatía periférica, n (%)	5 (2,6)	0	>0,99
Migraña, n (%)	33 (17,3)	3 (13)	0,773
Estados de hipercoagulabilidad, n (%)	17 (9)	2 (8,7)	>0,99
Neoplasia activa, n (%)	4 (2,1)	0	>0,99
Tabaquismo, n (%)	78 (40,8)	8 (34,8)	0,576
Enolismo, n (%)	28 (14,7)	6 (26,1)	0,221
Consumo de drogas, n (%)	14 (7,3)	1 (4,3)	>0,99
<b>Tratamientos previos</b>			
Anticonceptivos hormonales*, n (%)	10 (8,1)	2 (12,5)	0,629
Estatinas, n (%)	29 (15,2)	4 (17,4)	0,762
Anticoagulación oral, n (%)	13 (6,8)	0	0,369
Antiagregación plaquetaria, n (%)	26 (13,6)	4 (17,4)	0,540

\* Sólo en mujeres; DAC, disección de arterias cervicales; DE, Desviación estándar; HTA, Hipertensión arterial; IC, infarto cerebral; AIT, ataque isquémico transitorio.

La DAC se asoció a mayor gravedad al ingreso, a mayor volumen de IC, a mayor estancia media y a mayor frecuencia de complicaciones neurológicas durante el ingreso (Tabla 16). No hubo diferencias significativas en el tratamiento revascularizador en fase aguda ni tampoco en la recuperación funcional a los 3 meses entre los pacientes con y sin DAC.

La distribución de la escala NIHSS al ingreso se representa en la Figura 11.

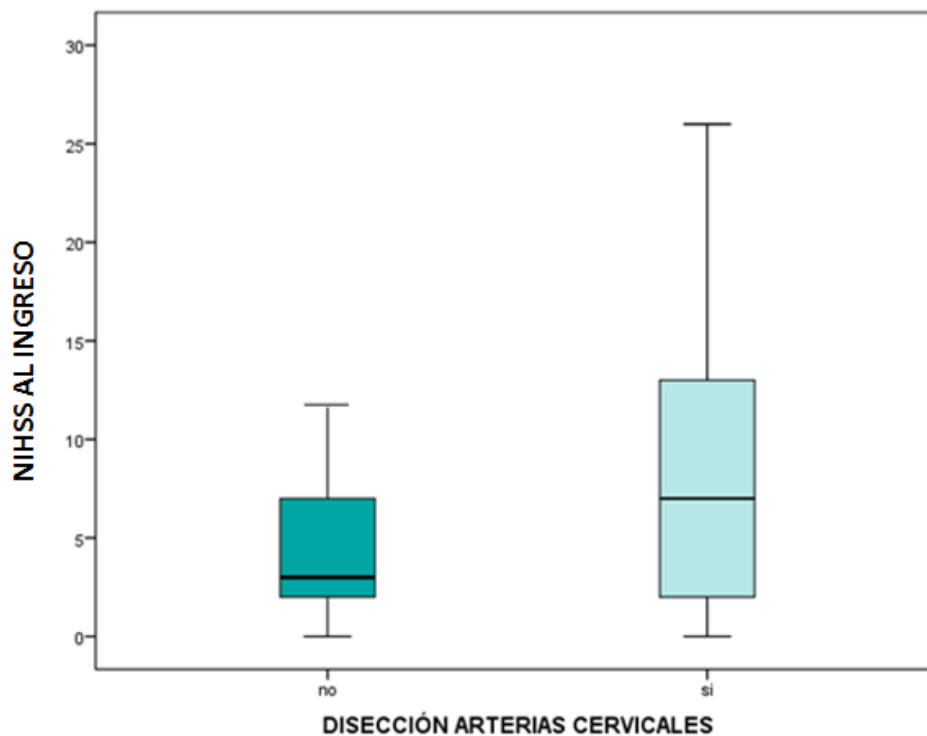
# Resultados

**Tabla 16. Gravedad al ingreso, tratamiento agudo, neuroimagen, complicaciones hospitalarias y evolución de los pacientes con disección arterial**

Variable	No DAC (n=191)	DAC (n=23)	P
<b>Gravedad al ingreso</b>			
NIHSS, media(DE)	5,62 (5,9)	9,22 (7,8)	<b>0,008</b>
<b>Tratamiento en fase aguda</b>			
Trombolisis intravenosa, n (%)	61 (31,9)	4 (17,4)	0,152
Tratamiento endovascular, n (%)	9 (4,7)	3 (13)	0,125
<b>Neuroimagen</b>			
Volumen de IC, media (DE), cm <sup>3</sup>	23,9 (58,4)	37,6 (54,6)	<b>0,041</b>
Territorio vascular anterior/posterior (%)	(81,7)/(18,3)	(73,9)/(26,1)	0,401
<b>Estancia hospitalaria, mortalidad y complicaciones</b>			
Estancia hospitalaria, media (DE), días	8,6 (6,9)	16,5 (24,9)	<b>0,001</b>
Mortalidad durante ingreso, n (%)	0	0	-
Complicaciones neurológicas, n (%)	15 (7,9)	6 (26,1)	<b>0,015</b>
Complicaciones sistémicas, n (%)	5 (2,6)	1 (4,3)	0,499
<b>Evolución</b>			
ERm>2 a los 3 meses, n (%)	25 (13,1)	5 (21,7)	0,335
ERm>2 al año*, n (%)	23 (12,3)	4 (19)	0,489
ERm≤1 a los 3 meses, n (%)	139 (72,8)	14 (60,9)	0,232
ERm≤1 año*, n (%)	146 (78,1)	15 (71,4)	0,582
Recurrencia del IC, n (%)	11 (5,8)	0	0,612

DAC, disección de arterias cervicales; ERm, Escala de Rankin modificada; DE, Desviación estándar; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; IC, infarto cerebral; \* El seguimiento al año fue sobre 208 pacientes.

**Figura 11. Distribución de la puntuación en la escala NIHSS al ingreso entre pacientes con y sin disección de arterias cervicales**



## 2.1.3 Síndrome antifosfolípido en pacientes jóvenes con IC

El SAF fue la segunda causa más frecuente de IC de etiología inhabitual, tras la DAC, y por ello consideramos que requiere un análisis individual dentro del estudio. El SAF fue considerado causa de IC en 8 (3,7%) pacientes.

Los pacientes con SAF mostraron una mayor frecuencia de antecedentes de migraña (diagnosticada previa al SAF) que los pacientes sin SAF. Sin embargo, no se encontraron diferencias en los FRV, comorbilidades y tratamientos previos (Tabla 17).

**Tabla 17. Datos demográficos , FRV y comorbilidades de los pacientes con SAF**

Variable	No SAF (n=206)	SAF (n=8)	P
<b>Datos demográficos y situación basal</b>			
Edad, media (DE), años	41,5 (7,4)	39 (8)	0,356
Sexo masculino, n (%)	125 (60,7)	2 (25)	0,065
ERm >0 previa, n (%)	19 (9,2)	0	>0,99
<b>Factores de riesgo vascular y comorbilidades</b>			
HTA, n (%)	66 (32)	2 (25)	>0,99
Diabetes mellitus, n (%)	18 (8,7)	1 (12,5)	>0,99
Dislipemia, n (%)	45 (21,8)	1 (12,5)	>0,99
Obesidad, n (%)	25 (12,1)	0	0,600
IC previo, n (%)	27 (13,1)	1 (12,5)	>0,99
AIT previo, n (%)	11 (5,3)	0	>0,99
Hemorragia cerebral previa, n (%)	2 (1)	0	>0,99
Cardiopatía isquémica, n (%)	13 (6,3)	0	>0,99
Cardiopatía estructural, n (%)	22 (10,7)	0	>0,99
Prótesis valvular, n (%)	5 (2,4)	0	>0,99
Arteriopatía periférica, n (%)	5 (2,4)	0	>0,99
Migraña, n (%)	30 (14,6)	6 (75)	<b>&lt;0,001</b>
Neoplasia activa, n (%)	4 (1,9)	0	>0,99
Tabaquismo, n (%)	84 (40,8)	2 (25)	0,480
Enolismo, n (%)	34 (16,5)	0	0,361
Consumo de drogas, n (%)	15 (7,3)	0	>0,99
<b>Tratamientos previos</b>			
Anticonceptivos hormonales*, n (%)	11 (8,3)	1 (14,3)	0,474
Estatinas, n (%)	33 (16)	0	0,612
Anticoagulación oral, n (%)	13 (6,3)	0	>0,99
Antiagregación plaquetaria, n (%)	28 (13,6)	2 (25)	0,312

\*Sólo en las mujeres. SAF, Síndrome antifosfolípido; ERm, Escala de Rankin modificada; DE, Desviación estándar; HTA, Hipertensión arterial; IC, infarto cerebral; AIT, ataque isquémico transitorio.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la gravedad al ingreso, al tratamiento revascularizador en fase aguda, complicaciones hospitalarias ni en la evolución a los 3 meses y al año en ambos grupos (Tabla 18).

# Resultados

**Tabla 18. Gravedad al ingreso, tratamiento agudo, neuroimagen, complicaciones hospitalarias y evolución de los pacientes con SAF**

Variable	No SAF (n=206)	SAF (n=8)	P
<b>Gravedad al ingreso</b>			
NIHSS, media(DE)	6 (6)	5,7 (7,8)	0,906
<b>Tratamiento en fase aguda</b>			
Trombolisis intravenosa, n (%)	61 (29,6)	4 (50)	0,249
Tratamiento endovascular, n (%)	11 (5,3)	1 (12,5)	0,375
<b>Neuroimagen</b>			
Volumen de IC, media (DE), cm <sup>3</sup>	25,8 (59)	14,1 (25,2)	0,260
Territorio vascular anterior/posterior (%)	(81,1)/(18,9)	(75)/(25)	0,651
<b>Estancia hospitalaria, mortalidad y complicaciones</b>			
Estancia hospitalaria, media (DE), días	9,6 (10,8)	5,9 (3,7)	0,332
Mortalidad durante ingreso, n (%)	0	0	-
Complicaciones neurológicas, n (%)	20 (9,7)	1 (12,5)	0,569
Complicaciones sistémicas, n (%)	5 (2,4)	1 (12,5)	0,207
<b>Evolución</b>			
ERm>2 a los 3 meses, n (%)	30 (14,6)	0	0,604
ERm>2 al año*, n (%)	27 (13,5)	0	0,600
ERm≤1 a los 3 meses, n (%)	147 (71,4)	6 (75)	>0,99
ERm≤1 año*, n (%)	154 (77)	7 (87,5)	0,686
Recurrencia del IC, n (%)	10 (4,9)	1 (12,5)	0,349

SAF, Síndrome antifosfolípido; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; ERm, Escala de Rankin modificada; DE, Desviación estándar; IC, infarto cerebral; \* El seguimiento al año fue sobre 208 pacientes.

## 2.1.4 Foramen oval permeable

En treinta y nueve pacientes (18,2%) se detectó la presencia de un FOP. Veintiuno de ellos fueron clasificados como IC de etiología indeterminada (18 FOP aislado y 3 asociados a la mutación G20210A de la protrombina). El FOP se asoció al resto de etiologías del siguiente modo: En 6 pacientes a IC cardioembólico, en 6 a IC de etiología inusual, en 5 a IC lacunares y en 1 paciente a IC aterotrombótico. El FOP se asoció a la presencia de un ASA en 4 de los 39 pacientes representando una frecuencia de ASA de aproximadamente el 10%.

En la Tabla 19 se comparan los datos demográficos, FRV, comorbilidades y tratamientos previos del grupo de pacientes con IC criptogénico asociado a FOP y el resto de pacientes. Se observó una menor frecuencia de HTA en los pacientes con FOP (9,5% vs 34,2%;  $P=0,021$ ). Por otro lado, los pacientes con FOP e ictus criptogénico mostraron una mayor frecuencia de coagulopatías asociadas (23,8% vs 7,3%;  $P=0,027$ ) y de toma de anticonceptivos hormonales (30,8% vs. 6,3%,  $P=0,015$ ) (Tabla 19).

**Tabla 19. Datos demográficos , FRV y comorbilidades de los pacientes con FOP**

Variable	No FOP (n=193)	FOP (n=21)	P
<b>Datos demográficos y situación basal</b>			
Edad, media (DE), años	41,6 (7,3)	39,4 (8,7)	0,279
Sexo masculino, n (%)	117 (60,6)	10 (47,6)	0,249
ERm > 0 previa, n (%)	19 (9,8)	0	0,228
<b>Factores de riesgo vascular y comorbilidades</b>			
HTA, n (%)	66 (34,2)	2 (9,5)	<b>0,021</b>
Diabetes mellitus, n (%)	18 (9,3)	1 (4,8)	0,701
Dislipemia, n (%)	44 (22,8)	2 (9,5)	0,261
Obesidad, n (%)	22 (11,4)	3 (14,3)	0,719
IC previo, n (%)	27 (14)	1 (4,9)	0,323
AIT previo, n (%)	11 (5,7)	0	0,606
Hemorragia cerebral previa, n (%)	2 (1)	0	>0,99
Cardiopatía isquémica, n (%)	12 (6,2)	1 (4,8)	>0,99
Cardiopatía estructural, n (%)	22 (11,4)	0	0,139
Prótesis valvular, n (%)	5 (2,6)	0	>0,99
Arteriopatía periférica, n (%)	5 (2,6)	0	>0,99
Migraña, n (%)	30 (15,5)	6 (28,6)	0,133
Estados de hipercoagulabilidad, n (%)	14 (7,3)	5 (23,8)	<b>0,027</b>
Neoplasia activa, n (%)	4 (2,1)	0	>0,99
Tabaquismo, n (%)	76 (39,4)	10 (47,6)	0,464
Enolismo, n (%)	32 (16,6)	2 (9,5)	0,540
Consumo de drogas, n (%)	13 (6,7)	2 (9,5)	0,647
<b>Tratamientos previos</b>			
Anticonceptivos hormonales*, n (%)	8 (6,3)	4 (30,8)	<b>0,015</b>
Estatinas, n (%)	31 (16,1)	2 (9,5)	0,749
Anticoagulación oral, n (%)	13 (6,7)	0	0,622
Antiagregación plaquetaria, n (%)	29 (15)	1 (4,8)	0,322

\*Sólo en las mujeres. FOP, Foramen oval permeable; DE, Desviación estándar; HTA, Hipertensión arterial; IC, infarto cerebral; AIT, ataque isquémico transitorio.

No se encontraron diferencias en la gravedad al ingreso, en el tratamiento en fase aguda, en el tamaño de IC, territorio afectado, complicaciones hospitalarias, ni en la evolución a los 3 meses y al año en los 2 grupos (Tabla 20).

## Resultados

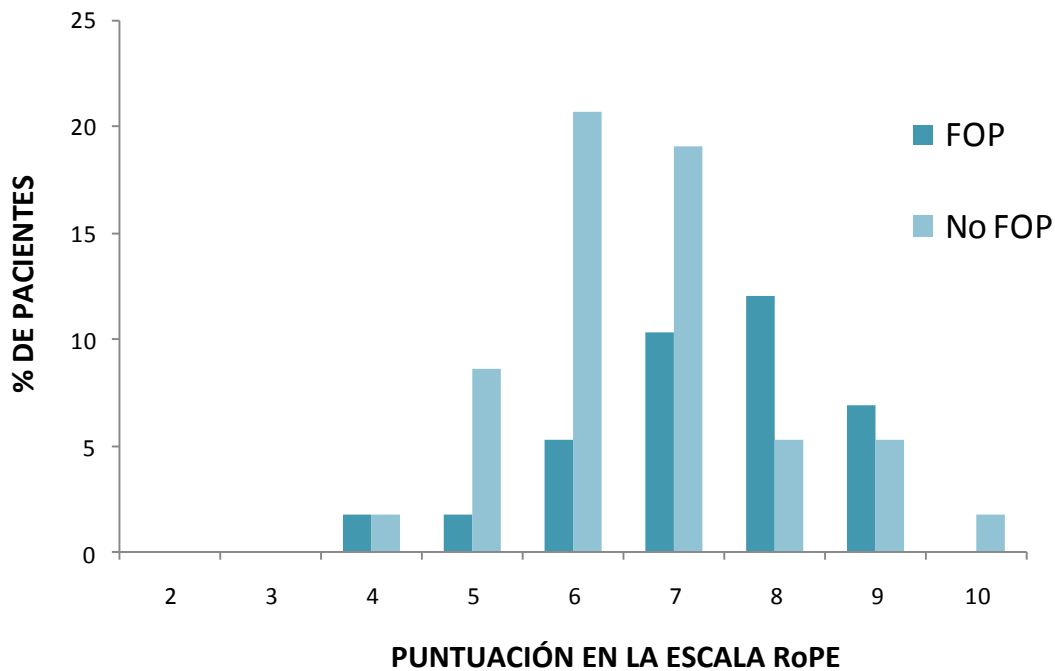
**Tabla 20. Gravedad al ingreso, tratamiento agudo, neuroimagen, complicaciones hospitalarias y evolución de los pacientes con FOP**

Variable	No FOP (n=193)	FOP (n=21)	P
<b>Gravedad al ingreso</b>			
NIHSS, media(DE)	6,1 (6,2)	5,1 (6)	0,482
<b>Tratamiento en fase aguda</b>			
Trombolisis intravenosa, n (%)	59 (30,6)	6 (28,6)	>0,99
Tratamiento endovascular, n (%)	12 (6,2)	0	0,613
<b>Neuroimagen</b>			
Volumen de IC, media (DE), cm <sup>3</sup>	24,1 (56,4)	37,4 (72,2)	0,419
Territorio vascular anterior/posterior (%)	(81,9)/(18,1)	(71,4)/(28,6)	0,250
<b>Estancia hospitalaria, mortalidad y complicaciones</b>			
Estancia media, media (DE), días	9,49 (10,8)	9,29 (9,6)	0,927
Mortalidad durante ingreso, n (%)	0	0	-
Complicaciones neurológicas, n (%)	20 (10,4)	1 (4,8)	0,701
Complicaciones sistémicas, n (%)	5 (2,6)	1 (4,8)	0,466
<b>Evolución</b>			
ERm>2 a los 3 meses, n (%)	27 (14)	3 (14,3)	>0,99
ERm>2 al año*, n (%)	24 (12,8)	3 (14,3)	0,741
ERm≤1 a los 3 meses, n (%)	137 (71)	16 (76,2)	0,800
ERm≤1 año*, n (%)	145 (77,5)	16 (76,2)	>0,99
Recurrencia de IC, n (%)			

FOP, Foramen oval permeable; DE, Desviación estándar; IC, infarto cerebral; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; ERm, Escala de Rankin modificada; \* El seguimiento al año fue sobre 208 pacientes.

A continuación, se analizó el posible papel del FOP en el mecanismo patogénico del IC, basado en la escala ROPE<sup>131</sup> (Anexo III). Para la realización de este análisis se incluyeron todos los pacientes con IC clasificados como indeterminados y que presentaban un FOP. En la Figura 12 se muestra la distribución de las puntuaciones en la escala RoPE entre los pacientes con y sin FOP.

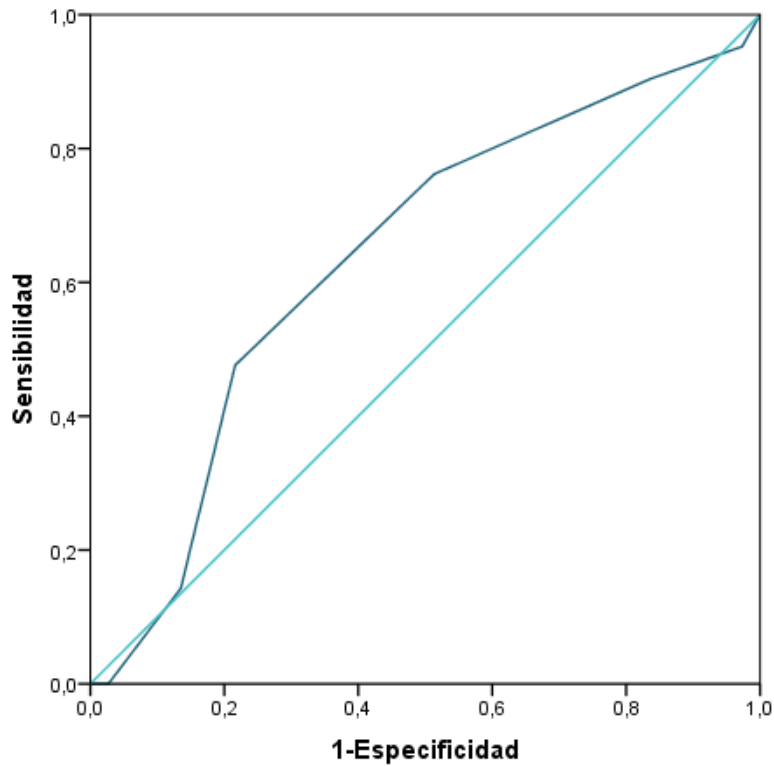
**Figura 12. Distribución de la puntuación en la escala RoPE entre los pacientes con y sin FOP**



A continuación, mostramos la curva COR que nos permitió identificar el punto con más sensibilidad y especificidad para diagnóstico de FOP (Figura 13) y, además, añadimos una gráfica en la que se representa mejor el punto de corte identificado mediante el índice de Youden (Sensibilidad+especificidad-1) (Figura 14). Este punto de corte tuvo una sensibilidad del 69,4% y una especificidad del 65%.

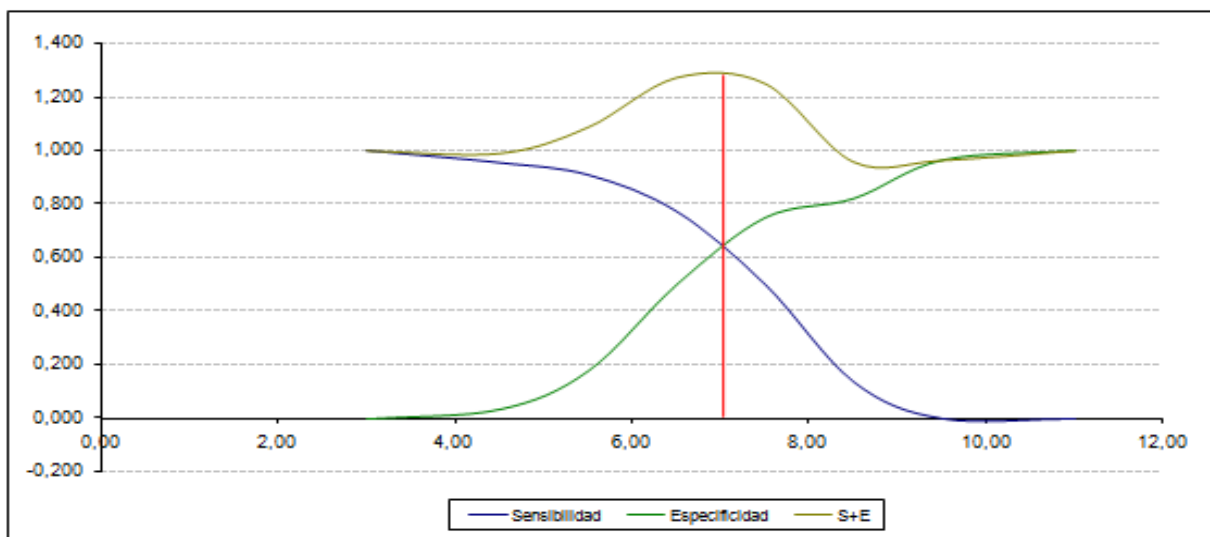
# Resultados

**Figura 13. Curva COR que relaciona la puntuación en la Escala RoPE y la presencia de un foramen oval permeable.**



Área bajo la curva 0,704 (0,562-0,846),  $P=0,013$

**Figura 14. Curva que representa el punto de mayor Índice de Youden (punto más sensible y específico de la escala RoPE) para diagnóstico de foramen oval permeable**



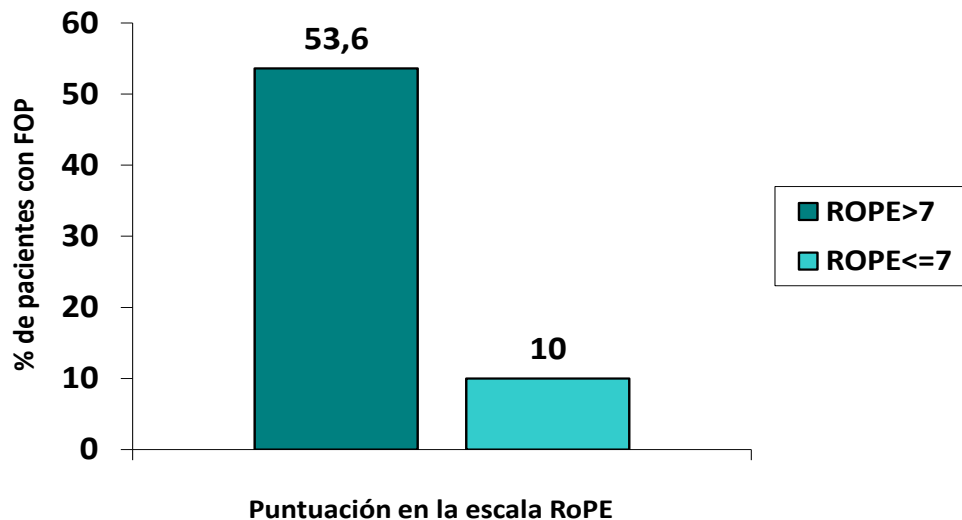
La línea roja representa la intersección entre la sensibilidad y la especificidad determinando el mayor valor para el índice de Youden y por tanto, el punto de corte más sensible y específico, que coincide con el valor 7 en la escala de RoPE.



## Resultados

El punto de la escala RoPE con mayor sensibilidad para la detección de un FOP fue 7. A partir de este dato clasificamos al grupo de pacientes con ictus criptogénico y FOP en dos grupos:  $RoPE \leq 7$  y  $>7$  (Figura 15).

**Figura 15. Frecuencia de FOP según la puntuación en la escala RoPE**



RoPE, Risk of Paradoxical Embolism Study.  $P=0,003$  para las diferencias entre grupos. Los pacientes con  $RoPE > 7$  presentaron una mayor frecuencia de FOP ( $P=0,002$ ).

La puntuación mayor a 7 en la escala RoPE se relacionó significativamente con una mayor frecuencia de FOP: un 10% de los pacientes con puntuación  $ROPE \leq 7$  asociaron FOP frente a un 53,6% de los pacientes con  $ROPE > 7$  ( $P=0,002$ ).

Por último, analizamos la fracción atribuible de IC a la presencia de FOP. En la Tabla 21 se muestra la fracción atribuible para cada uno de los grupos comentados previamente, según la puntuación RoPE (0-3, 4-5, 6, 7 y 8-10), observándose una mayor asociación del FOP con la causalidad del IC en las puntuaciones más altas. En los pacientes con una puntuación en la escala  $ROPE \leq 7$  la fracción atribuible era de 0 (intervalo de confianza: 0-7,5). Por el contrario, los pacientes con una puntuación en la escala  $ROPE > 7$  mostraron una fracción atribuible al FOP como causa del IC del 71,1% (intervalo de confianza: 35-87,3), lo que sugiere que en los pacientes con

## Resultados

ROPE>7, el 71,1% de los FOP podrían estar implicados en el mecanismo patogénico del IC, frente a un 28,9% en los que sería un hallazgo incidental (Tabla 21).

Tabla 21 Análisis de fracción atribuible de IC a la presencia de FOP en subgrupo de IC indeterminado			
PUNTUACIÓN RoPE	NÚMERO DE CASOS	PREVALENCIA DE FOP	FRACCIÓN ATRIBUIBLE % (IC)
0-3	0	-	-
4,5	8	12,5 (0,31-52,6)	0 (0-69)
6	11	0 (0-28,5)	0 (0-16)
7	11	18,1 (2,2-51,8)	0 (0-68)
8-10	28	53,6 (33,9-72,5)	71,1 (35-87,3)
RoPE≤7	30	10 (2,1-26,5)	0 (0-7,5)
RoPE>7	28	53,6 (33,9-72,5)	71,1 (35-87,3)

IC, infarto cerebral; FOP, foramen oval permeable; RoPE: Risk of paradoxical embolism.

### 2.1.5 Estados de hipercoagulabilidad mayores y menores en pacientes jóvenes con IC

En total 30 (14%) pacientes presentaron alguna trombofilia:

- a) 8 pacientes con SAF como única causa del ictus que ya han sido estudiados previamente en el apartado 2.1.3.
- b) Tres pacientes con SAF asociado a otras causas mayores de IC: dos de origen cardioembólico y una DAC.

## Resultados

c) Cinco pacientes con síndrome mielodisplásico: cuatro pacientes que presentaron una trombocitemia esencial, dos de las cuales tenían la mutación del gen JAK-2. Otro paciente que fue diagnosticado de policitemia vera y, además, de DAC.

d) Catorce (6,5%) pacientes con trombofilias congénitas:

i. Siete pacientes (3,3%) presentaron la mutación G20210A del gen de la protrombina, de las cuáles:

- Una se observó de manera aislada.
- En tres pacientes se encontraban asociadas a FOP.
- Dos se diagnosticaron en un paciente que cumplía criterios de IC lacunar, uno de los cuáles se asociaba a FOP.
- Uno asociado a aquinesia cardíaca.
- Uno presentaba además consumo de simpatico-miméticos.

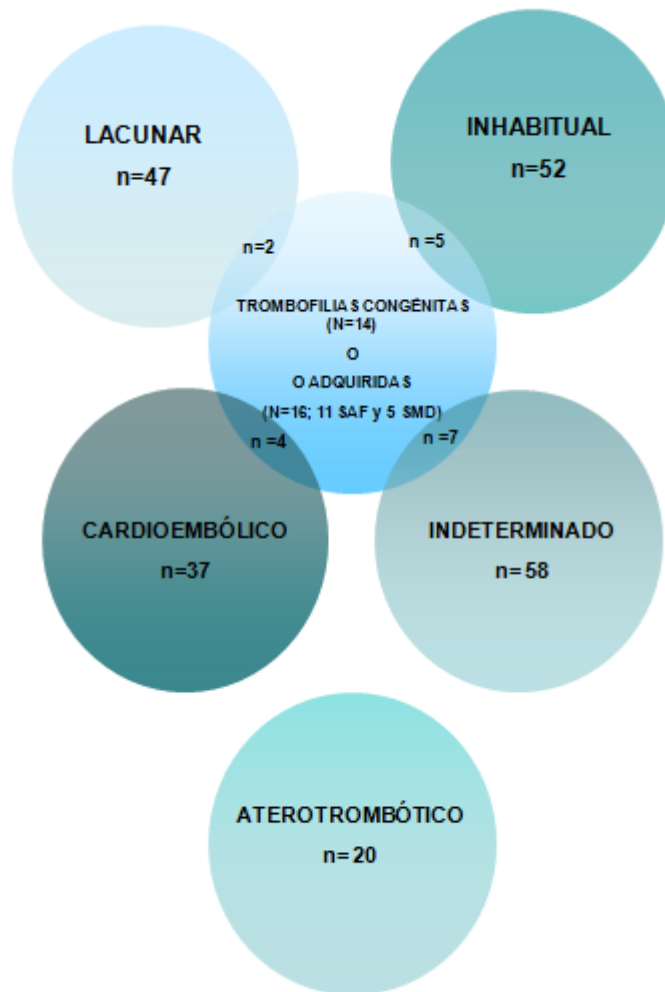
ii. Seis (2,8%) pacientes presentaban una mutación G1691A del gen del factor V de Leiden, uno de ellos asociado a estenosis mitral y otro a DAC.

iii. Una paciente con déficit de proteína S e IC durante el puerperio.

En la Figura 16 se ilustran las diferentes etiologías de IC según la clasificación del GEECV de la SEN y el solapamiento de algunas de las causas con las trombofilias. De los 11 SAF existentes, tres de ellos se asociaron a otras causas de IC. Además, el resto de trombofilias congénitas y adquiridas mostraron un gran solapamiento con otras causas de IC como las cardiopatías embolígenas y la DAC.

# Resultados

**Figura 16. Asociación entre trombofilias y las etiologías de ictus.**



Las trombofilias congénitas del círculo central fueron 7 mutaciones G20210A de la protrombina (dos asociadas a IC lacunares, una asociada a un IC cardioembólico y otra a un IC inhabitual); 6 G1691A del gen del factor V de Leiden (una asociada a IC cardioembólico y otra a IC de origen inhabitual); 1 déficit de proteína C asociada a un IC de etiología inhabitual. Las adquiridas del círculo eran 11 casos de SAF (8 aislados considerados como IC de origen inhabitual, dos asociados a IC cardioembólicos y otro asociado a otra etiología inhabitual, una policitemia vera asociada a otra etiología inhabitual y cuatro pacientes con trombocitemia esencial aislada. SAF; síndrome antifosfolípido; SMD: síndrome mielodisplásico.

### 3. OBJETIVO 2. INFLUENCIA DEL SUBTIPO ETIOLÓGICO DE ICTUS SOBRE LA GRAVEDAD AL INGRESO

#### 3.1 Análisis univariante de factores asociados a la gravedad al ingreso

En la Tabla 22 se representa el análisis univariante de los factores asociados a la gravedad al ingreso del IC. La presencia de una cardiopatía estructural y los ictus de territorio anterior se asociaron a mayor gravedad al ingreso medida con la escala NIHSS, mientras que por el contrario, la dislipemia se asoció a menor gravedad. Además, se observó una tendencia a que la FA se asociaba a IC más graves. En lo que respecta al subtipo etiológico, los IC aterotrombóticos y cardioembólicos fueron los más graves (Tabla 22).

Tabla 22. Factores asociados a la distribución de la escala NIHSS al ingreso			
Factores analizados		NIHSS, media (DE)	P
Datos demográficos y situación basal			
Edad ≥ 45 años	Sí	6,4 (6,3)	0,419
	No	5,7 (6,1)	
Sexo masculino	Sí	6,4 (6,4)	0,299
	No	5,4 (5,9)	
ERm > 0 previa	Sí	6,6 (7,3)	0,647
	No	5,9 (6,1)	
Factores de riesgo vascular, comorbilidades y tratamientos previos			
Hipertensión arterial	Sí	5,4 (5,9)	0,367
	No	6,2 (6,3)	
Diabetes mellitus	Sí	6,2 (6,1)	0,911
	No	6 (6,2)	
Dislipemia	Sí	4,5 (5)	<b>0,032</b>
	No	6,4 (6,4)	
Obesidad	Sí	4,8 (5)	0,321
	No	6,2 (6,3)	
IC previo	Sí	5,4 (5,6)	0,578
	No	6,1 (6,3)	
AIT previo	Sí	5,5 (6,3)	0,802
	No	6 (6,2)	
Hemorragia cerebral previa	Sí	2 (0)	0,362
	No	6 (6,2)	
Cardiopatía isquémica	Sí	4,9 (5,6)	0,519
	No	6 (6,3)	
Cardiopatía estructural	Sí	8,3 (6,9)	<b>0,071</b>
	No	5,7 (6,1)	
FA previa	Sí	8,6 (6,8)	<b>0,140</b>
	No	5,8 (6,2)	
FA previa o de novo	Sí	8,5 (6,2)	<b>0,081</b>
	No	5,8 (6,2)	

# Resultados

**Tabla 22. Factores asociados a la distribución de la escala NIHSS al ingreso (continuación)**

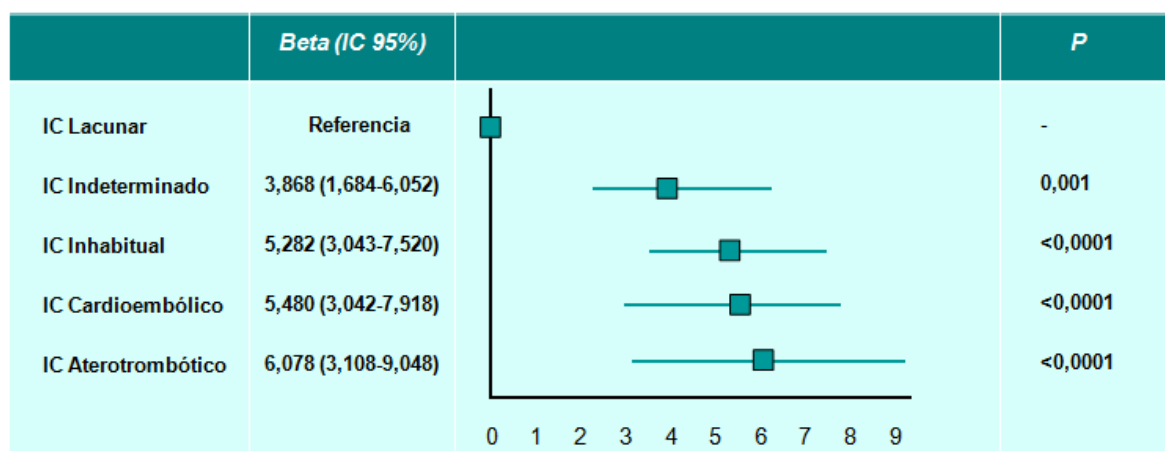
Factores analizados		NIHSS, media (DE)	P
Prótesis valvular	Sí	6 (8)	0,999
	No	6 (6,2)	
Neoplasia activa	Sí	9,2 (8,9)	0,294
	No	5,9 (6,1)	
Migraña	Sí	5,7 (6,6)	0,722
	No	6 (6,2)	
Anticonceptivos hormonales	Sí	4,9 (5,5)	0,527
	No	6 (6,1)	
Estatinas	Sí	5,6 (6,9)	0,668
	No	6 (6,1)	
Antiagregantes	Sí	5,3 (5,5)	0,485
	No	6,1 (6,3)	
Anticoagulantes	Sí	6,7 (7,2)	0,682
	No	6 (6,2)	
ARA II	Sí	6,3 (5,9)	0,833
	No	5,9 (6,2)	
IECAS	Sí	5,4 (6,2)	0,611
	No	6,1 (6,2)	
Tabaquismo	Sí	5,3 (5,6)	0,157
	No	6,5 (6,6)	
Enolismo	Sí	7 (7)	0,296
	No	5,8 (6)	
Consumo de drogas	Sí	4,6 (2,5)	0,366
	No	6,1 (6,4)	
Glucemia al ingreso >155 mg/dl	Sí	5,4 (5,6)	0,691
	No	6 (6,3)	
<b>Neuroimagen</b>			
Territorio vascular anterior	Sí	6,5 (6,3)	<b>0,010</b>
	No	3,8 (5,7)	
<b>Etiología del ictus</b>			
Aterotrombótico		8,4 (7,7)	<b>&lt;0,0001</b>
Cardioembólico		7,9 (6,5)	
Lacunar		2,4 (1,8)	
Inhabitual		7,1 (7)	
Indeterminado		5,9 (5,9)	

NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; DE, Desviación estándar; FA, fibrilación auricular; ARA, antagonistas del receptor de la angiotensina; IECAS, inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; ERm, Escala de Rankin modificada

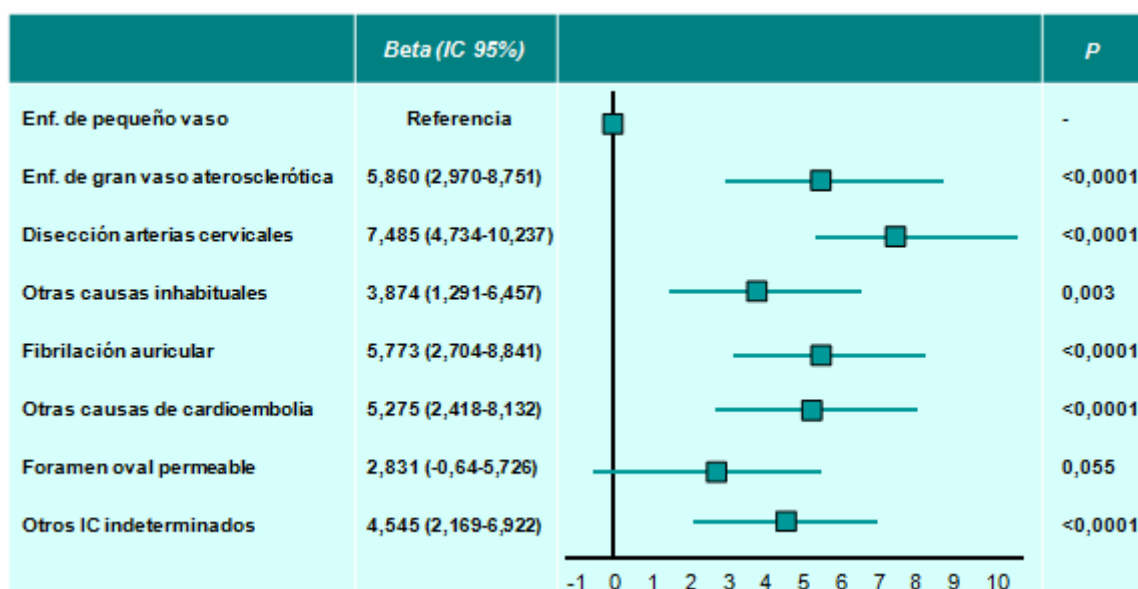
## 3.2 Análisis multivariante de la asociación entre la etiología del ictus y la gravedad al ingreso

En la Figura 17 se representa el análisis multivariante de la asociación entre la gravedad al ingreso y el subtipo etiológico de IC (A, según criterios diagnósticos del GEECV-SEN; B según las diferentes etiologías concretas analizadas). En el análisis, el IC lacunar fue utilizado como referencia.

**Figura 17. Análisis multivariante de la gravedad al ingreso (NIHSS). A) según subtipo etiológico de infarto cerebral (clasificación GEECV-SEN) y B) según etiologías concretas.**



**Figura 17 A** Modelo lineal general. Ajustado por sexo, edad, dislipemia, tabaquismo, territorio vascular anterior, cardiopatía estructural y fibrilación auricular. Variables incluidas en el modelo (beta; IC 95%): sexo femenino (-1,510; -3,110-0,090), dislipemia (-2,290; -4,202- -0,379), tabaquismo (-1,393; -2,073- 0,186), territorio anterior (3,092; 1,104-5,079) y subtipo etiológico de infarto cerebral (mostrado en la gráfica). Beta (IC 95%) de la intersección: 1,324 (-1,298-3,947). Predicción global del modelo 89%.



**Figura 17 B** Modelo lineal general. Ajustado por sexo, edad, dislipemia, tabaquismo, territorio vascular anterior, cardiopatía estructural y fibrilación auricular. Variables incluidas en el modelo (beta; IC 95%): sexo femenino (-1,357; 2,935-0,221), dislipemia (-2,583; -4,462- -0,704), tabaquismo (-1,343; -2,917- 0,230), territorio anterior (2,844; 0,912-4,777) y subtipo etiológico de infarto cerebral (mostrado en la gráfica). Beta (IC 95%) de la intersección: 3,166 (-2,409-8,741). Predicción global del modelo 89%.

## Resultados

Cómo se muestra en la Figura 17A, cuando se utiliza la clasificación del GEECV-SEN, los IC más graves fueron los aterotrombóticos, seguidos por los cardioembólicos y los de etiología inusual. Sin embargo, al realizar el análisis según las etiologías concretas de IC, los más graves fueron los secundarios a DAC, seguidos por la enfermedad de gran vaso aterosclerótica y la FA (Figura 17B).



### **4. OBJETIVO 3: IMPACTO DE LA ETIOLOGÍA DEL INFARTO CEREBRAL SOBRE LA EVOLUCIÓN A LOS 3 MESES Y AL AÑO**

En todos los pacientes se completó el seguimiento a los 3 meses del IC. Tras 1 año, se perdió el seguimiento de 6 pacientes debido a cambio de Comunidad Autónoma o de país, quedando una muestra de 208 (97,2%).

#### **4.1 Impacto de la etiología del IC sobre la evolución funcional a los 3 meses**

##### **4.1.1 Análisis univariante de los factores asociados a evolución desfavorable y recuperación excelente a los 3 meses**

De los 214 pacientes incluidos, tan sólo 30 (14%) tuvieron una evolución desfavorable a los 3 meses del IC, mientras que 153 (71,5%) mostraron una recuperación excelente ( $ER_m \leq 1$ ).

En el análisis univariante los factores asociados a una mayor frecuencia de evolución desfavorable a los 3 meses del IC fueron la situación basal previa ( $ER_m > 0$  previa), la presencia de una cardiopatía estructural, una neoplasia activa en el momento del IC, la gravedad al ingreso, el volumen de IC y las complicaciones hospitalarias, tanto las neurológicas como sistémicas. Además, se observó una tendencia a mayor frecuencia de  $ER_m > 2$  en los pacientes que recibieron TIV y TEV. Por el contrario, los pacientes con diagnóstico de migraña tuvieron con mayor frecuencia una evolución favorable ( $ER_m \leq 2$ ) (Tabla 23).

# Resultados

**Tabla 23. Factores asociados a evolución desfavorable a los 3 meses. Análisis univariante**

Variable	ERm≤2 (n =184)	ERm>2 (n = 30)	P
<b>Datos demográficos y situación basal</b>			
Edad, media (DE), años	41,1 (7,5)	43,2 (7,3)	0,149
Sexo masculino, n (%)	108 (58,7)	19 (63,3)	0,632
ERm >0 previa, n (%)	11 (6)	8 (26,7)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Factores de riesgo vascular y comorbilidades</b>			
HTA, n (%)	57 (31)	11 (36,7)	0,537
Diabetes mellitus, n (%)	15 (8,2)	4 (13,3)	0,316
Dislipemia, n (%)	41 (22,3)	5 (16,7)	0,487
Obesidad, n (%)	22 (12)	3 (10)	>0,99
IC previo, n (%)	24 (13)	4 (13,3)	>0,99
AIT previo, n (%)	10 (5,4)	1 (3,3)	>0,99
Hemorragia cerebral previa, n (%)	1 (0,5)	1 (3,3)	0,261
Cardiopatía isquémica, n (%)	10 (5,4)	3 (10)	0,4
Cardiopatía estructural, n (%)	15 (8,2)	7 (23,3)	<b>0,020</b>
Fibrilación auricular, n (%)	13 (7,1)	4 (13,3)	0,269
Prótesis valvular, n (%)	4 (2,9)	1 (3,3)	0,534
Neoplasia activa, n (%)	2 (1,1)	2 (6,7)	<b>0,095</b>
Migraña, n (%)	35 (19)	1 (3,3)	<b>0,033</b>
Anticonceptivos hormonales*, n (%)	11 (9,2)	1 (4,8)	0,693
Estatinas, n (%)	28 (15,2)	5 (16,7)	0,789
Antiagregación, n (%)	25 (13,6)	5 (16,7)	0,582
Anticoagulación, n (%)	10 (5,4)	3 (10)	0,4
ARA II, n (%)	13 (7,1)	2 (6,7)	>0,99
IECAS, n (%)	25 (13,6)	4 (13,3)	>0,99
Tabaquismo, n (%)	78 (42,4)	8 (26,7)	0,103
Enolismo, n (%)	28 (15,2)	6 (20)	0,589
Consumo de drogas, n (%)	15 (8,2)	0	0,137

\*Sólo en las mujeres; DE, Desviación estándar; HTA, Hipertensión arterial; IC, infarto cerebral; AIT, ataque isquémico transitorio; ERm, Escala de Rankin modificada; ARA II, antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECAS, inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina.

**Tabla 23. Factores asociados a evolución desfavorable a los 3 meses. Análisis univariante (Continuación)**

Variable	ERm $\leq$ 2 (n = 184)	ERm $>$ 2 (n = 30)	P
<b>Gravedad al ingreso</b>			
NIHSS, media (DE)	4,7 (5)	14 (6,7)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Neuroimagen</b>			
Volumen del IC, media (DE), cm <sup>3</sup>	19 (52)	64,4 (76,5)	<b>&lt;0,0001</b>
Territorio vascular anterior/posterior, (%)	81/19	80/20	0,9
<b>Tratamiento en fase aguda</b>			
Trombolisis intravenosa, n (%)	52 (28,3)	13 (43,3)	0,096
Tratamiento endovascular, n (%)	8 (4,3)	4 (13,3)	0,070
Glucemia, media (DE), mg/dl	110,2 (38,5)	118,2 (49,2)	0,312
<b>Complicaciones hospitalarias</b>			
Neurológicas, n (%)	12 (6,5)	9 (30)	<b>0,001</b>
Sistémicas, n (%)	2 (1,1)	6 (20)	<b>&lt;0,0001</b>

NIHSS, *National Institute of Health Stroke Scale*; DE, Desviación estándar; ERm, Escala de Rankin modificada; IC, infarto cerebral

Los factores asociados con una menor frecuencia de recuperación excelente (ERm $\leq$ 1) a los 3 meses del IC fueron: el sexo masculino, la mayor edad, la situación basal previa (ERm $>$ 0), la mayor gravedad al ingreso, el mayor volumen de IC y el tratamiento endovascular. Además, se observó una tendencia a menor frecuencia de ERm $\leq$ 1, en los pacientes con hábito tabáquico y enólico (Tabla 24).

# Resultados

**Tabla 24. Factores asociados a recuperación excelente a los 3 meses. Análisis univariante**

Variable	ERm>1 (n = 61)	ERm≤1 (n = 153)	P
<b>Datos demográficos y situación basal</b>			
Edad, media (DE), años	43,5 (6,6)	40,5 (7,6)	<b>0,009</b>
Sexo masculino, n (%)	43 (70,5)	84 (54,9)	<b>0,036</b>
ERm >0 previa, n (%)	11 (18)	8 (5,2)	<b>0,003</b>
<b>Factores de riesgo vascular, comorbilidades y tratamientos previos</b>			
HTA, n (%)	23 (37,7)	45 (29,4)	0,239
Diabetes mellitus, n (%)	4 (6,6)	15 (9,8)	0,451
Dislipemia, n (%)	16 (26,2)	30 (19,6)	0,287
Obesidad, n (%)	7 (11,5)	18 (11,8)	0,953
IC previo, n (%)	9 (14,8)	19 (12,4)	0,647
AIT previo, n (%)	5 (8,2)	6 (3,9)	0,301
Hemorragia cerebral previa, n (%)	1 (1,6)	1 (0,7)	0,490
Cardiopatía isquémica, n (%)	5 (8,2)	8 (5,2)	0,526
Cardiopatía estructural, n (%)	8 (13,1)	14 (9,2)	0,389
Fibrilación auricular previa o de novo, n (%)	6 (9,8)	11 (7,2)	0,577
Fibrilación auricular previa, n (%)	5 (8,2)	7 (4,6)	0,329
Prótesis valvular, n (%)	1 (1,6)	4 (2,6)	0,99
Neoplasia activa, n (%)	2 (3,3)	2 (1,3)	0,321
Migraña, n (%)	7 (11,5)	29 (19)	0,187
Anticonceptivos hormonales*, n (%)	3 (7,7)	9 (8,9)	>0,99
Estatinas, n (%)	13 (21,3)	20 (13,1)	0,132
Antiagregación plaquetaria, n (%)	11 (18)	19 (12,4)	0,286
Anticoagulación oral, n (%)	4 (6,6)	9 (5,9)	>0,99
ARA II, n (%)	4 (6,6)	11 (7,2)	>0,99
IECAS, n (%)	11 (18)	18 (11,8)	0,227
Tabaquismo, n (%)	26 (42,6)	60 (39,2)	0,646
Enolismo, n (%)	14 (23)	20 (13,1)	<b>0,074</b>
Consumo de drogas, n (%)	1 (1,6)	14 (9,2)	<b>0,072</b>
Glucemia al ingreso, media (DE), mg/dl	111,07 (37,4)	111,37 (41,3)	0,961

\*Sólo en las mujeres; DE, Desviación estándar; HTA, Hipertensión arterial; IC, infarto cerebral; AIT, ataque isquémico transitorio; ERm, escala de Rankin modificada; ARA II, antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECAS, inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina

**Tabla 24. Factores asociados a recuperación excelente a los 3 meses. Análisis univariante (Continuación)**

Variable	ERm>1 (n = 61)	ERm≤1 (n = 153)	P
<b>Gravedad al ingreso</b>			
NIHSS, media (DE)	4,1 (4,4)	10,8 (7,5)	<0,001
<b>Neuroimagen</b>			
Volumen del IC, media (DE), cm <sup>3</sup>	51,8 (64)	14,9 (52,1)	<0,001
Territorio vascular anterior/posterior, (%)	78,7/21,3	81,7/18,3	0,613
<b>Tratamiento en fase aguda</b>			
Trombolisis intravenosa, n (%)	22 (36,1)	43 (28,1)	0,253
Tratamiento endovascular, n (%)	8 (13,1)	4 (2,6)	0,005
<b>Complicaciones hospitalarias</b>			
Neurológicas, n (%)	14 (23)	7 (4,6)	<0,001
Sistémicas, n (%)	7 (11,5)	1 (0,7)	0,001

NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; DE, desviación estándar; ERm, Escala de Rankin modificada; IC, infarto cerebral

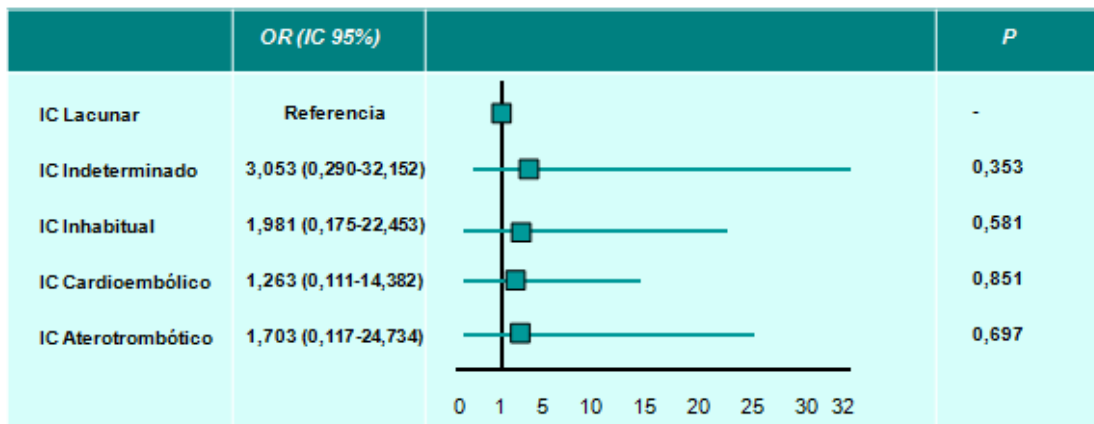
#### 4.1.2 Análisis multivariante de la asociación entre la etiología de IC y la evolución funcional a los 3 meses

Al analizar la asociación entre la etiología del IC y la evolución desfavorable (ERm>2) a los 3 meses, ningún subtipo etiológico se asoció con una peor evolución, siendo los factores que se asociaron a una mayor probabilidad de evolución desfavorable la situación basal previa, la gravedad al ingreso y las complicaciones sistémicas, mientras que el diagnóstico de migraña se asoció a una menor probabilidad de recuperación desfavorable (Figura 18 A).

Respecto al análisis multivariante incluyendo las etiologías concretas de IC, los factores que significativamente se asociaron a una mayor probabilidad de evolución desfavorable a los 3 meses (ERm>2) fueron los mencionados anteriormente, excepto las complicaciones sistémicas durante el ingreso hospitalario. De nuevo, el antecedente de migraña también actuó como factor protector, reduciendo la probabilidad de una ERm>2 a los 3 meses (Figura 18 B).

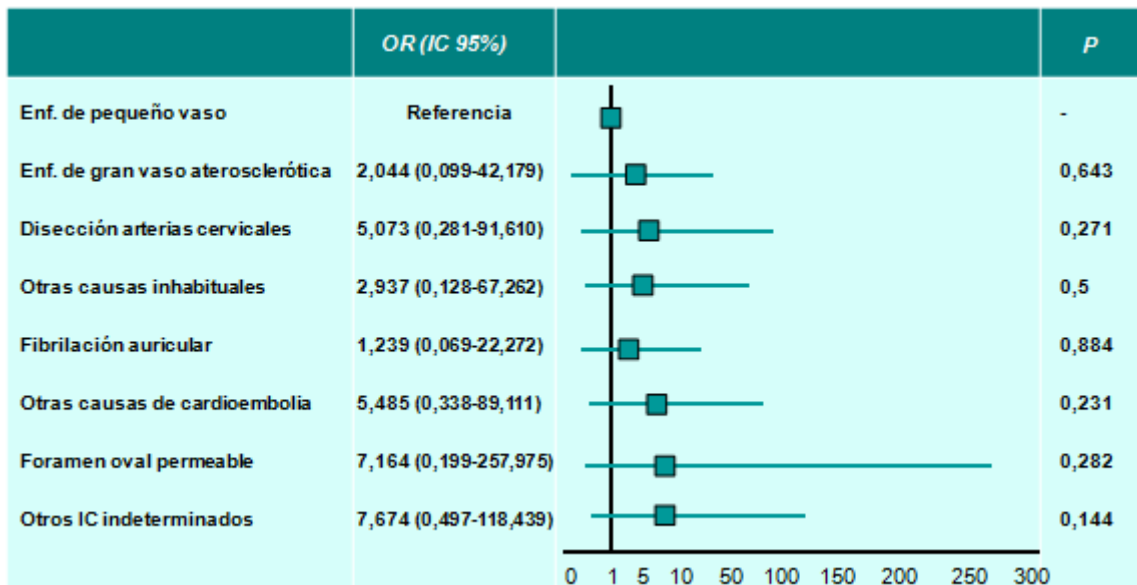
# Resultados

**Figura 18. Análisis multivariante de la evolución desfavorable a los 3 meses. A) según clasificación GEECV-SEN y B) según etiologías concretas.**



**Figura 18 A.** Modelo de regresión logística por pasos hacia atrás. Ajustado por sexo, edad, ERm>0 previa, cardiopatía estructural, neoplasia activa, migraña, tabaquismo, NIHSS al ingreso, volumen del infarto cerebral, subtipo etiológico de IC según la clasificación GEECV-SEN, trombolisis IV, tratamiento endovascular, complicaciones neurológicas y complicaciones sistémicas.

Variables incluidas en el modelo (OR; IC 95%): ERm>0 previa (15,647; 3,071-79,733), migraña (0,042; 0,003-0,546), NIHSS al ingreso (1,271; 1,154-1,400), complicaciones sistémicas (14,479; 0,944-221,955) y subtipo de IC según la clasificación GEECV-SEN. Predicción global del modelo 85%.



**Figura 18 B.** Modelo de regresión logística por pasos hacia atrás. Ajustado por sexo, edad, ERm>0 previa, neoplasia activa, migraña, tabaquismo, NIHSS al ingreso, volumen del infarto cerebral (IC), trombolisis IV, tratamiento endovascular, complicaciones neurológicas y complicaciones sistémicas.

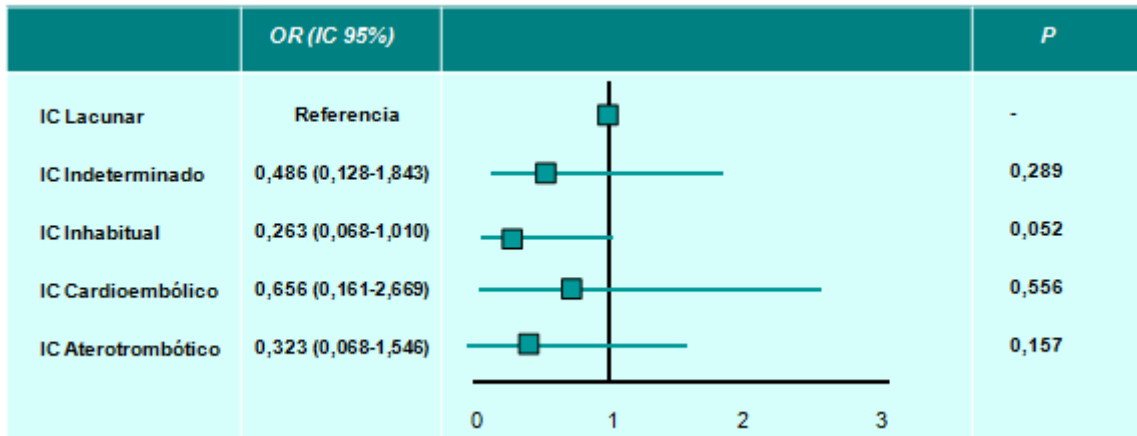
Variables incluidas en el modelo (OR; IC 95%): Edad (1,083; 0,981-1,197), Sexo masculino (1,359; 0,368-5,028), ERm>0 previa (21,951; 3,931-122,581), migraña (0,055; 0,004-0,709), tabaquismo (0,265; 0,064-1,096), neoplasia activa (28,737; 0,745-1108), NIHSS al ingreso (1,263; 1,137-1,402), trombolisis intravenosa (0,565; 0,146-2,179) y etiologías concretas de IC. Predicción global del modelo 86,4%

## Resultados

El análisis multivariante de la asociación entre una recuperación excelente y la etiología de IC se representa en la Figura 19. Cuando se consideraron los subtipos etiológicos según la clasificación del GEECV-SEN se observó una fuerte tendencia a que los IC de etiología inhabitual se asociasen a una menor probabilidad de recuperación excelente a los 3 meses del IC (Figura 19 A). Pero al analizar las etiologías concretas de IC, se objetivó que dentro de éste, eran las causas distintas a la DAC las que reducían la probabilidad de una  $ER_{m \leq 1}$  a los 3 meses del IC de forma significativa (Figura 19 B).

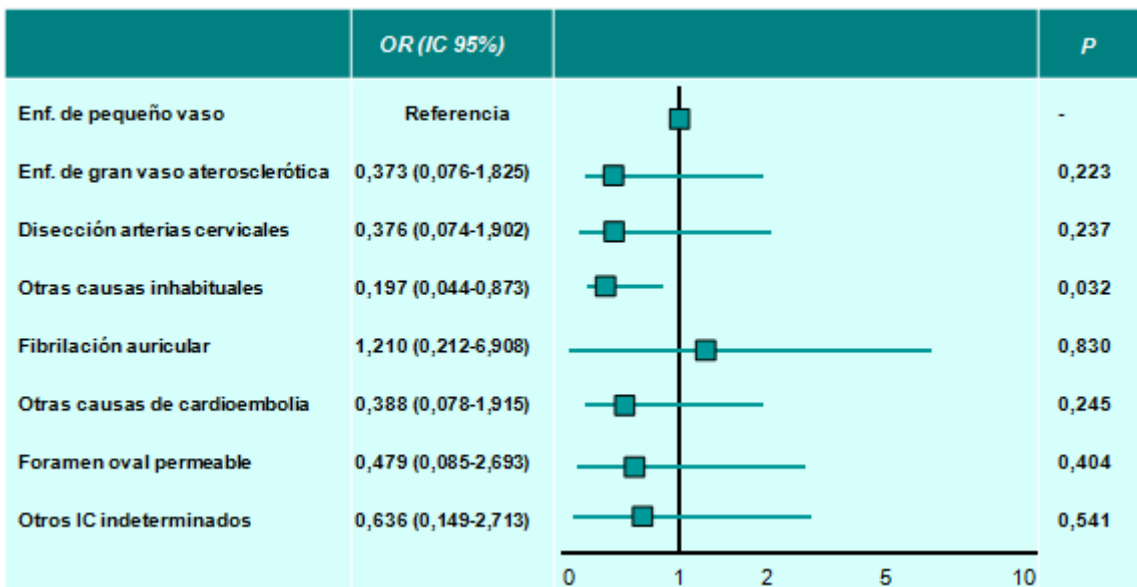
# Resultados

**Figura 19. Análisis multivariante de la recuperación excelente a los 3 meses. A) según clasificación GEECV-SEN y B) según etiologías concretas.**



**Figura 19 A.** Modelo de regresión logística por pasos hacia atrás. Ajustado por sexo, edad, ERm>0 previa, migraña, tratamiento previo con estatinas, enolismo, drogas, NIHSS al ingreso, volumen del infarto cerebral (IC) tratamiento endovascular, subtipo etiológico de IC según la clasificación GEECV-SEN, complicaciones neurológicas y complicaciones sistémicas.

Variables incluidas en el modelo (OR; IC 95%): Edad (0,921; 0,868-0,978), ERm>0 previa (0,151; 0,046-0,498), NIHSS al ingreso (0,858; 0,805-0,915), tamaño de IC (0,994; 0,988-1,000), Consumo de drogas (5,637; 0,916-49,013), migraña (1,799; 0,600-5,395) y subtipo de IC según la clasificación GEECV-SEN (mostrada en la figura). Predicción global del modelo 81,8%



**Figura 19 B.** Modelo de regresión logística por pasos hacia atrás. Ajustado por sexo, edad, ERm>0 previa, migraña, tratamiento previo con estatinas, enolismo, drogas, NIHSS al ingreso, volumen del infarto cerebral (IC) tratamiento intervencionista, subtipo etiológico de IC según la clasificación GEECV-SEN, complicaciones neurológicas y complicaciones sistémicas.

Variables incluidas en el modelo (OR; IC 95%): Sexo femenino (1,737; 0,756-3,990), Edad (0,920; 0,864-0,980), ERm>0 previa (0,149; 0,043-0,519), NIHSS al ingreso (0,852; 0,796-0,913), tamaño de IC (0,995; 0,989-1,001), Consumo de drogas (9,011; 0,894-90,876), enolismo (0,494; 0,170-1,436) y etiología concreta de IC (mostrada en la figura). Predicción global del modelo: 82,2%



### **4.2 Impacto de la etiología del IC sobre la evolución funcional al año**

Como hemos señalado previamente, seis pacientes no completaron el seguimiento al año, por lo que los análisis de la evolución al año del IC se realizaron en una muestra de 208 (97,2%) pacientes. En lo que respecta a los subtipos etiológicos, se completo el seguimiento en 57 (98%) pacientes con IC indeterminado, 50 (96%) con IC de etiología inusual, 47 (100%) con IC lacunar, 36 (97%) de etiología cardioembólica y 18 (90%) aterotrombóticos, sin observarse diferencias significativas en el seguimiento entre los distintos grupos.

#### **4.2.1 Análisis univariante de los factores asociados a evolución desfavorable y recuperación excelente al año**

En el análisis univariante, los factores asociados a una mayor frecuencia de evolución desfavorable ( $ERm > 2$ ) al año del IC fueron la situación basal previa ( $ERm > 0$ ), la presencia de cardiopatía estructural, el tratamiento previo al ingreso con antiagregantes plaquetarios, la gravedad al ingreso, el volumen de IC y las complicaciones hospitalarias tanto las neurológicas como las sistémicas. Además, se observó una tendencia a mayor frecuencia de  $ERm > 2$  al año en los pacientes con cardiopatía isquémica previa, con neoplasia activa, y que recibían tratamiento con estatinas en el momento del ictus. Por el contrario, ningún paciente con diagnóstico de migraña mostró una  $ERm > 2$  al año (Tabla 25).

# Resultados

**Tabla 25. Factores asociados a evolución desfavorable al año. Análisis univariante**

Variable	ERm≤2 (n = 181)	ERm>2 (n = 27)	P
<b>Datos demográficos y situación basal</b>			
Edad, media (DE), años	41,2 (7,4)	42,8 (7,7)	0,302
Sexo masculino, n (%)	103 (56,9)	20 (74,1)	0,090
ERm >0 previa, n (%)	10 (5,5)	8 (29,6)	<b>0,001</b>
<b>Factores de riesgo vascular, comorbilidades y tratamientos previos</b>			
HTA, n (%)	56 (30,9)	9 (33,3)	0,802
Diabetes mellitus, n (%)	16 (8,8)	2 (7,4)	0,805
Dislipemia, n (%)	36 (19,9)	7 (25,9)	0,470
Obesidad, n (%)	21 (11,6)	2 (7,4)	0,517
IC previo, n (%)	20 (11)	6 (22,2)	0,118
AIT previo, n (%)	10 (5,5)	1 (3,7)	>0,99
Hemorragia cerebral previa, n (%)	1 (0,6)	1 (3,7)	0,243
Cardiopatía isquémica, n (%)	9 (5)	4 (14,8)	<b>0,071</b>
Cardiopatía estructural, n (%)	16 (8,8)	6 (22,2)	<b>0,046</b>
Fibrilación auricular previa o de novo, n (%)	13 (7,2)	3 (11,1)	0,443
Fibrilación auricular previa, n (%)	9 (5)	3 (11,1)	0,192
Prótesis valvular, n (%)	4 (2,2)	1 (3,7)	0,505
Neoplasia activa, n (%)	2 (1,1)	2 (7,4)	<b>0,083</b>
Migraña, n (%)	35 (19,3)	0	<b>0,010</b>
Anticonceptivos hormonales*, n (%)	11 (9,3)	1 (5,3)	>0,99
Estatinas, n (%)	23 (12,7)	7 (25,9)	<b>0,080</b>
Antiagregación plaquetaria, n (%)	21 (11,6)	8 (29,6)	<b>0,031</b>
Anticoagulación oral, n (%)	10 (5,5)	3 (11,1)	0,384
ARA II, n (%)	13 (7,2)	2 (7,4)	>0,99
IECAS, n (%)	23 (12,7)	5 (18,5)	0,376
Tabaquismo, n (%)	77 (42,5)	8 (29,6)	0,203
Enolismo, n (%)	29 (16)	4 (14,8)	>0,99
Consumo de drogas, n (%)	15 (8,3)	0	0,227
Glucemia al ingreso, media (DE), mg/dl	110,7 (38,8)	109,8 (41,7)	0,909

\*Sólo en las mujeres; DE, Desviación estándar; HTA, Hipertensión arterial; IC; infarto cerebral; AIT, ataque isquémico transitorio; ERm, Escala de Rankin modificada; ARA II, antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECAS, inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina.

Tabla 25. Factores asociados a evolución desfavorable al año. Análisis univariante (Continuación)

Variable	ERm $\leq$ 2 (n = 181)	ERm $>$ 2 (n = 27)	P
<b>Gravedad al ingreso</b>			
NIHSS, media (DE)	4,8 (5,3)	12,8 (7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Neuroimagen</b>			
Volumen del IC, media (DE), cm <sup>3</sup>	18,3 (51,2)	64 (74,4)	<b>0,005</b>
Territorio vascular anterior/posterior, (%)	80,7/19,3	81,5/18,5	>0,99
<b>Tratamiento en fase aguda</b>			
Trombolisis intravenosa, n (%)	52 (28,7)	11 (40,7)	0,205
Tratamiento endovascular, n (%)	10 (5,5)	2 (7,4)	0,658
<b>Complicaciones hospitalarias</b>			
Neurológicas, n (%)	12 (6,6)	7 (25,9)	<b>0,005</b>
Sistémicas, n (%)	4 (2,2)	4 (14,8)	<b>0,011</b>

NIHSS, *National Institute of Health Stroke Scale*; DE, Desviación estándar; ERm, Escala de Rankin modificada; IC, infarto cerebral.

Por otro lado, los factores asociados con una menor frecuencia de recuperación excelente (ERm $\leq$ 1) fueron la situación basal previa (ERm $>$ 0 previo), la gravedad al ingreso, el tamaño del IC y las complicaciones hospitalarias neurológicas y sistémicas. Además, se observó una tendencia a que el sexo masculino y el tratamiento previo con antiagregación plaquetaria y con IECAS también se asociaban a una menor frecuencia de ERm $\leq$ 1 al año del ictus (Tabla 26).

# Resultados

**Tabla 26. Factores asociados a recuperación excelente al año. Análisis univariante**

Variable	ERm>1 (n = 47)	ERm≤1 (n = 161)	P
<b>Datos demográficos y situación basal</b>			
Edad, media (DE), años	42,9 (7,6)	40,9 (7,4)	0,961
Sexo masculino, n (%)	33 (70,2)	90 (55,9)	<b>0,079</b>
ERm >0 previa, n (%)	9 (19,1)	9 (5,6)	<b>0,007</b>
<b>Factores de riesgo vascular, comorbilidades y tratamientos previos</b>			
HTA, n (%)	17 (36,2)	48 (29,8)	0,408
Diabetes mellitus, n (%)	3 (6,4)	15 (9,3)	0,769
Dislipemia, n (%)	11 (23,4)	32 (19,9)	0,599
Obesidad, n (%)	3 (6,4)	20 (12,4)	0,245
IC previo, n (%)	8 (17)	18 (11,2)	0,287
AIT previo, n (%)	4 (8,5)	7 (4,3)	0,273
Hemorragia cerebral previa, n (%)	1 (2,1)	1 (0,6)	0,402
Cardiopatía isquémica, n (%)	5 (10,6)	8 (5)	0,175
Cardiopatía estructural, n (%)	8 (17)	14 (8,7)	0,111
Fibrilación auricular previa o de novo, n (%)	4 (8,5)	12 (7,5)	0,762
Fibrilación auricular previa, n (%)	4 (8,5)	8 (5)	0,474
Prótesis valvular, n (%)	1 (2,1)	4 (2,5)	>0,99
Neoplasia activa, n (%)	2 (4,3)	2 (1,2)	0,221
Migraña, n (%)	5 (10,6)	30 (18,6)	0,197
Anticonceptivos hormonales*, n (%)	3 (9,4)	9 (8,6)	>0,99
Estatinas, n (%)	10 (21,3)	20 (12,4)	0,128
Antiagregación plaquetaria, n (%)	10 (21,3)	19 (11,8)	<b>0,099</b>
Anticoagulación oral, n (%)	4 (8,5)	9 (5,6)	0,496
ARA II, n (%)	3 (6,4)	12 (7,5)	>0,99
IECAS, n (%)	10 (21,3)	18 (11,2)	<b>0,074</b>
Tabaquismo, n (%)	20 (42,6)	65 (40,4)	0,789
Enolismo, n (%)	8 (17)	25 (15,5)	0,805
Consumo de drogas, n (%)	1 (2,1)	14 (8,7)	0,199
Glucemia al ingreso, media (DE), mg/dl	106,3 (32,9)	111,8 (40,6)	0,391

\*Sólo en las mujeres; ERm, Escala de Rankin modificada; DE, Desviación estándar; HTA, Hipertensión arterial; IC, infarto cerebral; AIT, ataque isquémico transitorio; ARA II, antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECAS, inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina

Tabla 26. Factores asociados a recuperación excelente al año. Análisis univariante (Continuación)

Variable	ERm>1 (n = 47)	ERm≤1 (n = 161)	P
<b>Gravedad al ingreso</b>			
NIHSS, media (DE)	10,4 (7,6)	4,5 (4,9)	<0,001
<b>Neuroimagen</b>			
Volumen del IC, media (DE), cm <sup>3</sup>	54 (64,8)	15,5 (51,1)	0,001
Territorio vascular anterior/posterior, (%)	80,9/19,1	80,7/19,3	0,987
<b>Tratamiento en fase aguda</b>			
Trombolisis intravenosa, n (%)	16 (34)	47 (29,2)	0,524
Tratamiento endovascular, n (%)	4 (8,5)	8 (5)	0,474
<b>Complicaciones hospitalarias</b>			
Neurológicas, n (%)	10 (21,3)	9 (5,6)	0,003
Sistémicas, n (%)	6 (12,8)	2 (1,2)	0,002

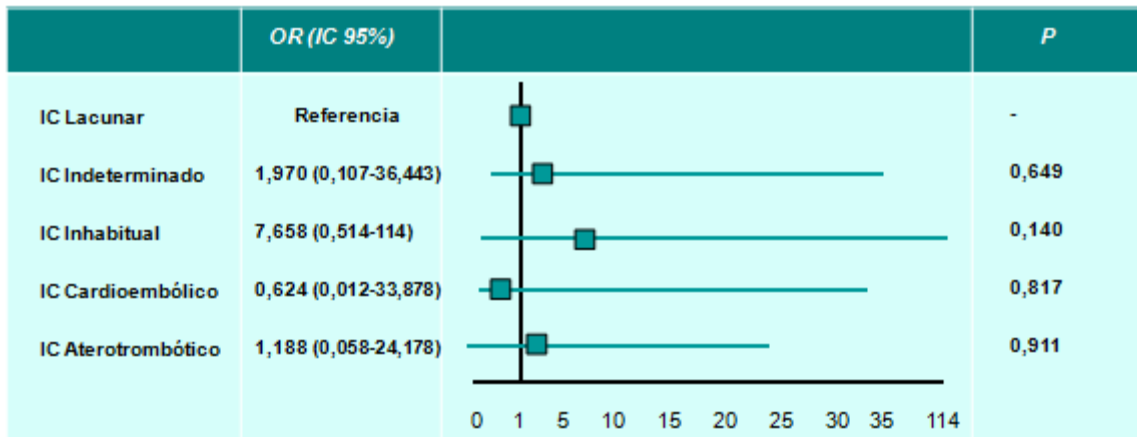
NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; DE, Desviación estándar; ERm, Escala de Rankin modificada; IC, infarto cerebral.

#### 4.2.2 Análisis multivariante de la asociación entre la etiología de IC y la evolución funcional al año

Al analizar la asociación entre la etiología del IC y la evolución desfavorable (ERm>2) al año, ningún subtipo etiológico se asoció con una peor evolución, siendo los factores asociados a una mayor probabilidad de evolución desfavorable al año la situación basal previa, la gravedad al ingreso, el tratamiento antiagregante previo y el volumen del IC (Figura 20 A). Respecto al análisis multivariante de las etiologías concretas de IC, los factores que significativamente se asociaron a una mayor probabilidad de evolución desfavorable al año fueron la ERm>0 previa y la gravedad al ingreso (Figura 20 B).

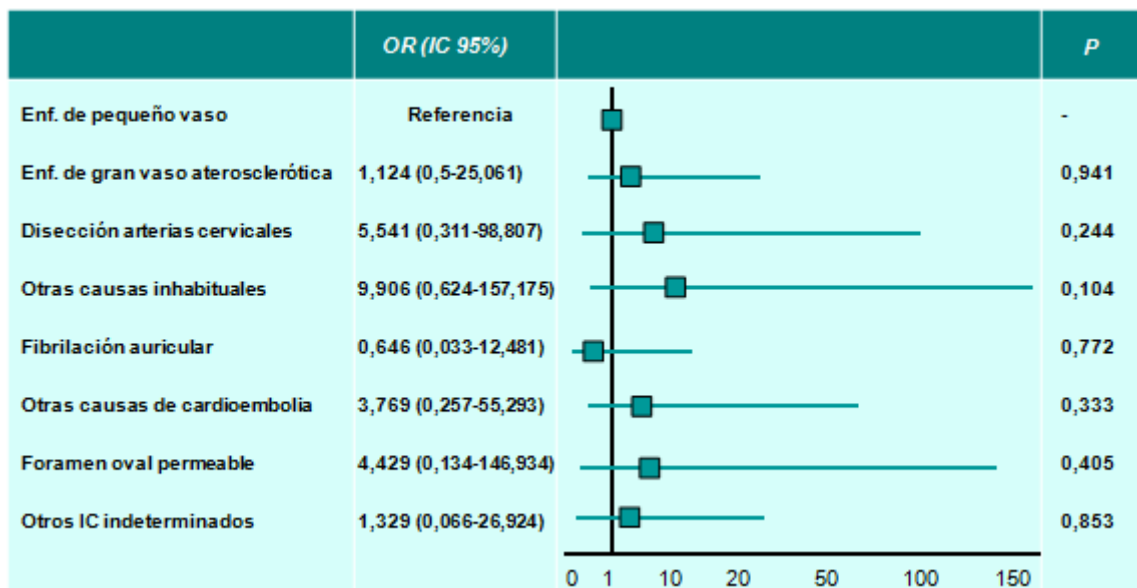
# Resultados

**Figura 20. Análisis multivariante de la evolución desfavorable al año. A) según clasificación GEECV-SEN y B) según etiologías concretas.**



**Figura 20 A.** Modelo de regresión logística por pasos hacia atrás. Ajustado por sexo, edad, ERm>0 previa, ictus previo, cardiopatía isquémica, cardiopatía estructural, fibrilación auricular previa, neoplasia activa, migraña, tratamiento previo con estatinas, antiagregación plaquetaria previa, NIHSS al ingreso, volumen del infarto cerebral (IC), subtipo etiológico de IC según la clasificación GEECV-SEN, complicaciones neurológicas y sistémicas.

Variables incluidas en el modelo (OR; IC 95%): ERm>0 previa (23,541; 3,794-146), antiagregación plaquetaria previa (5,222; 1,188-22,947), NIHSS al ingreso (1,232; 1,106-1,372), tamaño de IC (1,018; 1,003-1,032), FA previa (0,836; 0,069-10,131), Cardiopatía estructural (2,269; 0,096-53,681), Cardiopatía isquémica (3,893; 0,289-52,354) complicaciones neurológicas (0,216; 0,027-1,716) y subtipo de IC según la clasificación GEECV-SEN (mostrado en la gráfica). Predicción global del modelo: 90,4%.



**Figura 20 B.** Modelo de regresión logística por pasos hacia atrás. Ajustado por sexo, edad, ERm>0 previa, ictus previo, neoplasia activa, migraña, tratamiento previo con estatinas, antiagregación plaquetaria previa, NIHSS al ingreso, volumen del infarto cerebral (IC), complicaciones neurológicas y complicaciones sistémicas.

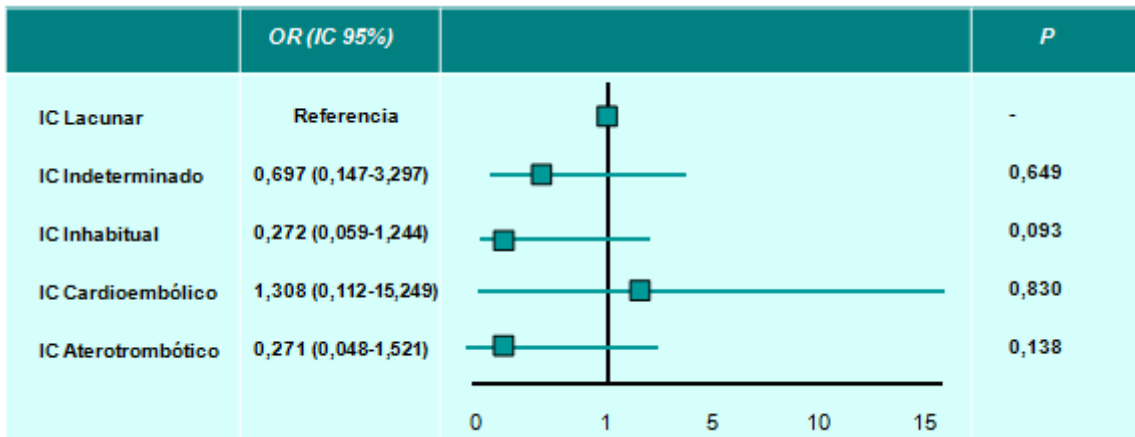
Variables incluidas en el modelo (OR; IC 95%): Sexo (0,541; 0,136-2,158), Edad (1,021; 0,930-1,121), ERm>0 previa (27,362; 4,483-167), antiagregación plaquetaria previa (4,382; 0,992-19,350), neoplasia activa (33,472; 0,285-3935), migraña (0;0), volumen del IC (1,009; 0,997-1,022), NIHSS al ingreso (1,209; 1,085-1,347), complicaciones neurológicas (0,216; 0,027-1,716) y etiología concreta de IC (mostrado en la gráfica). Predicción global del modelo: 92,3%.

## Resultados

El análisis multivariante de la asociación entre una recuperación excelente al año y la etiología de IC se representa en la Figura 21. En el análisis de los subtipos etiológicos según la clasificación del GEECV-SEN se observó una tendencia a que los IC de etiología inusual se asociaban a una menor probabilidad de recuperación excelente al año del IC (Figura 21 A). Al analizar las etiologías concretas de IC, se objetivó que los IC secundarios a enfermedad de gran vaso aterosclerótica reducían la probabilidad de una  $ER_{m \leq 1}$  al año del IC de forma significativa. Además, se observó una fuerte tendencia a que los IC de causa inusual distinta a la DAC también presentasen menor probabilidad de recuperación excelente al año (Figura 21 B).

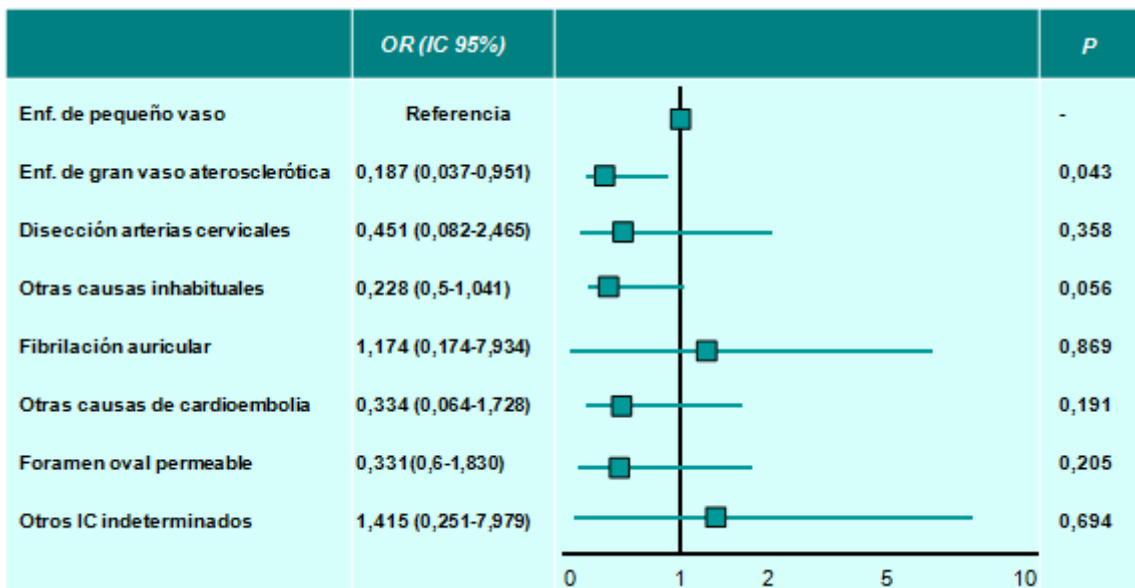
## Resultados

**Figura 21. Análisis multivariante de la recuperación excelente al año. A) según clasificación GEECV-SEN y B) según etiologías concretas.**



**Figura 21 A.** Modelo de regresión logística por pasos hacia atrás. Ajustado por sexo, edad, ERm>0 previa, cardiopatía isquémica, cardiopatía estructural, migraña, tratamiento previo con estatinas, antiagregación plaquetaria previa, tratamiento con IECAS previo, neoplasia activa, consumo de drogas, NIHSS al ingreso, volumen del IC, subtipo etiológico de IC según la clasificación GEECV-SEN, complicaciones neurológicas y sistémicas.

Variables incluidas en el modelo (OR; IC 95%): ERm>0 previa (0,174; 0,044-0,695), sexo femenino (1,618; 0,628-4,172), edad (0,986; 0,928-1,047) ERm>0 previa (0,174; 0,044-0,695), cardiopatía isquémica (0,418; 0,065-2,675), cardiopatía estructural (0,804; 0,085-7,6) migraña (1,947; 0,545-6,961), antiagregación plaquetaria previa (0,675; 0,198-2,298), tratamiento con IECAS previo (0,422; 0,139-1,278), neoplasia activa (0,210; 0,011-4,132), consumo de drogas (3,452; 0,388-20,702), NIHSS al ingreso (0,883; 0,823-0,949), volumen del infarto cerebral (0,993; 0,987-0,999), complicaciones neurológicas (1,794; 0,414-7,767) y sistémicas (0,187; 0,024-1,476) y subtipo de IC según la clasificación GEECV-SEN (mostrado en la gráfica). Predicción global del modelo: 86,4%.



**Figura 21 B.** Modelo de regresión logística por pasos hacia atrás. Ajustado por sexo, edad, ERm>0 previa, migraña, tratamiento previo con estatinas, antiagregación plaquetaria previa, tratamiento con IECAS previo, neoplasia activa, consumo de drogas, NIHSS al ingreso, volumen del infarto cerebral (IC), subtipo etiológico de IC según la clasificación GEECV-SEN, complicaciones neurológicas y complicaciones sistémicas. Variables incluidas en el modelo (OR; IC 95%): ERm>0 previa (0,147; 0,039-0,546), tratamiento con IECAS (0,360; 0,128-1,014) NIHSS al ingreso (0,862; 0,808-0,951) y etiologías concretas de IC (mostrado en la gráfica). Predicción global del modelo: 83,6%.



### 4.3. Mortalidad tras el IC

Ningún paciente falleció a los 3 meses del ictus. Sin embargo, al año de seguimiento habían fallecido 5 pacientes, representando una mortalidad del 2,4%. De los 5 pacientes fallecidos 3 presentaron un IC de etiología cardioembólica (2 con miocardiopatía y uno con valvulopatía con prótesis valvular) y los otros 2 por etiología inusual (DAC en un caso y cáncer de células claras de ovario en otro).

### 4.4. Recurrencia tras el IC

Tras un período de seguimiento medio de 16,9 meses (DE 10,5; rango 12-60 meses), 11 pacientes (5,1%) presentaron nuevos IC. Ninguna recidiva fue precoz, es decir, en los primeros 7 días tras el IC.

Cinco de los pacientes con IC lacunar recidivaron: 3 al año del primer lacunar; otro a los 16 meses y un último a los 4 años. Cuatro de los pacientes con IC de origen inusual presentaron recurrencias: un paciente con SAF recidivó a los 6 meses del primer episodio; un paciente con hemocromatosis tuvo dos nuevos IC, uno a los 10 días y el otro a los 2 años del primero; un paciente consumidor de cocaína recidivó al año y un paciente con vasculitis del sistema nervioso central (SNC) presentó una recurrencia a los 3 años. Un paciente con IC aterotrombótico y otro con IC criptogénico tuvieron un nuevo episodio de isquemia cerebral al año del primero (Tabla 27).

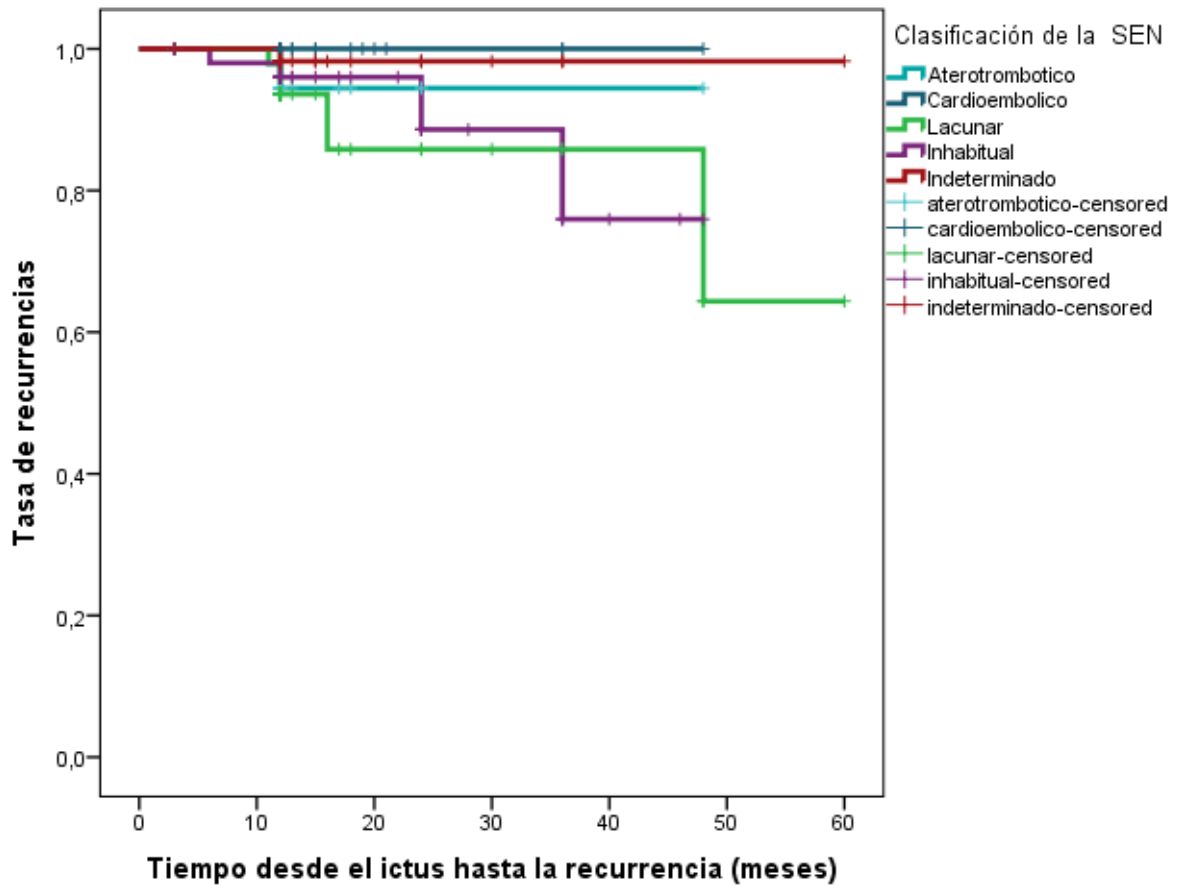
## Resultados

**Tabla 27. Pacientes con recurrencia de IC durante el período de seguimiento**

Subtipo etiológico	Tiempo transcurrido hasta nuevo IC
<b>IC LACUNARES (n=5)</b>	
3 pacientes	12 meses
1 paciente	16 meses
1 paciente	48 meses
<b>IC DE ORIGEN INHABITUAL (n=4)</b>	
1 paciente con SAF	6 meses
1 paciente con hemocromatosis	10 días y 24 meses (2 recurrencias)
1 paciente consumidor de cocaína	12 meses
1 paciente con vasculitis del SNC	36 meses
<b>IC DE ORIGEN ATEROTROMBÓTICO (n=1)</b>	12 meses
<b>IC CRIPTOGÉNICO (n=1)</b>	12 meses

Para evaluar la influencia del subtipo etiológico en el desarrollo de recurrencias se realizaron dos curvas de supervivencia de Kaplan-Meier (Figuras 22 y 23). Los IC lacunares recurrieron con mayor frecuencia a lo largo del tiempo, seguidos por los de etiología inhabitual, frente a los cardioembólicos que presentaron la menor frecuencia de recurrencias, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $P=0,465$ ) (Figura 22).

**Figura 22. Curva de Kaplan-Meier que muestra las recurrencias con el período de seguimiento en función del subtipo etiológico de IC.**

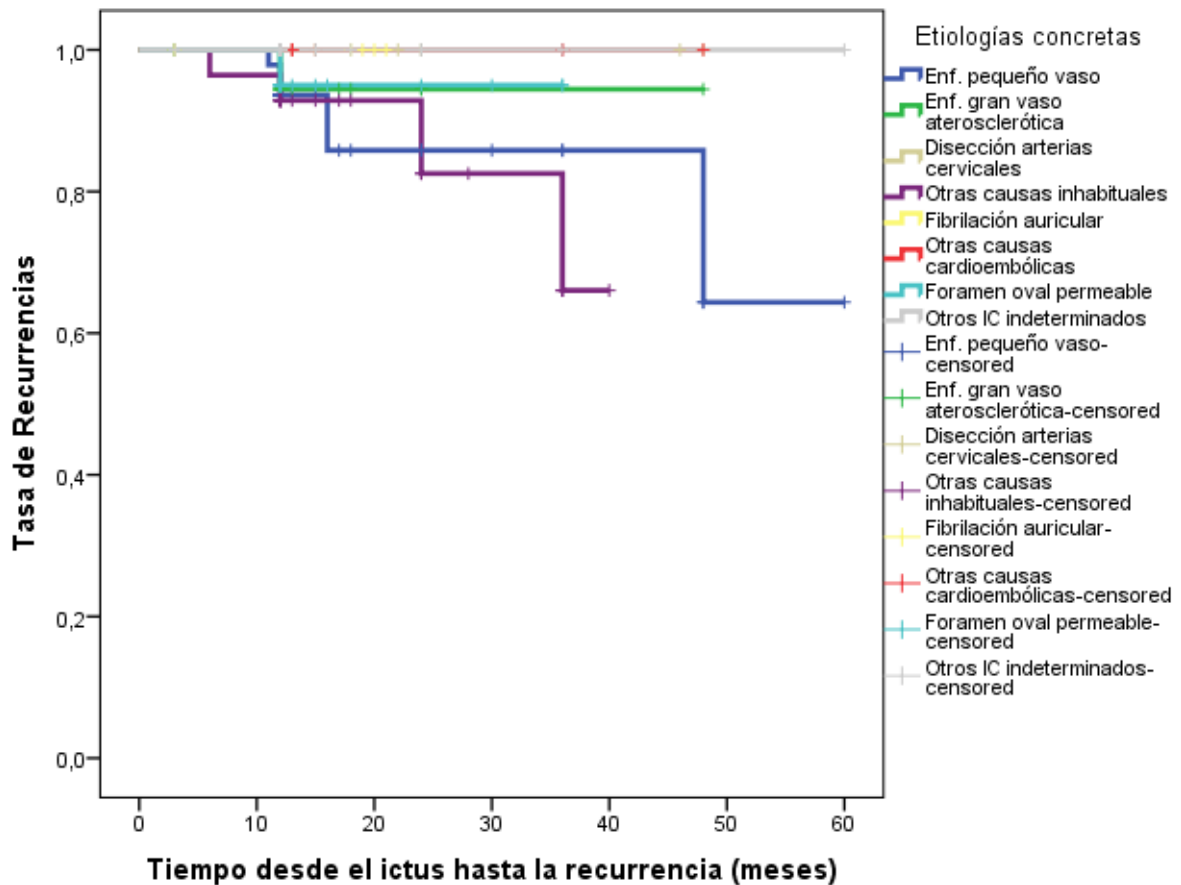


Los IC lacunares, junto con los de etiología indeterminada, fueron los que tuvieron un mayor periodo de seguimiento (máximo 60 meses), mientras que en los otros 3 subtipos el seguimiento máximo fue de 50 meses. La gráfica muestra como los IC lacunares y los de etiología inusual recurren con mayor frecuencia en el tiempo.

## Resultados

Al realizar la curva de supervivencia en las etiologías concretas se demostró que los IC por enfermedad de pequeño vaso y los inhabituales distintos a la DAC eran los que con mayor frecuencia recurrían a lo largo del tiempo (Figura 23).

**Figura 23. Curva de Kaplan-Meier que muestra las recurrencias con el período de seguimiento en función de las etiologías concretas de IC.**



Los IC de pequeño vaso, junto con los de etiología indeterminada sin presencia de FOP, fueron los que tuvieron un mayor periodo de seguimiento (máximo 60 meses). La gráfica muestra como los IC por enfermedad de pequeño vaso y los de etiología inhabitual distintos a la DAC recurren con mayor frecuencia en el tiempo.

## Discusión

INFARTO CEREBRAL EN PACIENTES DE HASTA 50 AÑOS:  
IMPACTO DE LOS SUBTIPOS ETIOLÓGICOS EN LA  
GRAVEDAD Y EVOLUCIÓN



El estudio de la etiología del ictus isquémico representa un importante reto diagnóstico y más aún cuando se trata de pacientes jóvenes. En esta memoria de Tesis Doctoral presentamos los resultados del análisis de las diferentes etiologías de ictus en paciente joven en una cohorte de pacientes reclutados en un período de siete años. Además de los estudios rutinarios que se realizan en todos los pacientes con ictus isquémico hemos incluido un estudio cardiológico dirigido para descartar la presencia de FA en aquellos pacientes en los que se sospechara por las características clínico-radiológicas del ictus, así como en los casos de IC de origen indeterminado. Este estudio cardiológico incluyó un ETT en todos los pacientes y un ETE en los que se consideró necesario, monitorización cardiológica continua y realización de un ECG de 12 derivaciones diario en todos los pacientes durante su estancia en la UI, y el estudio Holter-ECG de 24 horas en aquellos con alta sospecha de cardioembolia. Además, se aplicó un protocolo de detección de FOP mediante Doppler-TC y ecocardiograma. Por último, se solicitaron estudios hematológicos para descartar la presencia de trombofilias congénitas y adquiridas, así como estudio genético de la enfermedad de Fabry en algunos pacientes.

### **1. ETIOLOGÍA DEL ICTUS ISQUÉMICO EN PACIENTES JÓVENES**

La etiología de IC en pacientes jóvenes ha sido analizada previamente con una amplia variabilidad de resultados, siendo la mayoría estudios caso-control o series clínicas cortas<sup>136</sup>. El diagnóstico etiológico en pacientes de hasta 50 años es más complejo debido a que en este grupo de edad aparecen etiologías características que difieren de las causas de IC en pacientes de mayor edad.

Se ha descrito que hasta entre un 24% y un 46% de los IC en pacientes jóvenes se consideran de origen criptogénico<sup>35,76,136,138,141,142,146,152,161</sup>, pese a los múltiples procedimientos diagnósticos empleados en este grupo. Esto les convierte en la etiología más frecuente en gran parte de los estudios previos realizados en pacientes jóvenes con ictus isquémico<sup>138,140,142,147,148,151,152,154,157-159</sup>. En este estudio el IC criptogénico representó el 27% de los pacientes, frecuencia algo inferior a la descrita previamente en otros estudios<sup>138,140,142,147,148,152</sup>, lo que podría ser debido a la búsqueda más amplia de algunas etiologías de IC que han sido consideradas como poco frecuentes en pacientes jóvenes como la FA, y que como hemos descrito previamente podría ser más prevalente de lo esperado. Por otro lado, podrían existir

## Discusión

factores genéticos todavía desconocidos que se relacionaran con la aparición de isquemia cerebral en pacientes de hasta 50 años con el consecuente incremento de la frecuencia de los IC de origen indeterminado. La elevada frecuencia de IC sin una causa concreta en pacientes jóvenes representa un importante reto diagnóstico para los neurólogos con la necesidad de búsqueda de procedimientos que permitan reducir el porcentaje de ictus criptogénicos ya que la única forma de prevenir nuevos episodios de isquemia cerebral es la utilización de tratamientos específicos para la causa subyacente, de tal forma que mientras no podamos reducir la tasa de IC de origen indeterminado, estos pacientes seguirán siendo una población en riesgo de padecer nuevos IC, con las consecuencias que ello conlleva.

Pero tenemos que considerar que en este grupo de etiología criptogénica se incluyen algunas alteraciones que podrían tener un papel en la patogenia del ictus, aunque no se reconocen en la actualidad como etiologías específicas. Una de ellas es la presencia de trombofilias congénitas que se encuentran presentes entre un 14% y un 46% de los pacientes con IC<sup>122</sup>. Sin embargo, en esta cohorte tan sólo 14 pacientes (6,5%) presentaron coagulopatías congénitas siendo la más frecuente la mutación G20210A del gen de la protrombina seguida de la mutación G1619A del gen del factor V de Leiden y sólo en un caso se demostró déficit de proteína S. Las mutaciones G1619A del gen del factor V de Leiden y G20210A del gen de la protrombina fueron todas heterocigotas. La existencia de estas coagulopatías congénitas no se ha podido relacionar claramente con el mecanismo patogénico del IC y menos en ausencia de un cortocircuito cardíaco derecha-izquierda que pudiera sugerir la presencia de una embolia paradójica, con paso de un émbolo del sistema venoso al arterial a través de esta comunicación intracardíaca<sup>123</sup>. Sin embargo, recientemente se ha sugerido que la mutación G20210A del gen de la protrombina podría incrementar el riesgo de IC hasta 1,5 veces en pacientes de hasta 55 años<sup>212</sup>. En el caso de que estos resultados se confirmaran, los pacientes con una mutación G20210A de la protrombina, clásicamente asociada a trombosis venosas, deberían ser clasificados dentro del grupo de IC de etiología inhabitual, reduciéndose así el número de ictus criptogénicos en pacientes  $\leq 55$  años, con implicaciones terapéuticas importantes, ya que podría suponer un cambio de tratamiento con paso de la antiagregación plaquetaria a la anticoagulación oral, como prevención secundaria de IC.



## Discusión

La asociación potencial entre el FOP y el ictus en pacientes jóvenes es un tema controvertido ya que hasta el 25% de la población presenta esta alteración del septo interauricular, que por sí sólo no se ha asociado a un incremento en la incidencia de primer episodio de isquemia cerebral<sup>130</sup>.

En esta serie hemos demostrado la presencia de FOP en el 18,2% de la muestra total, pero si consideramos sólo el grupo de IC criptogénicos hasta 1 de cada 3 pacientes presenta esta anomalía, siendo el hallazgo más común en pacientes con IC criptogénico como se ha observado en otros estudios<sup>125,130</sup>. En este sentido, algunas clasificaciones etiológicas de ictus han comenzado a reconocer la importancia del hallazgo del FOP en estos pacientes. Así, dependiendo de la clasificación utilizada, el número de IC criptogénicos puede sufrir variaciones. Por ejemplo, en la clasificación GEECV-SEN la presencia de un FOP por sí sólo no se considera una etiología de IC, y por tanto los pacientes con esta anomalía cardíaca se clasifican como ictus criptogénicos. Sin embargo, las clasificaciones TOAST<sup>16</sup> y la ASCO<sup>17</sup> consideran el FOP una posible causa de cardioembolia, lo que condicionaría una reducción en la proporción de ictus de etiología indeterminada, como se ha observado en un artículo en la que se comparan la clasificación ASCO y la del GEECV-SEN en una misma muestra de pacientes<sup>296</sup>. Aún así, nuestra proporción de pacientes con IC criptogénico está dentro de los límites descritos en trabajos que utilizan otras clasificaciones etiológicas.

Aunque se ha descrito que hasta en un 2,2% de la población el FOP se asocia a la presencia de ASA, nuestros resultados muestran que hasta el 10% de los pacientes asociaba un ASA. Este mayor porcentaje de ASA en nuestra muestra podría ser debido a la realización de un ETT en todos nuestros pacientes y un ETE en hasta un 22,9%, que permitirían describir con más detalle las anomalías cardíacas. Se ha sugerido que la asociación de FOP con ASA podría incrementar el riesgo de IC en pacientes jóvenes hasta en 8 veces más que con la presencia de un FOP aislado<sup>127,130,214,215</sup>, aunque se requieren más estudios para confirmar estos resultados.

Ante la elevada prevalencia de FOP en la población general y la dificultad para establecer un mecanismo causal de IC en los pacientes con esta anomalía cardíaca, recientemente se ha propuesto el índice RoPE<sup>131</sup> (Risk of paradoxical embolism) para

## Discusión

identificar los factores que indicarían mayor probabilidad de que un FOP estuviera involucrado en la patogenia del IC criptogénico. Este índice puede tener una puntuación que oscila entre el 0 y el 10. La menor edad, la ausencia FRV clásicos (HTA, DM y tabaquismo), la ausencia de antecedentes personales de IC o AIT y la presencia de IC corticales aumentaría la probabilidad de atribuir la causa del IC a una embolia paradójica.

Dado a que en el trabajo original esta escala se aplicó a pacientes de todas las edades, con un subanálisis en pacientes de hasta 60 años, nos planteamos la aplicación del índice RoPE en los pacientes de nuestro trabajo (hasta 50 años de edad), para analizar la influencia del FOP en el mecanismo etiopatogénico del ictus en nuestra población, y así poder reducir la frecuencia de IC criptogénicos en los individuos más jóvenes. La presencia o ausencia de un FOP se demostró predecible en el trabajo original<sup>131</sup>, observándose un área debajo de la curva de características operativas del receptor (COR) de 0,68, tanto en la población global como en el subgrupo de pacientes menores de 60 años. En nuestro caso se obtuvieron resultados comparables demostrándose un área bajo la curva COR de 0,704 (0,562-0,846) y siendo este resultado significativo estadísticamente ( $P=0,013$ ).

En el artículo original en el que se incluyeron más de 3000 pacientes con IC de origen criptogénico, los resultados de prevalencia del FOP en este grupo, así como la proporción de IC que podrían ser atribuidos a la presencia de un FOP con la consecuente embolia paradójica subyacente, se representaron en 7 grupos diferenciados según la puntuación en la escala RoPE: pacientes con puntuaciones de 0-3 se incluyeron en un mismo grupo, al igual que los pacientes con puntuaciones de 9 o 10, mientras que aquellos con 4,5,6,7 u 8 puntos en este índice se analizaron en grupos individuales. Además usaron el valor 6 como punto de corte para describir una elevada puntuación RoPE ( $>6$ ) o una baja puntuación ( $\leq 6$ ), sin embargo, no demostraron estadísticamente la mayor sensibilidad y especificidad de este valor para la detección del FOP y su participación en el mecanismo patogénico del IC<sup>131</sup>. En nuestro estudio, debido a que sólo contábamos con una muestra de 58 pacientes con IC de origen indeterminado, clasificamos a los pacientes en menos grupos según la puntuación en la escala RoPE (0-3, 4-5, 6, 7, 8-10) y demostramos el punto con mayor sensibilidad y especificidad de esta escala para la detección de un FOP en pacientes  $\leq 50$  años, que resultó ser la puntuación 7.

## Discusión

Treinta de los pacientes mostraron una puntuación  $\leq 7$  en la escala RoPE, frente a 28 que tenían más de 7 puntos. La prevalencia del FOP en nuestra muestra fue del 10% (2,1-26,5) en los pacientes con una puntuación en la escala RoPE  $\leq 7$ , frente a un 53,6% (33,9-72,5) en aquellos con más de 7 puntos en este índice. Esto demuestra una fuerte asociación entre puntuaciones más altas en la escala RoPE y la presencia de un FOP en pacientes de hasta 50 años.

Los resultados de la muestra original, tanto en pacientes de todas las edades como en pacientes por debajo de sesenta años, también demostraron una mayor prevalencia de FOP con el incremento en la puntuación del índice RoPE<sup>131</sup>, sirviendo éste como un predictor de la existencia de ésta anomalía cardíaca en pacientes con IC.

En cuanto a la fracción atribuible de IC a la presencia de un FOP se observó que en los pacientes del estudio original con puntuaciones entre 7 y 10 en la escala RoPE, la fracción atribuible oscilaba entre el 72%-88% frente al 0-62% en pacientes con RoPE  $< 7$ <sup>131</sup>, mostrándose que a mayor puntuación en esta escala existía una tendencia creciente a mayor frecuencia de IC relacionados con la presencia de un FOP. En la muestra de pacientes  $< 60$  años del estudio original se observaron resultados similares a los obtenidos en la global en cuanto a la fracción atribuible en las puntuaciones de la escala RoPE comprendidas entre 6 y 10. Sin embargo, la fracción atribuible en los pacientes con una puntuación  $\leq 5$  se redujo a más de la mitad que en la muestra global<sup>131</sup>. Las escasas diferencias en las puntuaciones más altas de la escala RoPE entre la población global y los pacientes  $< 60$  años podrían ser explicadas debido a que aquellos con una menor edad presentan una mayor puntuación en este índice.

En lo que respecta a esta cohorte, se observó que los pacientes con una puntuación en la escala RoPE  $\leq 7$  mostraron una fracción de IC atribuible a la presencia del FOP del 0% (0-7,5) frente al 71,1% (35,8-87,7) de aquellos con RoPE  $> 7$ , datos comparables a los del estudio original<sup>131</sup>. Estos datos podrían sugerir que los pacientes de hasta 50 años con una puntuación en el índice RoPE  $> 7$  tendrían una elevada prevalencia de FOP y la mayoría de éstos se correlacionaría con el mecanismo patogénico del ictus, al contrario que en aquellos con RoPE  $\leq 7$ . El interés de estos resultados radica en que si se aplicara esta escala en pacientes  $\leq 50$  años con IC, aquellos pacientes con IC criptogénico asociado a FOP y con una

## Discusión

puntuación RoPE > 7 podrían clasificarse como IC de etiología inhabitual por embolia paradójica, reduciéndose así la proporción de IC de etiología indeterminada y diferenciándose los FOP que serían hallazgos incidentales de aquellos que estarían implicados en el mecanismo patogénico de la isquemia cerebral.

Los IC de etiología inhabitual constituyen una importante causa de IC entre los pacientes jóvenes, mostrando una prevalencia de entre el 20 y el 30% del total de IC en pacientes de hasta 50 años de edad<sup>144,146,149,156,160</sup>, cifras similares a las obtenidas en esta cohorte de pacientes, en la que además se mostró como la segunda causa más frecuente tras los IC de origen indeterminado. En este grupo, la DAC fue la etiología inhabitual más frecuente, representando casi el 11% del total de la muestra y el 44% de este grupo etiológico, lo que la convierte en una de las principales causas de ictus isquémico en pacientes jóvenes, mientras que en los individuos de mayor edad es una causa poco común<sup>74,76,138,142,145,151-153,173</sup>.

El SAF fue la segunda causa más frecuente de IC de etiología inhabitual, que apareció como causa única en 8 pacientes, representando el 3,7% del global. Esta frecuencia fue menor a la observada previamente, lo que podría ser debido a la inclusión de pacientes más jóvenes en otros estudios<sup>179</sup>, o a que en nuestros pacientes se confirmó la elevación de los anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico en el momento del ingreso y tras 12 semanas de la primera determinación, evitando así el posible incremento transitorio de anticuerpos antifosfolípido durante la isquemia cerebral aguda sugerido por algunos autores y que no sería un verdadero SAF sin confirmación a los 3 meses del ictus<sup>186</sup>.

En cuanto al resto de etiologías inhabituales, el consumo de drogas, como la cocaína fue la causa de IC en un 2,3% de los pacientes, con resultados similares a los descritos previamente<sup>142</sup>, en los que hasta un 5% de los IC en pacientes entre 15 y 44 años podría ser debidos a la utilización de drogas ilegales<sup>142</sup>. Se ha sugerido que el consumo de cannabis podría estar relacionado con el riesgo incrementado de IC en pacientes entre 15 y 63 años<sup>297</sup>, resultados confirmados por un reciente metaanálisis en el que se recomienda descartar el consumo de dicha droga en todos los pacientes jóvenes con IC criptogénicos<sup>298</sup>. Además, otra causa inhabitual de IC descrita en pacientes jóvenes es el consumo de esteroides anabolizantes, sobretudo en atletas, considerándose una etiología a tener en cuenta debido al creciente

consumo de estas sustancias entre los pacientes jóvenes<sup>299</sup>. Sin embargo, en ningún paciente de esta serie se registró consumo de cannabis ni esteroides anabolizantes, siendo la cocaína la única droga de abuso asociada a IC.

En los pacientes de este estudio los IC lacunares fueron los terceros en frecuencia, por detrás de los de origen indeterminado y de los de etiología inusual, representado el 22% de todas las causas de ictus.

Esta proporción es superior a la descrita previamente en la mayoría de estudios, donde los IC lacunares se consideran poco frecuentes en pacientes jóvenes<sup>138,139,141,143,147,148,150,152,156,158,160</sup>. Estas diferencias podrían ser explicadas debido a que en este trabajo se incluyeron pacientes de hasta 50 años, mientras que en otras series la edad máxima de inclusión fue de 45 años<sup>139,141</sup>.

Nuestros resultados muestran una frecuencia de IC cardioembólicos del 17,3%, similar a la descrita previamente, donde este subtipo de IC sería la causa final entre 1 de cada 6 y 1 de cada 3 pacientes jóvenes<sup>138,141,142,144-146,152,161</sup>.

Dentro de este grupo, la valvulopatía mitral reumática se ha descrito como una causa frecuente de IC en pacientes jóvenes<sup>136,141,146,152</sup>, especialmente en determinadas poblaciones de países subdesarrollados o en vías de desarrollo donde no se previenen de forma eficaz las consecuencias de la fiebre reumática. Sin embargo, se ha observado una importante reducción en la frecuencia de esta anomalía cardíaca en los países más desarrollados<sup>138</sup>, debido al tratamiento precoz de esta enfermedad infecciosa en la infancia. En tan sólo un 2,3% de los pacientes de esta cohorte la etiología del ictus se relacionó con valvulopatía mitral reumática aislada, mostrando una tendencia similar al resto de países desarrollados<sup>138</sup>. La MD también se ha considerado una importante etiología de IC en pacientes menores de 55 años con una prevalencia del 4 al 17%<sup>138,152</sup>. La mayor frecuencia de esta miocardiopatía aparece en Sudamérica por la amplia distribución de la enfermedad de Chagas y en algunas poblaciones con elevada prevalencia de enolismo. En comparación, nuestros resultados muestran una frecuencia muy baja de MD como causa única de IC, representando tan sólo el 0,9% de toda la muestra. Otra anomalía estructural que se ha asociado a IC en pacientes jóvenes es la

## Discusión

miocardiopatía no compactada, y que tan sólo apareció en uno de nuestros 214 pacientes, representado una de las etiologías menos frecuente de nuestro estudio.

Por otro lado, la FA ha sido considerada como una causa muy poco común de IC en pacientes con edades comprendidas entre los 15 y los 55 años, con una frecuencia descrita de entre el 0 y el 5% en la mayoría de los estudios<sup>138,141-143,145-147,151-153,155,157,161,164-171</sup>. Existen importantes limitaciones en estos trabajos que podrían suponer una infraestimación de la frecuencia real de FA en pacientes jóvenes. En la mayoría de ellos no se especifica si los pacientes fueron sometidos a una monitorización electrocardiográfica continua, ni la duración de la misma durante la fase aguda del ictus<sup>138,141,143,146,147,151,153,155,157,165,166</sup>.

En algunos estudios no se realizaron Holter-ECG de 24 horas a ninguno de los pacientes<sup>143,167</sup>, y en otros no se concreta si se utilizó esta prueba, o el número de pacientes a los que se aplicó<sup>138,141,142,145-147,151-153,155,157,161,164-166,168</sup>. Esta escasa búsqueda de FA en pacientes de hasta 55 años podría ser la causa de la baja prevalencia de dicha arritmia descrita en este grupo.

Por ello, una de las principales innovaciones de este proyecto de investigación es el análisis específico de la frecuencia de FA en pacientes con IC de hasta 50 años, demostrando que la frecuencia de FA en pacientes jóvenes con ictus es mayor de lo que se creía, pudiendo afectar hasta al 8% de los pacientes  $\leq 50$  años y siendo la causa más frecuente de embolia cardíaca en esta muestra. Tan sólo un estudio realizado en 124 pacientes persas  $\leq 45$  años, encontró una frecuencia de FA superior a la descrita en nuestro trabajo, alcanzando una prevalencia de hasta el 23%<sup>40</sup>. Esta elevada frecuencia se explica debido a que la FA de todos los pacientes se asociaba a una valvulopatía mitral reumática, enfermedad muy frecuentemente relacionada con la presencia de arritmias cardíacas si no es tratada, y que como hemos dicho previamente, es muy poco común en nuestro medio.

Hasta en el 8% de los pacientes de esta muestra la etiología del IC se asoció a la presencia de una FA, apareciendo de forma más frecuente en varones que en mujeres. Además, la FA fue más prevalente entre los pacientes por encima de cuarenta años que en los más jóvenes, yendo esto a favor de que la frecuencia de esta arritmia se incrementa con la edad, como se ha descrito previamente<sup>58</sup>. En la

mayoría de los casos se trató de FA paroxística al igual que en otras muestras en pacientes jóvenes<sup>169-171</sup>, lo cual dificulta en gran medida el diagnóstico, ya que no aparece en la mayoría de ECG realizados, requiriéndose pruebas más específicas para poder demostrar su existencia, como la monitorización continua durante la fase aguda del IC, la realización de Holter-ECG de 24 horas o el uso de dispositivos Holter implantables. En los últimos años se ha despertado el interés por el uso de dispositivos de registro cardíaco implantables gracias a diversos ensayos clínicos que muestran un incremento en el diagnóstico de FA paroxística en el grupo de pacientes con ictus criptogénico (incluyendo pacientes de todas las edades) frente a la monitorización durante 24 horas, puesto que algunas FA paroxísticas se pueden espaciar en más de 1 día y, por tanto, podrían no ser registradas por el ECG-Holter de 24 horas<sup>158</sup>. En un ensayo clínico realizado en 441 pacientes  $\geq 40$  años con IC criptogénicos<sup>60</sup>, se observó una frecuencia de diagnóstico de FA a los 6 meses del ictus del 8,9% en los pacientes con dispositivos implantables frente al 1,4% con los métodos diagnósticos convencionales, con un incremento diagnóstico de FA al año del 12,4% vs 2% a favor de los dispositivos de registro cardíaco implantables. Aunque no existen estudios con dispositivos de registro cardíaco implantable realizados específicamente en pacientes  $\leq 50$  años, estos datos sugieren que la utilización de estos dispositivos podría incrementar el diagnóstico de FA, reduciendo el número de IC criptogénicos, que suponen todavía hasta más de un tercio de las etiologías de IC en este grupo de edad y permitiendo un tratamiento preventivo más adecuado para evitar nuevos episodios de IC en pacientes jóvenes. Otros autores han descrito una frecuencia diagnóstica de FA del 16,1% en pacientes con monitorización cardíaca no invasiva prolongada vs 3,2% con la utilización de Holter-ECG de 24 horas a los 3 meses del IC en pacientes  $>55$  años<sup>61</sup>, demostrándose la mayor frecuencia de detección de FA con monitorización Holter-ECG de hasta 30 días de duración frente a la monitorización de 24 horas.

En este estudio, la anticoagulación oral estaba indicada en 6 pacientes con FA previamente conocida según la puntuación en la escala CHADs-2vasc previa al IC. Sin embargo, 2 de los pacientes anticoagulados no tenían indicación según esta escala y otros 2 que sí cumplían criterios de anticoagulación como prevención primaria de IC recibían sólo fármacos antiagregantes plaquetarios. Además en todos los sujetos que estaban previamente tratados con acenocumarol los niveles de INR eran inferiores a los recomendados para la prevención de IC.

## Discusión

En la mayoría de los pacientes (aproximadamente el 71%), la FA está asociada con cardiopatías estructurales<sup>63</sup>, datos similares a los observados en este estudio, siendo las anomalías cardíacas más frecuentemente relacionadas con la FA la MH y la MD<sup>64</sup>. Sin embargo, en un estudio reciente se describe que tan sólo un 10% de los pacientes con IC y FA  $\leq 50$  años mostraron una cardiopatía estructural asociada<sup>172</sup>.

Pocos estudios han descrito con detalle la búsqueda de FA en pacientes jóvenes con IC, incluyendo la realización de ECG-Holter de 24 horas<sup>40,154,158,169,170</sup>. Entre los que se detalla la utilización de este procedimiento diagnóstico, el porcentaje de pacientes de hasta 55 años con IC en los que se realizó un ECG-Holter de 24 horas varía desde un 4.89%<sup>169</sup> hasta un 57%<sup>154</sup>. En este proyecto de investigación hemos realizado un ECG-Holter de 24 horas en 48 de los 214 pacientes incluidos, es decir, en un 22,4% del total, siendo un porcentaje muy superior al de la mayoría de estudios etiológicos en pacientes jóvenes con IC en los que no se realiza esta prueba a ningún paciente<sup>143,167</sup>, o no se reporta el número de pacientes a los que se aplicó este procedimiento diagnóstico<sup>139,142,153,155,163</sup>.

De hecho, tan sólo dos trabajos previos en individuos de hasta 50 años realizaron un ECG-Holter en una mayor proporción de pacientes que nosotros utilizándose esta prueba diagnóstica en un 24,7%<sup>170</sup> y un 57%<sup>171</sup> de los pacientes respectivamente, demostrando la presencia de esta arritmia hasta en el 4,5-5%<sup>170,171</sup> de los pacientes. Además un estudio recientemente publicado, confirma que el uso de una monitorización Holter-ECG prolongada durante 3 semanas incrementa el diagnóstico de FA en pacientes jóvenes con IC hasta alcanzar una frecuencia del 10%<sup>172</sup>. Esto apoya nuestra hipótesis de que una mayor búsqueda utilizando métodos como el Holter-ECG de duración prolongada o mejor aún, los dispositivos implantables de registro cardiológico podría incrementar el diagnóstico de FA en jóvenes.

Una de las justificaciones para no realizar estudios ECG-Holter de 24 horas en pacientes jóvenes con IC en la práctica clínica podría ser la baja rentabilidad de estos estudios en esta franja de edad, en comparación con los mayores de 65 años. Se ha sugerido la presencia de factores predictores del diagnóstico de FA en pacientes con IC criptogénicos. Entre estos factores destacan: el antecedente de diabetes mellitus<sup>300</sup>; el sexo femenino, la presencia de complejos auriculares



## Discusión

prematuras en el ECG, la dilatación de la aurícula izquierda, la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la mayor puntuación en la escala NIHSS<sup>301</sup>; la existencia de más de 100 complejos auriculares prematuros en el Holter-ECG y los IC agudos no lacunares de circulación anterior<sup>302</sup>; los IC agudos múltiples y la detección de complejos ventriculares prematuros en el Holter-ECG<sup>303</sup>. Por otro lado, en las guías europeas de manejo de la FA<sup>54</sup>, aunque se describe la mayor edad y la mayor gravedad al ingreso del IC como un factor de riesgo para la detección de esta arritmia, se recomienda la realización de un Holter ECG de 24 horas y otro Holter de 7 días de duración para la detección de FA en todos los pacientes con IC criptogénicos, sin especificar edad, sexo ni otros parámetros<sup>54</sup>. Además en las guías americanas de prevención de IC publicadas recientemente, se recomienda la utilización de dispositivos de monitorización prolongada del ritmo cardíaco de hasta 30 días de duración en todos los pacientes con IC criptogénico dentro de los primeros 6 meses del ictus<sup>304</sup>. Sin embargo, debido a la ausencia de unas recomendaciones más específicas, en cada hospital existe un protocolo para aumentar la rentabilidad del Holter-ECG en pacientes con IC. En el caso del Hospital Universitario La Paz, donde se realizó este estudio, el protocolo sugiere que tan sólo se debería solicitar un Holter-ECG de 24 horas en pacientes con IC de etiología indeterminada mayores de 70 años o con un área de aurícula izquierda medida mediante ecocardiograma  $>20 \text{ cm}^2$ .

En este protocolo se establece que el uso de dispositivos Holter-ECG implantables se reserva a pacientes con IC criptogénico sin antecedentes de FA, ni detección de ésta en el ECG o en la monitorización Holter de 24 horas, sólo si condiciona cambio de terapia antitrombótica por la existencia de una FA no conocida, con la presencia de  $\geq 2$  de los siguientes factores: edad  $>70$  años,  $>100$  extrasístoles auriculares/día y área de la aurícula  $>20 \text{ cm}^2$ . Sin embargo, teniendo en cuenta nuestros resultados, se debería evitar el utilizar la edad como un factor condicionante para la realización de un ECG-Holter puesto que como hemos demostrado, hasta un 8% de pacientes  $\leq 50$  años con IC podría asociar una FA subyacente, quedando estos pacientes desprotegidos ante un nuevo IC al no iniciarse el tratamiento anticoagulante oral por falta de diagnóstico.

Debido a que la aterosclerosis es un proceso asociado a sujetos de mayor edad<sup>141,163</sup>, los IC de etiología aterotrombótica han sido descritos como los menos

## Discusión

frecuentes en pacientes jóvenes representando entre un 3 y un 8% del total<sup>138,142,147,149,154,157</sup>, siendo estos resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio, en el que los IC aterotrombóticos fueron los menos prevalentes, con una frecuencia del 9,3%.

### **2. INFLUENCIA DEL SUBTIPO ETIOLÓGICO DE ICTUS EN LA GRAVEDAD AL INGRESO**

Existen escasos estudios que analicen la relación entre la gravedad y el subtipo etiológico de IC, y menos aún en pacientes jóvenes. Se ha sugerido que en pacientes de todas las edades, los IC cardioembólicos<sup>216,217</sup> y los de etiología indeterminada<sup>217</sup> podrían ser los subtipos asociados a una mayor gravedad al ingreso, siendo por el contrario, los de enfermedad de pequeño vaso arterial los menos graves<sup>153,218</sup>, lo que coincide con los resultados de este estudio. Esta menor gravedad podría explicarse porque al estar causado por oclusión de pequeñas arterias perforantes, el territorio sometido a isquemia sería menor que en aquellos que se producen por la oclusión de arterias de mayor calibre<sup>32</sup>. Para poder comparar la gravedad entre los distintos subtipos de IC se requiere tomar uno de ellos como referencia a partir del cual se podrá establecer la gravedad del resto, por lo que se utilizó el IC lacunar debido a que era el que con mayor frecuencia se asociaba a IC más leves.

Hemos observado que, en pacientes de hasta 50 años, los IC más graves fueron los de etiología aterotrombótica, dato que no ha sido descrito previamente.

Los IC de causa cardioembólica fueron los segundos en gravedad, siendo uno de los subtipos de ictus más graves al ingreso, al igual que se sugería en estudios previos en pacientes de todas las edades<sup>216,217</sup>. En ambos casos la gravedad se relacionaría con la oclusión de arterias de gran calibre lo que condiciona la falta de flujo sanguíneo en un territorio cerebral amplio. Los IC de etiología inhabitual serían los terceros en gravedad, seguidos por los de etiología indeterminada que ocuparían el cuarto lugar, con resultados contrapuestos a los descritos previamente, en los que los IC de origen indeterminado serían los más graves<sup>217</sup>.

Otra de las innovaciones de este estudio ha sido el análisis de algunas etiologías concretas de IC que nos permite un estudio más preciso de algunas causas más relacionadas con el IC en pacientes jóvenes, que habitualmente se engloban dentro de los epígrafes de IC de origen inhabitual o indeterminado. Así, hemos observado que los IC asociados a una mayor gravedad en pacientes de hasta 50 años fueron los debidos a la presencia de una DAC, con una NIHSS media aproximadamente 2 puntos por encima de los IC secundarios a enfermedad de gran vaso aterosclerótica que fueron los segundos más graves. La presencia de FA se asoció a una mayor gravedad del ictus al ingreso, como describen estudios previos<sup>57,219</sup>, debido a que los trombos originados en la aurícula izquierda producen la oclusión de arterias cerebrales de gran calibre como hemos comentado previamente. Al igual que en la mayoría de estudios<sup>153,218</sup>, los IC secundarios a enfermedad de pequeño vaso fueron los más leves al ingreso.

No se ha observado una correlación entre las trombofilias y la gravedad al ingreso en pacientes jóvenes con ictus<sup>210</sup>. Sin embargo, la asociación entre los niveles de anticuerpos antifosfolípido y la gravedad al ingreso es un tema controvertido, en el que algunos autores no han demostrado relación<sup>96</sup> y otros sí<sup>221</sup>. En nuestro caso, no se analizó específicamente la gravedad asociada a las trombofilias congénitas y al SAF, debido el escaso número de pacientes con estas alteraciones hematológicas; sin embargo se observó que los pacientes con IC de origen inhabitual distintos a la DAC, donde estarían incluidas las coagulopatías entre otras causas, tenían IC más leves que la mayoría de otras etiologías.

### **3. INFLUENCIA DEL SUBTIPO ETIOLÓGICO DE ICTUS EN LA EVOLUCIÓN**

Para evaluar la recuperación funcional a los 3 meses y año, utilizamos la ERm, la cuál dicotomizamos de 2 maneras: ERm>2 (evolución desfavorable), que es la forma de evaluación de la discapacidad más utilizada en pacientes de todas las edades, y ERm≤1 (recuperación excelente) que ha sido utilizada en varios estudios realizados en individuos jóvenes<sup>143,153</sup>. Además, en éstos, la presencia de algún déficit neurológico que influyera en la vida diaria del paciente (ERm>1) podría interferir en su actividad laboral y social y, por tanto, en este grupo es más interesante el estudio de la recuperación excelente.

## Discusión

En general, a diferencia de en pacientes de mayor edad, se ha observado una mejor evolución tras un IC en pacientes jóvenes<sup>237,238</sup>. Éstos suelen tener una recuperación funcional favorable en su mayoría, consiguiendo la recuperación completa o con secuelas leves. Así, se ha descrito que la recuperación funcional favorable a los 3 meses ( $ERm \leq 2$ ) es de aproximadamente un 76%<sup>148</sup>, siendo en nuestra muestra algo superior (86%). Por otro lado, un 71,5% de los pacientes del presente estudio tuvo una recuperación excelente ( $ERm \leq 1$ ) a los 3 meses, datos similares a los previamente publicados<sup>153</sup>. En cuanto a la recuperación funcional al año, los resultados también coinciden con los de otros estudios en los que se sugiere que hasta casi un 80% de los pacientes tendrá una  $ERm \leq 1$  tras 12 meses<sup>143</sup> del IC y un porcentaje similar presentará una  $ERm \leq 2$  a los 3 o 4 años del IC<sup>143,159,179</sup>. Sin embargo, esta proporción de pacientes con evolución favorable se va reduciendo con el tiempo hasta un 53 a 63,5% tras 8 o 9 años de la isquemia cerebral<sup>230,231</sup>. Esto podría ser debido al potencial riesgo de nuevos eventos isquémicos, a la enfermedad vascular subyacente, a la coexistencia de FRV y a la escasa tendencia de los pacientes jóvenes con IC a volver a trabajar, lo cual aumenta la carga global de la enfermedad y su peor pronóstico a largo plazo<sup>230</sup>.

Pocos estudios han analizado la recuperación funcional en pacientes con IC según el subtipo etiológico pero ninguno lo ha hecho específicamente en pacientes jóvenes con IC. Por lo tanto compararemos nuestros datos con los estudios disponibles en pacientes de todas las edades.

Se ha sugerido una peor recuperación funcional a los 3, 6 y 12 meses en pacientes con IC cardioembólico<sup>216,217</sup>, sin embargo, al igual que otros autores<sup>169</sup>, en esta cohorte de pacientes no observamos una influencia significativa del subtipo etiológico de IC ni de ninguna etiología concreta con el riesgo de evolución desfavorable a los 3 meses y al año del IC utilizando como referencia el IC lacunar.

Cuando analizamos la presencia de una recuperación excelente ( $ERm \leq 1$ ), se observa una tendencia muy fuerte ( $P=0,052$ ) a que los IC de etiología inhabitual presentasen menor probabilidad de una  $ERm \leq 1$  a los 3 meses, manteniéndose esta tendencia al año. Al analizar las etiologías concretas, se observa que son los IC de etiología inhabitual distinta a la DAC, los que se asocian significativamente a una

menor probabilidad de recuperación excelente a los 3 meses del ictus, dato que no ha sido descrito previamente.

En cuanto a la recuperación al año, los IC por enfermedad de gran vaso aterosclerótica fueron los que se asociaron con peor pronóstico de forma significativa, reduciendo la probabilidad de una  $ERm \leq 1$  al año. Estos datos irían acorde a los descritos previamente en pacientes de todas las edades, en los que se sugiere que los IC aterotrombóticos tendrían una evolución desfavorable a los 6 meses del ictus<sup>218</sup>.

En este estudio no hemos observado asociación entre la FA y una peor evolución de los pacientes jóvenes con IC a los 3 meses y al año, en contraposición a estudios previos en los que dicha arritmia se ha descrito como un factor predictor de recuperación funcional desfavorable<sup>164,165,219,244</sup>. Esta discrepancia podría ser debida a que en los trabajos anteriores se incluyeron pacientes de mayor edad, con múltiples comorbilidades asociadas que podrían contribuir a una peor evolución funcional. Además, los pacientes de esta cohorte que tuvieron IC secundarios a una FA recibieron tratamiento con TIV con una frecuencia muy superior que los que no asociaban esta arritmia lo que podría haber condicionado una recanalización precoz<sup>305</sup> y, por tanto, mejor evolución, si bien no hemos analizado sistemáticamente este aspecto.

La relación entre la DAC y la evolución tras un IC muestra resultados contrapuestos, sugiriéndose una recuperación funcional favorable a corto y largo plazo en algunos trabajos<sup>71,82,84,253,254</sup> y una evolución desfavorable en otros<sup>255,256</sup>. En nuestro estudio, los pacientes con DAC presentaron mayor gravedad al ingreso y mayor tamaño de IC que los pacientes sin DAC, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la influencia de la DAC sobre la evolución del IC en comparación con el resto de etiologías, probablemente debido al reducido número de pacientes con DAC.

Con respecto a la mortalidad durante el período de estudio, ningún paciente falleció durante el ingreso hospitalario ni a los 3 meses del IC, mostrando una tasa de mortalidad hospitalaria y a corto plazo mucho menor que la mayoría de los estudios en pacientes jóvenes, que describen una mortalidad durante el ingreso de entre el 3

## Discusión

y el 11%<sup>6,148,149,153,155,160,228</sup> de los pacientes y al mes del ictus entre el 2,7% y el 6%<sup>139-141,157,162</sup>. Aunque algunos estudios especifican que los pacientes fueron ingresados en una UI<sup>149,153</sup>, en otros no se aporta esta información<sup>148,155</sup> por lo que es posible que refleje una mayor mortalidad en los pacientes que no se ingresaron en una UI, modelo asistencial que ha demostrado reducir significativamente la mortalidad en los pacientes con IC agudo<sup>226</sup>. Por otra parte, uno de nuestros criterios de exclusión fue la situación de coma al ingreso o necesidad de intubación orotraqueal ya que estos pacientes son tratados en una unidad de cuidados intensivos. Esto podría haber influido en una infraestimación de la mortalidad hospitalaria, ya que otros autores no especifican el uso de este criterio<sup>148,149,153,155</sup>. En el análisis de mortalidad al año, 5 pacientes habían fallecido lo que representa una mortalidad del 2,4%, que sería similar a la descrita previamente<sup>143,162,170</sup>.

La influencia del subtipo etiológico en la mortalidad por IC ha sido escasamente estudiada. En esta cohorte, fue el IC cardioembólico el que presentó mayor mortalidad, lo que coincide con trabajos publicados previamente en pacientes jóvenes<sup>260</sup>. Los otros dos pacientes que fallecieron al año de seguimiento habían tenido un IC de origen inhabitual, siendo el segundo subtipo con mayor mortalidad, al igual que se ha sugerido previamente<sup>269</sup>.

Se ha descrito una tasa de recurrencias durante el año siguiente del primer ictus isquémico en pacientes jóvenes del 3,5%<sup>170</sup>, incrementándose este riesgo con el paso de los años<sup>142,153,159,228</sup>. En esta cohorte la frecuencia de recurrencias alcanzó el 5,1% tras un período de seguimiento de hasta 4 años, similar a la descrita previamente en pacientes jóvenes con seguimiento entre 1 y 3 años<sup>142,153,159,170</sup>.

En cuanto a los trabajos publicados hay una gran controversia sobre la recurrencia del ictus y el subtipo etiológico. El IC lacunar fue el que más recurrencias mostró (10,6%), siendo un resultado comparable a datos publicados previamente en pacientes de todas las edades en los que se observaron tasas de recurrencia media del 7,7% al año y del 22,4% a los 4 o 5 años del primer episodio isquémico en pacientes con IC por enfermedad de pequeño vaso<sup>267,268,271,272</sup>.

Con respecto a los pacientes jóvenes, se ha sugerido que los IC de origen indeterminado, en presencia o ausencia de FOP, serían los más recurrentes<sup>153,159,170</sup>,

mientras que otros han descrito una mayor tasa de recurrencias en pacientes con IC de etiología aterotrombótica<sup>252,269</sup>, los cardioembólicos e inhabituales<sup>270</sup>, siendo este último el segundo en frecuencia de recurrencias en nuestro estudio.

Por tanto, teniendo en cuenta nuestros resultados, consideramos que se debería insistir en las medidas de prevención secundaria de ictus en los pacientes jóvenes que hayan tenido un IC lacunar debido al elevado riesgo de recurrencia en comparación con el resto de etiologías y a las consecuencias socio-laborales que tienen los IC en estos pacientes. Además, se deberían analizar las causas por las que se producen recurrencias en pacientes con IC de etiología inhabitual distintos a la DAC para garantizar una adecuada prevención secundaria del IC.

Este estudio tiene una serie de limitaciones que detallamos a continuación:

Al ser un estudio unicéntrico, desarrollado en una UI con experiencia y resultados consolidados podría reducir la reproducibilidad de los datos en otros ámbitos geográficos y con otros modelos asistenciales. Sin embargo, presenta como fortalezas el tamaño de la muestra de pacientes en comparación con otras cohortes descritas y el hecho de que a todos los pacientes se les aplicó el mismo protocolo diagnóstico.

No se incluyeron aquellos pacientes con bajo nivel de consciencia al inicio del ictus, puesto que, por protocolo, estos pacientes son ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, pudiendo haber influido en una infraestimación de la mortalidad durante el ingreso hospitalario.

La falta de disponibilidad de un sistema de telemetría continua capaz de registrar la presencia de una FA en la Unidad de Ictus podría haber contribuido a una infraestimación de la frecuencia de FA en esta cohorte, puesto que los monitores de la UI durante la mayoría del período de estudio tan sólo se activan con una frecuencia cardíaca fuera de los límites inferior y superior de la normalidad, lo cual alerta a la enfermera a hacer un ECG y diagnosticar así la presencia de una arritmia. Sin embargo, no se detectaría la presencia de una FA con una frecuencia dentro de los límites normales del ritmo cardíaco.

## Discusión

Recientemente se ha propuesto un nuevo subtipo etiológico de ictus dentro del grupo de infarto cerebral criptogénico, el "ictus embólico de causa desconocida", en el que se incluyen los infartos cerebrales no lacunares en los que no existe evidencia de aterosclerosis intra o extracraneal ni de fuente mayor de embolia cardiaca o de otra causa específica de ictus<sup>306</sup>. Debido a que este estudio se ha desarrollado con anterioridad a la definición de este nuevo subtipo de ictus, no lo hemos analizado en esta cohorte de pacientes. Hasta el momento no existen estudios que analicen las implicaciones diagnósticas y terapéuticas de este nuevo concepto en cohortes de pacientes jóvenes con ictus y de los dos ensayos clínicos que se están desarrollando en pacientes con ictus embólico de causa desconocida (RESPECT-ESUS y NAVIGATE-ESUS), sólo el segundo incluye pacientes jóvenes (a partir de 18 años), mientras que el primero limita la inclusión a los mayores de 50 años<sup>307</sup>.

Dado el buen pronóstico que en general presentan los pacientes jóvenes con IC, es difícil encontrar factores asociados a una evolución desfavorable. Sería necesario una muestra mayor para poder establecer conclusiones definitivas sobre la influencia del subtipo etiológico de ictus en la recuperación funcional, como se ha demostrado en pacientes de todas las edades en los que, por ejemplo, la FA se ha considerado un factor predictor de mal pronóstico.

Por último, queremos destacar algunas de las implicaciones que este trabajo podría tener en el futuro:

En todos los pacientes jóvenes con IC es importante realizar un estudio diagnóstico completo que nos permita identificar en lo posible la etiología subyacente del ictus, debido a las consecuencias que para estos pacientes tienen las ECV, especialmente a nivel social y laboral. Así podremos proporcionar al paciente el mejor tratamiento y evitar recurrencias.

A pesar de ello, el IC de origen indeterminado sigue siendo el más frecuente en este grupo de edad. En este sentido, consideramos necesario profundizar en la valoración de la implicación del FOP en el mecanismo patogénico del IC. El reconocimiento de la participación de esta anomalía cardíaca en una posible embolia paradójica podría también reducir el porcentaje de IC criptogénicos en pacientes jóvenes, en especial en aquellos con una puntuación en la escala RoPE > 7.



## Discusión

Por otra parte, como hemos mencionado, una de las principales aportaciones de este trabajo ha sido el resaltar la importancia de la búsqueda de FA en pacientes de hasta 50 años, más concretamente en la franja de edad entre 40 y 50 en los que se ha demostrado una frecuencia mayor en nuestro estudio, ya que la arritmia podría ser más frecuente de lo esperado en este grupo de edad. La búsqueda de esta arritmia en aquellos con IC de origen indeterminado, mediante la repetición de Holter-ECG o con dispositivos Holter implantables durante varios meses podría reducir la frecuencia de los IC criptogénicos y aumentar el diagnóstico de FA como se ha demostrado en estudios con pacientes de todas las edades, con las consiguientes implicaciones terapéuticas.

Por último, serían necesarios nuevos estudios con mayor número de pacientes que permitan estudiar con mayor profundidad el porqué los IC inhabituales distintos a la DAC condicionan una peor evolución a los 3 meses y al año del IC.



# Conclusiones

INFARTO CEREBRAL EN PACIENTES DE HASTA 50 AÑOS:  
IMPACTO DE LOS SUBTIPOS ETIOLÓGICOS EN LA  
GRAVEDAD Y EVOLUCIÓN



## Conclusiones

1. Los IC criptogénicos son los más frecuentes en pacientes de hasta 50 años, seguidos por los de etiología inusual, lacunares, cardioembólicos y aterotrombóticos. Dentro del grupo de IC criptogénico la aplicación de la escala RoPE, considerando el punto de corte  $>7$ , permitiría identificar los pacientes en los que el FOP estaría implicado en su patogenia. Por otra parte, hemos demostrado que la FA es más frecuente de lo esperado en pacientes de hasta 50 años con IC, alcanzando el 8% del total, lo que resalta la importancia de desarrollar protocolos que permitan una búsqueda más eficaz de esta arritmia en aquellos pacientes con IC criptogénico o con alta sospecha de cardioembolia para poder aplicar tratamientos preventivos más eficaces y reducir así las implicaciones sociales y laborales que una recurrencia podría tener en estos pacientes.

2. Existe asociación entre la gravedad al ingreso y el subtipo etiológico de IC en pacientes de hasta 50 años. Los IC lacunares son los menos graves, mientras que los de origen aterotrombóticos son los que se asocian a mayor gravedad al ingreso, seguidos de los cardioembólicos e inusuales. En el análisis por etiologías concretas de ictus, se observa que los IC secundarios a DAC, enfermedad de gran vaso aterosclerótica y los relacionados con FA serían más graves que el resto de etiologías.

3. Ningún subtipo etiológico se asocia a la presencia de evolución desfavorable a los tres meses ni al año en los pacientes de hasta 50 años con IC. Sin embargo, los de etiología inusual, especialmente los no relacionados con DAC, se asocian a una menor probabilidad de recuperación excelente ( $ERM \leq 1$ ) a los 3 meses y al año. Además los IC por enfermedad de gran vaso aterosclerótica también muestran una menor probabilidad de recuperación excelente al año del IC.

La mortalidad en pacientes de hasta 50 años con un IC es muy baja, siendo los IC cardioembólicos y los de etiología inusual los únicos subtipos en los que fallecieron pacientes al año de seguimiento.

Por último, los IC lacunares fueron los que con mayor frecuencia recurrieron, seguidos de los IC de etiología inusual distintos a la DAC. Parece, por tanto, necesario insistir en las medidas de prevención secundaria en los pacientes con IC lacunar y desarrollar nuevos estudios con mayor número de pacientes que permitan

## Conclusiones

profundizar en el análisis del grupo de inhabituales distintos a la DAC para identificar las etiologías que, dentro de este grupo, son las que más recurren y así poder mejorar la prevención secundaria de IC.

## Referencias

INFARTO CEREBRAL EN PACIENTES DE HASTA 50 AÑOS:  
IMPACTO DE LOS SUBTIPOS ETIOLÓGICOS EN LA  
GRAVEDAD Y EVOLUCIÓN





## Referencias

1. Stroke, Cerebrovascular accident. [http://www.who.int/topics/cerebrovascular\\_accident/en/index.html](http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/index.html) 2011. WHO. Ref Type: Electronic Citation.
2. Díez-Tejedor E, del Brutto O, Alvarez SJ, Muñoz M, Abiusi G. [Classification of the cerebrovascular diseases. Iberoamerican Cerebrovascular diseases Society]. *Rev. Neurol.* 2001;33:455-64.
3. Luengo-Fernández R, Gray AM, Rothwell PM. Costs of stroke using patient-level data: a critical review of the literature. *Stroke* 2009; 40:e18-e23.
4. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20<sup>th</sup> century. *Lancet Neurol* 2003;2:43-53.
5. Romero, B, Aguilera J.M, Castela A. Enfermedad cerebrovascular. *Medicine* 2007;9:4581-8.
6. Díaz-Guzmán J, Egido J, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C, on behalf of the IBERICTUS Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence Rate in Spain: The IBERICTUS Study. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:272-281.
7. Bonita R, Mendis S, Truelsen T, Bogousslavsky J, Toole J, Yatsu F. The Global Stroke Initiative. *Lancet Neurol* 2004;3:391-393.
8. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014;383:245-53.
9. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, Kissela BM, Kittner SJ, Lichtman JH, Lisabeth LD, Schwamm LH, Smith EE, Towfighi A; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Functional Genomics and Translational Biology. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:315-53.

## Referencias

10. Lopez-Pousa S, Vilalta J, Llinas J. Prevalence of cerebrovascular disease in Spain: a study in a rural area of Girona. *Rev. Neurol.* 1995;23:1081-6.
11. Bermejo F, Vega S, Morales JM, Díaz J, López L, Parra D, Colmenarejo C, Gabriel R. Prevalence of stroke in two samples (rural and urban) of old people in Spain. A pilot door-to-door study carried out by health professionals. *Neurología* 1997;12:157-61.
12. Defunciones según la causa de muerte año 2012 (Internet). Madrid: Instituto Nacional de Estadística 2014 (actualizado 31 de enero de 2014; citado 2 de abril de 2014). Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np830.pdf> Ref type: Electronic citation.
13. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2009;40:2276-93.
14. Arboix A, Alvarez SJ, Soler L. [Stroke. Classification and diagnostic criteria. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN]. *Neurologia.* 1998;13:3-10.
15. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Alvarez-Sabin J, en nombre del Comité de Redacción ad hoc del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus. Tipos etiológicos y criterios diagnósticos. *Neurologia.* 2002;17:3-12.
16. Adams HP, Bendixen HB, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. 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;24:35-41.

## Referencias

17. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New Approach to Stroke Subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) Classification of Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:502-508.
18. Bogousslavsky J, van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-1092.
19. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001 ;32:2735-40.
20. Carrera E, Maeder-Ingvar M, Rossetti AO, Devuyst G, Bogousslavsky J. Trends in risk factors, patterns and causes in hospitalized strokes over 25 years:The Lausane Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24:97-103.
21. Sztajzel R. Ultrasonographic assessment of the morphological characteristics of the carotid plaque. *Swiss.Med Wkly* 2005;135:635-43.
22. Rothwell PM, Villagra R, Gibson R, Donders RC, Warlow CP. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet.* 2000;355:19-24.
23. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. North of England Aspirin Guideline Development Group. *BMJ.* 1998;316:1303-9.
24. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Rother J, Wilson PW. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180-9.
25. Spagnoli LG, Bonanno E, Sangiorgi G, Mauriello A. Role of inflammation in atherosclerosis. *J.Nucl.Med* 2007;48:1800-15.
26. Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part I: incidence and progression. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol* 1999;19:1484-90.
27. Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part II: vascular remodeling. Bruneck Study Group. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol* 1999;19:1491-8.

## Referencias

28. Schoen F, Cotran R. Vasos sanguíneos. In: Cotran R, Kumar V, Collins T, eds. *Patología estructural y funcional*. Madrid: McGraw-Hill - Interamericana 2000: 519-70.
29. Sacco S, Marini C, Totaro R, Russo T, Cerone D, Carolei A. A population-based study of the incidence and prognosis of lacunar stroke. *Neurology*. 2006;66:1335-8.
30. Bejot Y, Catteau A, Caillier M, Rouaud O, Durier J, Marie C, Di Carlo A, Osseby GV, Moreau T, Giroud M. Trends in incidence, risk factors, and survival in symptomatic lacunar stroke in Dijon, France, from 1989 to 2006: a population-based study. *Stroke* 2008;39:1945-51.
31. Pullicino PM, Caplan LR, Hommel M. Pathogenesis of lacunar infarcts and small deep infarcts. *Adv Neurol*. 1993;62:125-40.
32. Mohr JP, Albers GW, Amarenco P, Babikian VL, Biller J, Brey RL, Easton JD, Gómez CR, Helgason CM, Kase CS, Pullicino PM, Turpie AGG. Etiology of stroke. *Stroke* 1997; 28: 1501-1506.
33. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965;15:774-784.
34. Tejada J, Díez-Tejedor E, Hernández-Echebarría L, Balboa O. Does a relationship exist between carotid stenosis and lacunar infarction? *Stroke* 2003;34:1404-9.
35. Ferro JM, Massaro AR, Mas JL. Aetiological diagnosis of ischemic stroke in Young adults. *Lancet Neurol* 2010;9:1085-96.
36. Putaala J, Kurkinen M, Tarvos V, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T. Silent brain infarcts and leukoaraiosis in young adults with first-ever ischemic stroke. *Neurology* 2009;72:1823-29.
37. Díaz Guzmán J. Cardioembolic stroke: epidemiology. *Neurología*. 2012;27:4-9.
38. Castillo V, Bogousslavsky J. (1997) Brain embolism. En: Welch K.M.A, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö Bk, Weir B (Eds). *Primer on Cerebrovascular Diseases*. (pp: 286-89). San Diego, California, EE UU. Academic Press.
39. Ribó M. (2008). Historia natural y prevención en el ictus cardioembólico. En Montaner J (Ed). *Prevención del ictus isquémico*. (pp: 156-72), Barcelona, ICG Marge SL.

## Referencias

40. Ghandehari K, Izadi Moud Z. Incidence and etiology of ischemic Stroke in Persian young adults. *Acta Neurol Scan* 2006; 113: 121-4.
41. Siqueira JI, Santos AC, Cabete Fabio SR, Sakamoto AC. Cerebral infarction in patients aged 15 to 40 years. *Stroke* 1996;27:2016-2019.
42. O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, Dinicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and Cardiovascular Health: The Dose Makes the Poison or the Remedy. *Mayo Clin Proc* 2014;89:382-393.
43. Ker J, Van Der Merwe C. Isolated left ventricular non-compaction as a cause of thrombo-embolic stroke: a case report and review. *Cardiovasc JF Afr* 2006;17:146-7.
44. Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 1997;72:26-31.
45. Stollberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:91-100.
46. Stollberger C, Winkler-Dworak M, Blazek G, Finsterer J. Cardiologic and neurologic findings in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction relating to echocardiographic indication. *Int J Cardiol* 2007;119:28-32.
47. Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS, Adeyemi B, Jackson G, McKenna WJ, Sharma S, Elliot PM. Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *Eur Heart J* 2008; 29:89-95.
48. Stollberger C, Finsterer J. Cardiologic and neurologic findings in left ventricular hypertrabeculation/non-compaction related to wall thickness, size and systolic function. *Eur J Heart Fail* 2005;7:95-7.
49. Conces DJ Jr, Ryan T, Tarver RD. Noncompaction of ventricular myocardium: CT appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:717-8.
50. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation* 1990;82:507-13.
51. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:493-500.

## Referencias

52. Finsterer J, Stollberger C, Molzer G, Winkler-Dworak M, Blazek G. Cerebrovascular events in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction with and without myopathy. *Int J Cardiol* 2008;130:344–8.
53. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Huezey JY, Lowe JE, Olsson SB, Pritowsky EN, Tamargo JL, Wann LS. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 101-98.
54. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010; 31: 2369–2429.
55. Alhadramy O, Jeerakathil TJ, Majumdar SR, Najjar E, Choy J, Saqqur M. Prevalence and Predictors of Paroxysmal Atrial Fibrillation on Holter Monitor in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2010; 41: 2596-2600.
56. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–8.
57. Potpara TS, Lip GYH. Ischemic Stroke and atrial fibrillation- A deadly serious combination. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 461–462.
58. Benjamin EJ, Wolf PA, D’Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946–952.
59. Liao J, Khalid Z, Scallan, Morillo C, O’Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007; 38: 2935-2940.
60. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370:2478-2486.
61. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov B, Kevin E. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2014; 370:2467-2477.

## Referencias

62. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155–166.
63. Lévy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2670-4.
64. Sankaranarayanan R, Kirkwood G, Dibb K, Garrat C. Comparison of atrial fibrillation in the Young versus that in the elderly: A review. *Cardiology Research and Practice*. Volume 2013. 2013:976976.
65. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:520-6.
66. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–2870.
67. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290:2685–2692.
68. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–1026.
69. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272.
70. Giroud M, Fayolle H, André N, Dumas R, Becker F, Martin D, Baudoin N, Krause D. Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon. *J Neurol Neurosurg psychiatry* 1995;58:1443.
71. Lee VH, Brown Jr RD, Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection. A population-based study. *Neurology* 2006;67:1809-1812.
72. Béjot Y, Daubail B, Debette S, Durier J, Giroud M. Incidence and outcome of cerebrovascular events related to cervical artery dissection: the Dijon Stroke Registry. *Int J Stroke* 2014;9:879-82.

## Referencias

73. Redekop GJ. Extracranial carotid and vertebral artery dissection: a review. *Can J Neurol Sci* 2008;35:146-52.
74. Debette S, Markus HS. The genetics of cervical artery dissection: a systematic review. *Stroke* 2000;40:459-466.
75. Rubinstein SM, Peerdeman SM, Van Tulder MW, Riphagen I, Haldeman S. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. *Stroke* 2005;36:1575-1580.
76. Martin PJ. Causes of ischaemic stroke in the young. *Postgraduate Medical journal* 1997;24:362-367.
77. Rouvière S, Michelini R, Sarda P, Pagès M. Spontaneous carotid artery dissection in two siblings with osteogenesis imperfecta. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:270.
78. Weiss N, Demeret S, Sonnevile R. Bilateral internal carotid artery dissection in cystathionine beta-synthase deficiency. *Eur Neurol* 2006;55:177.
79. Vila N, Millán M, Ferrer X. Levels of alpha1-antitrypsin in plasma and risk of spontaneous cervical artery dissections: a case-control study. *Stroke* 2003;34:E168.
80. Mawet J, Boukobza M, Franc J. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection in 20 patients. *Neurology* 2013;81:821.
81. Engelter ST, Grond-Ginsbach C, Metso TM, Metso AJ, Kloss M, Debette S, Leys D, Grau A, Dallongeville J, Bodenart M, Samson Y, Caso V, Pezzini A, Bonati LH, Thijs V, Gensicke H, Martin JJ, Bersano A, Touzé E, Tatlisumak T, Lyrer PA, Brandt T. Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events. *Neurology* 2013; 80: 1950-7.
82. Debette S, Leys D. Cervical artery dissection: predisposing factors, diagnosis and outcome. *Lancet Neurol* 2009; 8:668-78.
83. Béjot Y, Aboa-Eboulé C, Debette S, Pezzini A, Tatlisumak T, Engelter S, Grond-Ginsbach C, Touzé E, Sessa M, Metso T, Metso A, Kloss M, Caso V, Dallongeville J, Lyrer P, Leys D, Giroud M, Pandolfo M, Abboud S. Characteristics and outcomes of patients with multiple cervical artery dissection. *Stroke* 2014; 45: 37-41.



## Referencias

84. Béjot Y, Daubail B, Debette S, Durier J, Giroud M. Incidence and outcome of cerebrovascular events related to cervical artery dissection: the Dijon Stroke Registry. *Int J Stroke* 2014; 9: 879-82.
85. Majamaa K, Portimojarvi H, Sotaniemi KA, Myllyla VV. Familial aggregation of cervical artery dissection and cerebral aneurysm. *Stroke* 1994;25:1704-1705.
86. Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG, Kuiper JD. Recurrent spontaneous arterial dissections: risk in familial versus non familial disease. *Stroke* 1996;27:622-624.
87. Schievink WI, Michels VV, Mokri B, Piepgras DG, Perry HO. Brief report: a familial syndrome of arterial dissections with lentiginosis. *N Engl J Medicine* 1995;332:576-579.
88. Biousse V, D'Aglejan-Chatillon J, Touboul PJ, Amarenco P, Bousser MG. Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections. A series of 80 patients. *Stroke* 1995;26:239-9.
89. Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM. Recurrent spontaneous cervical artery dissection. *N Engl J Med* 1994;330:393-7.
90. Brey RL, Coull BM. Coagulation abnormalities in Stroke. En: *Stroke. Pathophysiology, diagnosis and management*. Ed: Mohr JP et al. Churchill-Livingstone. Philadelphia , USA 2004. 4ªedición: 707-721.
91. Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, Bernardi F, Cumming AM, Preston FE, Reitsma PH. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998; 79: 706-708.
92. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-1134.
93. Zöller B, Norlund L, Leksell H, Nilsson JE, von Schenck H, Rosén U, Jepsson JO, Dahlbäck B. High Prevalence of the FVR506Q mutation causing APC resistance in a region of southern Sweden with a high incidence of venous thrombosis. *Thromb Res* 1996; 83: 475-477.
94. Said JM, Brennecke SP, Moses EK, Walker SP, Monagle PT, Campbell J, Bryant VJ, Borg AJ, Higgins JR. The prevalence of inherited thrombophilic polymorphisms in an asymptomatic Australian antenatal population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:536-541.

## Referencias

95. Suárez-Luis, Rodríguez-Rodríguez Y, Roussó-Viota T, Cordero-Eiriz T. Algunas consideraciones acerca de los posibles mecanismo patológicos en el síndrome antifosfolípido e ictus. *Rev Neuro* 2003; 37:654-657.
96. Verro P, Levine SR, Tietjen GE. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1998;29:2245-2253.
97. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: integrating molecular and clinical lessons. *Curr Rheum Rep* 2008;10:67-73.
98. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen R, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Schoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006;4:295-306.
99. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris NE, Hughes GRV, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an International Workshop. *Arthritis and Rheumatism* 1999;42:1309-1311.
100. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. 2nd Edition. *Cephalalgia*, 2004;24(1): 1-160.
101. Cole JW, Kittner SJ. Meta-analysis of results from case control and cohort studies finds that migraine is associated with approximately twice the risk of ischaemic stroke. *Evid Based Med* 2010;15:193-4.
102. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Carolei A. Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2013;44:3032-8.
103. Diener HC, Welch KMA, Mohr JP. Migraine and stroke. In: stroke: pathophysiology, diagnosis and management, Mohr JP, Choi DW, Grotta JC (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia 2004;p629.
104. Welch KM, Levine SR. Migraine-related stroke in the context of the International Headache Society classification of head pain. *Arch Neurol* 1990;47:458-62.

## Referencias

105. Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol* 2012;11:92-100.
106. Eikermann-Haerter K, Lee JH, Yuzawa I. Migraine mutations increase stroke vulnerability by facilitating ischemic depolarizations. *Circulation* 2012;125:335-45.
107. Zeller JA, Frahm K, Baron R. platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:984-7.
108. Tietjen GE, Al-Qasbi MM, Athanas K. Increased von Willebrand factor in migraine. *Neurology* 2001;57:334-6.
109. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* 2005;64:9-15
110. Tietjen GE, Herial NA, White L. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke* 2009;40:2977-82.
111. Lee ST, Chu K, Jung KH. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology* 2008;70:1510-7.
112. Eggers AE. New neural theory of migraine. *Med Hypotheses* 2001;56:360-3.
113. Shechter A, Stewart WF, Silberstein SD, Lipton RB. Migraine and autonomic nervous system function: a population-based, case-control study. *Neurology* 2002;58:422-7.
114. Martínez-Sánchez P, Martínez-Martínez M, Fuentes B, Cuesta MV, Cuéllar-Gamboa L, Idrovo-Freire L, Fernández-Domínguez J, Díez-Tejedor. Migraine and hypercoagulable states in ischemic stroke. *Cephalalgia* 2011;31:1609-1617.
115. Sochurkova D, Moreau T, Lemesle M. Migraine history and migraine-induced stroke in the Dijon stroke registry. *Neuroepidemiology* 1999;18:85-91.
116. Henrich JB, Sandercock PA, Warlow CP, Jones LN. Stroke and migraine in the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol* 1986;233:257-62.
117. Bousser MG. Estrogens, migraine and stroke. *Stroke* 2004;35:2652-2656.
118. Voetsch B, Damasceno BP, Camargo EC, Massaro A, Bacheschi LA, Scaff M, Annichino-Bizzacchi JM, Arruda VR. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults. *Thromb Haemost* 2000;83:229-233.

## Referencias

119. Markus H, Hambley H. Neurology and the blood: Haematological Abnormalities in Ischaemic Stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:150-159.
120. Becker S, Heller C, Gropp F, Scharrer I, Kreuz W. Thrombophilic Disorders in Children with Cerebral Infarction. *The Lancet* 1998;352:1756-1757.
121. Ganesan V, McShane MA, Liesner R, Cookson J, Hann I, Kirkham FJ. Inherited prothrombotic states and ischaemic stroke in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:508 -511.
122. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtype. *Stroke* 2001;32:1793-1799.
123. Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, Costa A, Archetti S, Grassi M, Akkawi NM, Albertini A, Assanelli D, Vignolo LA, Padovani A. Inherited thrombophilic disorders in Young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2003;34:28-33.
124. Karttunen K, Hiltunen L, Rasi V, Vahtera E, Hillbom M. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood coagulation and fibrinolysis* 2003;14:261-268.
125. Martínez-Sánchez P, Medina-Báez J, Lara-Lara M, Oliva-Navarro J, Cazorla-García R, Ruiz-Ares G, Martínez-Martínez M, Fuentes B, Díez-Tejedor E. Bajo rendimiento del ecocardiograma, comparado con el Doppler transcraneal, en la detección de la comunicación derecha-izquierda. *Neurología* 2012;27:61-67.
126. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-1152.
127. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
128. Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Oliver-Ruis JM, Ortega-Casarrubios MA, Idrovo-Freire L, Díez-Tejedor E. Migraine and interatrial septal abnormalities in patients under 55 with cryptogenic stroke. *Med Clin (Barc)* 2008;131:521-525.
129. Kutty S, Sengupta PP, Khandheria BK. Patent foramen ovale: the known and the to be known. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1665-1671.

## Referencias

130. Thaler DE, Saver JL. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Current opinion in Cardiology* 2008;23:537-544.
131. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tulio MR, Lutz JS, Elkind MSV, Griffith J, Jaigobin C, Mattle HP, Michel P, Mono ML, Nedeltchev K, Papetti F, Thaler DE. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81:619-625.
132. Offelli P, Zanchetta M, Pedon, Marzot F, Cucchini U, Pegoraro C, Iliceto S, Pengo V. Thrombophilia in young patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Thrombosis and haemostasis* 2007;98:906-907.
133. Botto N, Spadoni I, Giusti S, Ait-Ali L, Sicari R, Andreassi MG. Prothrombotic mutation and risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale. *Stroke* 2007;38:2070-2073.
134. Giardini A, Donti A, Formigari R, Bronzetti G, Prandstraller D, Bonvicini M, Palareti G, Guidetti D, Gaddi O, Picchio FM. Comparison of results of percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism in patients with versus without thrombophilia. *American Journal of Cardiology* 2004;94:1012-1016.
135. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G I. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne study. *Neurology* 1996;46:1301-1305
136. Griffiths D, Sturm J. Epidemiology and etiology of young stroke. *Stroke Res and Treat* 2011; 2011:209370.
137. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Ferioli S, De los Rios La Rosa F, Broderick JP, Kleindorfer DO. Age at stroke. Temporal trends in stroke incidence in large, biracial population. *Neurology* 2012;79:1781-1787.
138. 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;40:1195-1203.
139. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. *Stroke* 1997;28:1702-1709.

## Referencias

140. Bradley S, Boden-Albala B, Lin IF, Sacco RL. Stroke in the young in the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2002;33:2789-2793.
141. Carolei A, Marini C, Ferranti E, Frontoni M, Prencipe M, Fieschi C. A Prospective Study of Cerebral Ischemia in the Young: Analysis of Pathogenic Determinants. *Stroke* 1993; 24: 362-367.
142. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, Buchholz DW, Earley CJ, Feeser BR, Johnson CJ, Macko RF, McCarter RJ, Price TR, Sherwin R, Sloan MA, Wityk RJ. Cerebral infarction in young adults. The Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998;50: 890-894.
143. Patella R, Spalloni A, Ferrari M, La Starza S, Bozzao A, Rasura M. Cerebral ischemia in young patients (under 45 years of age): clinical and neuroradiological follow-up. *Neurol Sci* 2011; 32: 427-432.
144. Kwon SU, Kim JS, Lee JH, Lee MC. Ischemic stroke in Korean young adults. *Acta Neurol Scand* 2000;101:19-24.
145. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin* 1992; 10: 113-124.
146. Adams HP, Kapelle LJ, Biller J, Gordon DL, Love BB, Gómez F, Heffner M. Ischemic Stroke in Young Adults: Experience in 329 Patients Enrolled in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Arch Neurol* 1995; 25: 491-495.
147. Chan MTY, Nadareishvili CG, Norris JW. Diagnostic Strategies in Young patients with ischemic stroke in Canada. *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 120-124.
148. Razzaq AA, Khan BA, Baig SM. Ischemic stroke in young adults of South Asia. *JPM* 2002;52:417-30.
149. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol* 2013;70:51-57.
150. Bevan h, Sharma K, Bradley W. Stroke in young adults. *Stroke* 1990;21:382-386
151. Lee TH, Hsu W, Chen ChJ, Chen ST. Etiologic Study of Young Ischemic Stroke in Taiwan. *Stroke* 2002; 33: 1950-1955.

## Referencias

152. Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, Molina JA, Gómez de la Cámara A. Causes of ischemic stroke in Young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur Neurol* 2007;57:212-8.
153. Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, Arnold M, Caso V, Mattle HP, Schroth G, Remonda L, Sturzenegger M, Fischer U, Baumgartner RW. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 191-195.
154. Fromm A, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Naess H. Comparison between ischemic stroke patients < 50 years and  $\geq 50$  years admitted to a single centre: The Bergen Stroke Study. *Stroke Research and Treatment* 2011;20;2011:183-256.
155. Tan KS, Tan CT, Churilov L, Mackay M, Donnan GA. Ischemic stroke in young adults: a comparative study between Malaysia and Australia. *Neurology Asia* 2010; 15: 1-9.
156. Tarazona B, Ramos W, Arce J, Yarinsueca J, Morales S, Ronceros G, Galarza C, Pérez J. Etiology and risk factors for a first episode of cerebral ischemia in Young adults. *Neurología* 2010;25:470-477.
157. Dharmasaroja PA, Muengtawepong S, Lechawanich C, Pattaraarchachai J. Causes of ischemic stroke in young adults in Thailand: A pilot study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2011; 20: 247-250.
158. Larrue V, Berhoune N, Massabuau P, Calviere L, Raposo N, Viguier A, Nasr N. Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2011; 76: 1983-1988.
159. Chancellor AM, Glasgow GL, Ockelford PA, Johns A, Smith J. Etiology, prognosis, and hemostatic function after cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1989;20:477-482.
160. Balci K, Utku U, Asil T, Celik Y. Ischemic stroke in Young adults risk factors, subtypes and prognosis. *The Neurologist* 2011;17:16-20.
161. Rasura M, Spalloni A, Ferrari M, De Castro S, Patella R, Lisi F, Beccia M. A case series of young stroke in Rome. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 146-152.
162. Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Maaijwee NA, Schoonderwaldt HC, Dorresteijn LD, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA*. 2013;309:1136-44.
163. Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. *Arch Neurol* 1987;44:479-82.

## Referencias

164. Gattellari M, Goumas C, Aitken R, Worthington JM. Outcomes for Patients with Ischaemic Stroke and Atrial Fibrillation: The PRISM Study (A Program of Research Informing Stroke Management). *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 370-382.
165. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith, Raaschou HO, Olsen TS. Acute Stroke with Atrial Fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996; 27: 1765-1769.
166. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: Results from population-based study. *Stroke* 2005; 36: 1115-1119.
167. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, Priano L, Baima C, Giraud M, Rizzuto A, Azzaro C, Lentini A, Bergamasco B. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk in different age classes. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:154 –159.
168. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM. Etiology of and risk factors for cerebral infarction in young adults in western Norway: a population-based case-control study. *European Journal of Neurology* 2004; 11: 25–30.
169. Spengos K, Vemmos KN. Etiology and outcome of cardioembolic stroke in young adults in Greece. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51: 127-132.
170. Leys D, Bandu L, Hénon H, Lucas C, Mounier-Vehier F. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59: 26–33.
171. Fromm A, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Naess H. Comparison between ischemic stroke patients <50 years and ≥50 years admitted to a single centre: The Bergen Stroke Study. *Stroke Res Treat* 2011: 183256.
172. Sanak D, Hutyra M, Král M, Bártkova A, Zapletalová J, Fedorco M, Veverka T, Dornal T, Skála T, Skoloudík D, Táborský M, Kanovský P. Atrial fibrillation in young ischemic stroke patients: an underestimate cause?. *Eur Neurol* 2015;73:158-63.
173. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *New England Journal of Medicine* 2001;12:898-906.
174. González-Suárez I, Fuentes-Gimeno B, Ruiz-Ares, Martínez-Sánchez P, Díez-Tejedor. Varicella-Zoster virus vasculopathy. A review description of a new case with multifocal brain hemorrhage. *J Neurol Sci* 2014; 338:34-8.
175. Onwuchekwa AC, Onwuchekwa RC, Asekomeh EG. Stroke in young Nigerian adults. *Journal of vascular nursing* 2009;27:98-102.



## Referencias

176. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Lakos G, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, Meroni PL, Derksen RHW, de Groot PG, Gromnica-Ihle E, Baleva M, Mosca M, Bombardieri S, Houssiau F, Gris JC, Quéré I, Hachulla E, Vasconcelos C, Roch B, Fernández-Nebro A, Boffa MC, Hughes GRV, Ingelmo M. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis and Rheumatism* 2002;46:1019-1027.
177. Gromnica-Ihle E, Schössler W. Antiphospholipid syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:67.
178. Munts AG, van Gerderen PJ, Dipple DW. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischemia. *J Neurol* 1998;245:21.
179. Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, Massai G, Amaducci L, Inzitari D. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke* 1992;23:189-193.
180. Angelinini L, Ravelli A, Caporali R, Rumi V, Nardocci N, Martini A. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994;94:500-503.
181. Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990;40:1190-1196.
182. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL. Antiphospholipid antibodies and stroke in Young women. *Stroke* 2002;33:2396-2400.
183. Nagaraja D, Cristopher R, Manjari T. Anticardiolipin antibodies in ischemic stroke in the Young: Indian experience. *Journal of Neurological Sciences* 1997;150:137-142.
184. Brey RL. Antiphospholipid antibodies in Young adults with stroke. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2005;20:105-112.
185. Mishra MN, Rohatgi S. Antiphospholipid antibodies in young Indian patients with stroke. *Journal of postgraduate medicine* 2009;55:161-164.
186. Lim W, Crowther MA. Antiphospholipid antibodies: a critical review of the literatura. *Current opinion in Hematology* 2007;14:494-499.

## Referencias

187. Schwaag S, Nabavi DG, Frese A, Husstedt IW, Evers S. The association between migraine and juvenile stroke: a case-control study. *Headache* 2003;43:90-95.
188. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: a case-control study. *British medical Journal* 1999;318:13-18.
189. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischemia in young adults. *Lancet* 1996;347:1503-1506.
190. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovich A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, Bousser MG. Case-control study of migraine and risk of ischemic stroke in Young women. *British medical Journal* 1995;310:830-833.
191. Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB, Visy JM, Alperovitch A, Tehindrazanarivelo A, Biousse V, Woimant F, Bousser MG. Migraine and risk of ischaemic stroke : a case-control study. *British medical Journal* 1993;307:289-292.
192. Lidegaard O. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1995;102:153-159.
193. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997; 54:362-368.
194. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b3914.
195. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296: 283-291.
196. Allais G, Gabellari IC, Mana O, Schiapparelli P, Terzi MG, Benedetto C. Migraine and stroke: the role of oral contraceptives. *Neurol Sci* 2008;29:12-14.
197. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stem B, Mitchell BD, Kittner SJ. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007; 38: 2438-2445.
198. Diener HC, Beck CA. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology* 2009;73:1-2.

## Referencias

199. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 2005;64:614-20.
200. D'Anglejan-Chatillon, Ribeiro V, Mas JL, Youl BD, Bousser MG. Migraine: a risk factor for dissection of cervical arteries. *Headache* 1989;29:560-561.
201. Tzourio C, Benslamia L, Guillon B, Aidi S, Bertrand M, Berthet K, Bousser MG. Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study. *Neurology* 2002;59:435-437.
202. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Volta GD. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 1999;52:1622-1625.
203. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect of migraine of closure of cardiac right to left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or haemodynamic reasons. *Lancet* 2000;356:1648-1651.
204. Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, Mattle HP, Wahl A, Seiler C, Windecker S. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* 2004;62:1399-1401.
205. Post MC, Thijs V, Herroelen L, Budts WIHL. Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine. *Neurology* 2004;62:1399-1401.
206. Davis D, Gregson J, Willeit P, Stephan B, Salman RAS, Brayne R. Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: Systematic review and stratified meta-analysis of association studies. *Neuroepidemiology* 2013;40:56-67.
207. D'Amico d, Moschiano F, Leone M, Ariano C, Ciusani E, Erba N, Grazi L, Ferraris A, Schieron F, Bussone G. Genetic abnormalities of the protein C system: shared risk factors in young adults with migraine with aura and with ischemic stroke? *Cephalalgia* 1998; 18: 618-621.
208. Wammes-van der Heijden EA, Tijssen CC, van't Hoff AR, Egberts AC.. A thromboembolic predisposition and the effect of anticoagulants on migraine. *Headache* 2004; 44:399-402.
209. Oterino A, Valle N, Bravo Y, Muñoz P, Sanchez-Velasco P, Ruiz-Alegria C, Castillo J, Leyva-Cobian F, Vadillo A, Pascual J.. MTHFR T677 homozygosis influences the presence of aura in migraneurs. *Cephalalgia* 2004.24: 491-494.

## Referencias

210. Martínez-Martínez M, Cazorla-García R, Rodríguez de Antonio LA, Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Díez-Tejedor E. Estados de hipercoagulabilidad e ictus isquémico en pacientes jóvenes. *Neurología* 2010;25:343-8.
211. Martínez-Martínez M. Trombofilia, migraña y foramen oval permeable en paciente joven con ictus isquémico. Tesis Doctoral de la Universidad Autónoma de Madrid. Lectura en Marzo de 2014.
212. Jiang BI, Ryan KA, Hamedani A, Cheng Y, Sparks MJ, Koontz D, Bean CJ, Gallagher M, Hooper WC, McArdle PF, O'Connell JR, Stine OC, Wozniak MA, Stern BJ, Mitchell BD, Kittner SJ, Cole JW. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:961-7.
213. Sancho Pellicer A, Labrador Fuster J. Aneurismas del tabique interauricular. Presentación de 3 casos. *Rev Esp Cardiol* 2000;56:1129-31.
214. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, Chedru F, Guérin F, Bousser MG, de Recondo J. Atrial septal aneurism and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age: a study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993;24:1865-1873
215. Ebrahimi HA, Moghadam AH, Aredestani E. Evaluation of Patent Foramen Ovale in Young Adults with Cryptogenic Stroke. *ARYA Atheroscler* 2011; 7: 74-77.
216. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke. The German Data Bank. *Stroke* 2001;32:2559-2566.
217. Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Fernandez P, Licata G. Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a Department of Internal Medicine and classified by TOAST classification. *Int Angiol*. 2006;25:261-7.
218. Murat Sumer M, Erturk O. Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence. *Neurol Sci*. 2002;22:449-54.
219. Lin HJ, Wolf PA, Hayes MK, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke Severity in Atrial Fibrillation: The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27: 1760-1764

## Referencias

220. Fagniez O, Tertian G, Dreyfus M, Ducreux D, Adams D, Denier C. Hematological disorders related cerebral infarctions are mostly multifocal. *Journal of the Neurological Sciences* 2011;304:87-92.
221. Rodríguez-Sanz A, Martínez-Sánchez P, Prefasi D Fuentes B, Pascual-Salcedo D, Blanco-Bañares MJ, Díez-Tejedor E. Antiphospholipid antibodies correlate with Stroke severity and outcome in Patients with antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity* 2014;1:1-7.
222. Fuentes B, Díez-Tejedor E. Stroke units: many questions, some answers. *Int J Stroke* 2009;4:28-37.
223. Tamm A, Siddiqui M, Shuaib A, Butcher K, Jassal R, Muratoglu M, Buck BH. Impact of stroke care unit on patient outcomes in a community hospital. *Stroke* 2014;45:211-6.
224. Kalra L. Does age affect benefits of Stroke unit rehabilitation? *Stroke* 1994;25:346-51
225. Saposnik G, Kapral MK, Coutts SB, Fang J, Demchuk AM, Hill MD; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network (RCSN) for the Stroke outcome Research Canada (SORcan) Working group. Do all age groups benefit from organized inpatient stroke care? *Stroke* 2009;40:3321-7.
226. Stroke Unit Trialist Collaboration. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (Stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997;314:1151-9.
227. Stroke Unit Trialists Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD000197.doi:10.1002/14651858.CD000197.pub3.
228. Ferro JM, Crespo M. Prognosis after transient ischemic attack and ischemic stroke in young adults. *Stroke* 1994;25:1611-1616.
229. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Nyland G, Myhr KM. Incidence and short-term outcome of cerebral infarction in Young adults in Western Norway. *Stroke* 2002;33:2105-2108.
230. Marini C, Totaro R, Carolei A. Long-term prognosis of cerebral ischemia in Young adults. *Stroke* 1999;30:2320-2325.

## Referencias

231. Synhaeve NE, Arntz R, Maaijwe NAM, Rutten-Jacobs LCA, Schoonderwaldt HC, Dorresteijn LDA, Kort PLM, van Dijk EJ, Leeuw FE. Poor long-term functional outcome after stroke among adults aged 18 to 50 years. Follow-up of transient ischemic attack and stroke patients and unelucidated risk factor evaluation (FUTURE) study. *Stroke* 2014;45:00-00.
232. Roquer J, Campello AR, Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke*. 2003;34:1581-5.
233. Horner S, Niederkorn K, Schnabl S, Fazekas F. MitarbeiterInnen am Osterreichischen Stroke-Unit Register und in Zusammenarbeit mit der Gesundheit Osterreich GmbH, Geschäftsbereich BIQS. [Gender aspects of Ischemic stroke. An analysis of the Austrian Stroke-Unit Registry]. *Wien Med Wochenschr*. 2008;158:446-52.
234. Palm F, Urbanek C, Wolf J, Buggle F, Kleemann T, Hennerici MG, Inselmann G, Hagar M, Safer A, Becher H, Grau AJ. Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a population-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33:69-75.
235. Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Fernández-Domínguez J, Ortega-Casarrubios Mde L, Aguilar-Amar MJ, Abenza-Abildúa MJ, Idrovo-Freire L, Díez-Tejedor E. Young women have poorer outcomes than men after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:455-63.
236. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009;40:1082-90.
237. Macciocchi SN, Diamond PT, Alves WM, Mertz T. Ischemic stroke: relation of age, lesion location, and initial neurologic deficit to functional outcome. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79:1255-7.
238. Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: The Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12:119-26.
239. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. A report of the Trial of Org 10172 in acute stroke treatment (TOAST). *Neurology* 1999;13:126-31.

## Referencias

240. Sato S, Toyoda K, Uehara T, Toratani N, Yokota C, Moriwaki H, Naritomi H, Minematsu K. Baseline NIH Stroke scale score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology* 2008;70:2371-7.
241. Putaala J, Metso TM, Metso AJ, Makela E, Haapaniemi E, Salonen O, Kaste M, Tatlisumat T. Thrombolysis in young adults with Ischemic Stroke. *Stroke* 2009;40:2085-91.
242. Emberson J, Lees K, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley R, Murray G, Olivot JM, for the Stroke Thrombolysis Trialists Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-35.
243. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes. A population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 2000;31:1062-1068.
244. Seet RC, Zhang Y, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Relationship between chronic atrial fibrillation and worse outcomes in stroke patients after intravenous thrombolysis. *Arch Neurol* 2011; 11: 1454-1558.
245. Nam HS, Kim HC, Kim YD, Lee HS, Kim J, DH Lee. Long-term mortality in patients with stroke of undetermined etiology. *Stroke* 2012;43:2948-2956.
246. Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction. *Lancet Neurology* 2003;2:238-45.
247. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
248. Clavier I, Hommel M, Besson, Noëlle B, Ferjus Perret JL. Long-term prognosis of symptomatic lacunar infarcts: a hospital-based study. *Stroke* 1994;25:2005-09.
249. Samuelsson M, Lindell D, Norrving B. Presumed pathogenic mechanisms of recurrent stroke after lacunar infarction. *Cerebrovascular Dis* 1996;27:661-666.
250. Giroud M, Gras P, Milan C, Arveux P, Beuriat P, Vion P, Dumas R. Natural history of lacunar síndromes. Contribution of the Dijon registry of cerebrovascular complications. *Revue Neurol (Paris)* 1991;147:566-72.

## Referencias

251. Samuelsson M, Söderfelt B, Olsson GB. Functional outcome in patients with lacunar infarction. *Stroke* 1996;27:842-846.
252. Redfors P, Jood K, Holmegaard L, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Stroke subtype predicts outcome in young and middle-aged stroke sufferers. *Acta Neurol Scand*. 2012;126:329-35.
253. Kremer C, Mosso M, Georgiadis S, Benninger D, Arnold M, Baumgartner E. Carotid dissection with permanent and transient occlusion or severe stenosis. Long-term outcome. *Neurology* 2003;60:271-275.
254. Dziewas R, Konrad C, Dräger B, Even S, Besselmann M, Lüdemann P, Kuhlenbäumer G, Stögbauer F, Ringelstein EB. Cervical artery dissection --clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *Journal of Neurology* 2003;250:1179-1184.
255. Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F. Spontaneous Carotid dissection with acute stroke. *Arch Neurol* 1987;44:137-140.
256. Bassi P, Lattuada P, Gomitoni A. Cervical cerebral artery dissection: a prospective study (preliminary report). *Neurological sciences* 2003;24:supplement s4-s7.
257. Zinkstok SM, Vergouwen MD, Engelter ST, Lyrer PA, Bonati LH, Arnold M, Mattle HP, Fischer U, Sarikaya H, Baumgartner RW, Georgiadis D, Odier C, Michel P, Putaala J, Griebbe M, Wahlgren N, Ahmed N, van Geloven N, de Haan RJ, Nederkoorn PJ. Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data. *Stroke* 2011; 42: 2515-20.
258. Prefasi D, Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Rodríguez-Sanz A, Ruiz-Ares G, Sanz-Cuesta B, Lara M, Díez-Tejedor E. Intravenous thrombolysis in Stroke Patients under 55 years of age: is there a different effect according to etiology and severity? *J Thromb Thombolysis* 2014; 37: 557-64.
259. Montalbán J, Codina A, Ordi J, Vilardell M, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies in cerebral ischemia. *Stroke* 1991;22:750-753.
260. Putaala J, Curtze S, Hiltunen S, Tolppanen H, Tatlisumak T. Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 2009;40:2698-703.



## Referencias

261. Marini C, Totaro R, De Santis F, Ciancarelli I, Baldassarre M, Carolei A. Stroke in Young adults in the community-based L'Aquila registry: incidence and prognosis. *Stroke* 2001;32:52-6.
262. De Jong G, Van Raak L, Kessels F, Lodder J. Stroke subtype and mortality: a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *Journal of clinical epidemiology* 2003;56:262-268.
263. Stead LG, Gilmore RM, Bellolio MF, Jain A, Rabinstein AA, Decker WW, Agarwal D, Brown Jr RD.. Cardioembolic but not other stroke subtypes predict mortality independent of stroke severity at presentation. *Stroke research and treatment* 2011;Article ID281496.
264. Brainin M, Seiser A, Czvitkovits B, Pauly E. Stroke subtype is an age-independent predictor of first-year survival. *Neuroepidemiology* 1992;11:190-195.
265. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neuendorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence and long-term survival in ischemic stroke subtypes, a population based study. *Stroke* 2001;32:2735-40.
266. Salgado AV, Ferro JM, Gouveia-Oliveira A. Long-term prognosis of first-ever lacunar strokes. A Hospital-based study. *Stroke* 1996;27:661-666.
267. Staaf G, Lindgren A, Norrving B. Pure motor stroke from presumed lacunar infarct: long-term prognosis for survival and risk of recurrent stroke. *Stroke* 2001;32:2592-96.
268. Eriksson SE, Olsson JE. Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke: a fourteen-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:171-180.
269. Kappelle LJ, Adams HP, Heffner ML, Torner JC, Gomez F, Biller J. Prognosis of Young adults with ischemic stroke. A long-term follow-up study assessing recurrent vascular events and functional outcome in the Iowa Registry of stroke in young adults. *Stroke* 1994;25:1360-1365.
270. Yokota C, Minematsu k, Hasegawa Y, Yamaguchi T. Long-term prognosis, by stroke subtypes, after a first-ever stroke: a hospital-based study over a 20-year period. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:111-6.
271. Sacco SE, Whisnant JP, Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM. Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population. *Stroke* 1991;22:1236-41.

## Referencias

272. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kasai T, Ozasa K. Twenty-four-hour blood pressure and MRI as predictive factors for different outcomes in patients with lacunar infarct. *Stroke* 2002;33:297-305.
273. Gatenby PA. Controversies in the antiphospholipid syndrome and stroke. *Thrombosis Research* 2004;114:483-488.
274. The antiphospholipid antibodies in Stroke Study Group-Babikian VL, Brey RL, Coull BM, Dewitt LD, Feinberg WM. Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke* 1990;21:1268-73.
275. Levine SR, Brey RL, Sawaya KL, Salowich-Palm L, Kokkinos J, Kostrzema B, Perry M, Havstad S, Carey J. Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol* 1995;38:119-24.
276. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciavarella N, Mazzucconi MG, Schinco PC, Ruggeri M, Pogliani EM, Gamba G, Rossi E, Baudo F, Manotti C, D'Angelo A, Palareti G, De Stefano V, Berretini M, Barbui T. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996;100:530-6.
277. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, Escudero A, Cuadrada MJ, Hughes GRV. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome. *Arch Intern Med* 2002;162:1164-9.
278. Rosove MH, Brewer PMC. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303-8.
279. Feldmann E, Levine SR. Cerebrovascular disease with antiphospholipid antibodies: immune mechanisms, significance and therapeutic options. *Ann Neurol* 1995;37:114-30.
280. Piechowski-Jozwiak B, Bogousslavsky J. Stroke and patent foramen ovale in Young individuals. *Eur Neurol* 2013;69:108-117.
281. Lamy G, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystam D, Coste J, Mas JL. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. Atrial septal aneurysm. *Stroke* 2002;33:706-711.

## Referencias

282. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-1746.
283. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. *Circulation* 2002;105:2625-2631.
284. Fischer D, Gardiwal A, Haentjes J, Klein G, Meyer GP, Drexler H, Hausmann D, Schaefer. Sustained risk of recurrent thromboembolic events in patients with patent foramen ovale and paradoxical embolism: long-term follow-up over more than 15 years. *Clin Res Cardiol* 2012;101:297-303.
285. Stone DA, Godard J, Coretti MC, Kittner SJ, Sample C, Price T. Patent foramen ovale: association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J* 1996;131:158-161.
286. Schuchlenz HW, Weihs W, Horner, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med* 2000;109:456-462.
287. Serena J, Marti-Fàbregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Pérez-Ayuso MJ, Masjuan J, Segura T, Gallego J, Dávalos A.. CODICIA, right-to-left shunt in cryptogenic stroke study, stroke Project of the cerebrovascular diseases study group, spanish society of neurology: recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke* 2008;39:3131-3136.
288. Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Medina-Báez, Grande M, Llorente C, Parrilla P, Fuster A, Gil A, Sánchez M, Olguín C, García-Caballero J, Díez-Tejedor E. Desarrollo de una vía clínica para la atención del ictus agudo en un hospital con Unidad de Ictus. *Neurología* 2010;25:17-26.
289. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:490-6.
290. Serena J, Irimia P, Calleja S, Blanco M, Vivancos J, Ayo-Martín O; Representación de la Sociedad Española de Neurosonología (SONES). Ultrasound measurement of carotid stenosis: recommendations from the Spanish Society of Neurosonology. *Neurología* 2013;28:435-42.

## Referencias

291. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, Dichgans M, Martus P, Holzhausen M, Böttcher T, Heuschmann PU, Tatlisumak T, Tanislav C, Jungehulsing GJ, Giese AK, Putaala J, Huber R, Bodechtel U, Lichy C, Enzinger C, Schmidt R, Hennerici MG, Kaps M, Kessler C, Lackner K, Paschke E, Meyer W, Mascher H, Riess O, Kolodny E, Norrving B. Stroke in Young Fabry Patients (SIFAP) Investigators. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke*. 2013;44:340-9.
292. Avellana P, Segovia J, Ferrero, Vázquez R, Brugada J, Borrás X, Alonso-Pulpón L, Cinca J. Anticoagulation therapy in Patients with heart failure due to systolic dysfunction and sinus rhythm: analysis of REDINSCOR registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:705-12
293. Montaner J, Alvarez-Sabín J. NIH stroke scale and its adaptation to Spanish. *Neurologia*. 2006 May;21:192-202.
294. VanSwieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988 May;19:604-7.
295. Sims JR, Rezai L, Schaefer W, Vangel M, Rosenthal ES, Lev MH, Schwamm LH. ABC/2 for rapid clinical estimate of infarct, perfusion, and mismatch volumes. *Neurology* 2009;72:2104-2110.
296. Sobrino García P, García Pastor A, García Arratibel A, Vicente Peracho G, Rodríguez Cruz PM, Pérez Sánchez JR, Díaz Otero F, Vázquez Alén P, Villanueva Osorio JA, Gil Núñez A. Aetiological classification of ischaemic strokes: comparison of the new A-S-C-O classification and the classification by the Spanish Society of Neurology's Cerebrovascular Disease Study Group. *Neurología* 2013;28:417-24.
297. Singh N, Pan Y, Muengtaweepansa S, Geller TJ, Cruz-Flores. Cannabis-Related Stroke: Case Series and Review of Literature. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2012;21: 555-560.
298. Wolff V, Armspach JP, Lauer V, Rouyer O, Bataillard M, Marescaux C, Geny B. Cannabis-related Stroke: Myth or Reality? *Stroke* 2013;44:558-563.
299. Xiong G, Velez A, Khanna A. Anabolic Steroids Abuse And Ischemic Stroke: A Case Report And Literature Review. *Neurology* 2014; 82 no. 10 Supplement P6.247.

## Referencias

300. Tayal AH, Tian M, Kelly KM. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke, *Neurology* 2008;71:1696–1701.
301. Miller DJ, Khan MA, Schultz LR. Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *Journal of the Neurological Sciences* 2013; 324, 1-2 57–61, 2013.
302. Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology* 2010;74: 1666–1670.
303. Bhatt A, Majid A, Razak A, Kassab M, Hussain S, Safdar A. Predictors of occult paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic strokes detected by long-term noninvasive cardiac monitoring. *Stroke Research and Treatment* 2011, Article ID 172074, 5 pages, 2011.
304. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Hecks DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:00-00.
305. Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Ribo M, Rubiera M, Alvarez-Sabín J. Differential pattern of tissue plasminogen activator-induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes. *Stroke* 2004;35:486-490.
306. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnel MJ, Sacco RL, Connolly SJ, for the Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13:429-438.
307. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> Fecha de búsqueda 16 de febrero de 2015.



# Producción científica

INFARTO CEREBRAL EN PACIENTES DE HASTA 50 AÑOS:  
IMPACTO DE LOS SUBTIPOS ETIOLÓGICOS EN LA  
GRAVEDAD Y EVOLUCIÓN





### **ARTÍCULOS EN REVISTAS CIENTÍFICAS INTERNACIONALES**

1. Atrial fibrillation in young stroke patients: do we underestimate its prevalence? Prefasi D, Martínez-Sánchez P, Rodríguez-Sanz A, Fuentes B, Filgueiras-Rama D, Ruiz-Ares G, Sanz-Cuesta BE, Díez-Tejedor E. *Eur J Neurol* 2013;20:1367-74

### **PUBLICACIONES TIPO ABSTRACT**

1. Fibrilación auricular en pacientes jóvenes con infarto cerebral: ¿se subestima su existencia? Prefasi Gomar D, Rodríguez Sanz A, Martínez Sánchez P, Fuentes Gimeno B, Díez Tejedor E. *Neurología*. 2012;27:31-31.
2. Pacientes jóvenes con infarto cerebral: ¿es la fibrilación auricular (FA) más frecuente de lo esperado? Prefasi Gomar D, Rodríguez Sanz A, Martínez Sánchez P, Fuentes B, Díez Tejedor E. *Rev Neurol* 2013;56(7):393-393.
3. Atrial Fibrillation In Young Stroke Patients: Do We Underestimate Its Prevalence? Prefasi D; Martinez-Sanchez P; Rodriguez-Sanz A; Fuentes B; Ruiz-Ares G; Filgueiras-Rama D; Diez-Tejedor E. *Stroke*.2013; 44: ATP202.
4. Atrial fibrillation in young stroke patients: Do we underestimate its prevalence? Prefasi D, Martinez-Sanchez P, Rodriguez-Sanz A, Fuentes B, Filgueiras-Rama D, Diez-Tejedor. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35 (suppl 3): 490-490
5. Atrial fibrillation in young stroke patients: Do we underestimate its prevalence? Prefasi D, Martinez-Sanchez P, Rodriguez-Sanz A, Fuentes B, Filgueiras-Rama D, Diez-Tejedor. *J Neurol* 2013; 260 (Suppl 1):S1-S280.

### **COMUNICACIONES A CONGRESOS**

1. Fibrilación auricular en pacientes jóvenes con infarto cerebral: ¿se subestima su existencia? Prefasi Gomar D, Martínez Sánchez P, Rodríguez Sanz A, Fuentes Gimeno B, Díez Tejedor E, LXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, 20-24 de Noviembre de 2012. (comunicación oral).
2. Influencia del subtipo etiológico de infarto cerebral en la gravedad y evolución en pacientes de hasta 50 años. Prefasi Gomar D, Martínez Sánchez P, Fuentes

## Producción científica

Gimeno B, LLamas Y, Díaz de Terán J, Illán Gala I, ; Báez M, Miñano , Pérez Lucas, Mañez J, Alba Suárez, E, Rodríguez-Pardo De Donlebún J, Calle De Miguel C, Sanz Cuesta BE, Ruiz G, Rodríguez Sanz A, Díez Tejedor E. LXVI Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología. Valencia, 18 al 22 de noviembre de 2014 (Póster estelar)

3. Validación de la escala RoPE en pacientes  $\leq 50$  con infarto cerebral de origen indeterminado. Prefasi Gomar D, Martínez Sánchez P, Fuentes Gimeno B, Díaz de Terán J, Illán Gala I Báez M, Miñano E, LLamas Y, Alba Suárez E, Calle De Miguel C, Rodríguez-Pardo De Donlebún J, Pérez Lucas J, Sanz Cuesta BE, Ruiz G, Madero Jarabo R, Díez Tejedor E. LXVI Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología. Valencia, 18 al 22 de noviembre de 2014 (Comunicación oral).
4. Atrial Fibrillation In Young Stroke Patients: Do We Underestimate Its prevalence? Prefasi D, Martinez-Sanchez P, Rodriguez-Sanz A, Fuentes B, Filgueiras-Rama D, Diez-Tejedor E. International Stroke Conference. Honolulu, USA. 6-8 February 2013.
5. Atrial fibrillation in young stroke patients: Do we underestimate its prevalence? Prefasi D, Martinez-Sanchez P, Rodriguez-Sanz A, Fuentes B, Filgueiras-Rama D, Diez-Tejedor. European Stroke Conference . LONDON, UK 28 – 31 May 2013
6. Atrial fibrillation in young stroke patients: Do we underestimate its prevalence? Prefasi D, Martinez-Sanchez P, Rodriguez-Sanz A, Fuentes B, Filgueiras-Rama D, Diez-Tejedor. 23rd Meeting of the European Neurological Society, Barcelona, Spain. 08 – 11 June 2013

# Anexo I

Escala RoPE (Risk of paradoxical embolism) y fracción atribuible de ictus al FOP según la puntuación en esta escala



### Escala RoPE para valoración de la causalidad del foramen oval en el ictus<sup>131</sup>.

CARACTERÍSTICA	PUNTUACIÓN
No antecedentes de HTA	1
No antecedentes de diabetes mellitus	1
No antecedentes de IC o AIT	1
No hábito tabáquico	1
IC cortical en las pruebas de neuroimagen	1
<b>EDAD EN AÑOS</b>	
18-29	5
30-39	4
40-49	3
50-59	2
60-69	1
≥70	0

HTA, hipertensión arterial; IC, infarto cerebral; AIT, ataque isquémico transitorio. Puntuación máxima: 10

### Fracción atribuible de riesgo de la intervención del foramen oval en el mecanismo causal del infarto cerebral<sup>131</sup>.

Puntuación RoPE	Número de pacientes	Prevalencia de FOP	Fracción atribuible de FOP
0-3	613	23 (19-26)	0 (0-4)
4	511	35 (31-39)	38 (25-48)
5	516	34 (30-38)	34 (21-45)
6	482	47 (42-41)	62 (54-68)
7	434	54 (49-59)	72 (66-76)
8	287	67 (62-73)	84 (79-87)
9-10	180	73 (66-79)	88 (83-91)

FOP, foramen oval permeable. La mayor puntuación en esta escala RoPE se correlacionó con una mayor fracción atribuible de ictus al foramen oval.



## **Anexo II**

Criterios diagn3sticos de migraña seg3n la International  
Headache Society





## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MIGRAÑA (ICHD II)<sup>100</sup>

MIGRAÑA SIN AURA	MIGRAÑA CON AURA
<b>A.</b> Al menos 5 ataques que cumplan los criterios B-D	<b>A.</b> Al menos 2 ataques que cumplan con el criterio B
<b>B.</b> Cefalea que dura de 4 a 72 horas (sin tratamiento o insuficientemente tratado)	<b>B.</b> Migraña con aura que cumpla con los criterios B-C para alguna de las subformas (migraña con aura típica, cefalea no migrañosa con aura típica, aura típica sin cefalea, migraña hemipléjica familiar, migraña hemipléjica esporádica, o migraña tipo basilar)
<b>C.</b> Cefalea que reúna dos de las siguientes características: Localización unilateral Característica pulsátil De intensidad moderada a grave Empeora por actividad física habitual	<b>C.</b> No atribuida a otra enfermedad
<b>D.</b> Durante la cefalea ocurra uno de los siguientes: Náuseas y vómitos. Fotofobia o fonofobia.	
<b>E.</b> No atribuida a otra enfermedad	

Resumen de los criterios diagnósticos de migraña y migraña con aura de la International Classification Headache Disease II (ICHD-II)<sup>226</sup>



## **Anexo III**

Escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)



Escala de NIHSS para la valoración de la gravedad del infarto cerebral <sup>293</sup>			
VARIABLE		PUNTUACIÓN	
<b>1a NIVEL DE CONSCIENCIA</b>			
	Alerta	0	
	Somnoliento	1	
	Estuporoso	2	
	Coma	3	
<b>1b NIVEL DE CONSCIENCIA: Mes y Edad</b>			
	Responde ambas correctamente	0	
	Responde 1 correctamente	1	
	No responde ninguna pregunta	2	
<b>1c NIVEL DE CONSCIENCIA: Órdenes</b>			
	Realiza ambas correctamente	0	
	Realiza 1 correctamente	1	
	No realiza ninguna orden	2	
<b>2. MIRADA HORIZONTAL</b>			
	Normal	0	
	Parálisis parcial de la mirada	1	
	Parálisis total (desviación forzada)	2	
<b>3. CAMPOS VISUALES</b>			
	Normal	0	
	Hemianopsia parcial (cuadrantanopsia)	1	
	Hemianopsia completa	2	
	Hemianopsia bilateral	3	
<b>4. PARÁLISIS FACIAL</b>			
	Normal, movimientos simétricos	0	
	Parálisis menor (asimetría al sonreír)	1	
	Parálisis parcial (macizo inferior)	2	
	Parálisis completa uni o bilateral	3	
<b>5. FUERZA EN EXTREMIDADES SUPERIORES</b>			
	Mantiene 10 segundos	0	
	Cae lentamente antes de 10 segundos	1	Derecho
	Esfuerzo contra gravedad	2	
	Ausencia de movimiento	3	
	No valorable (amputación), no puntúa	4	Izquierdo
	No valorable (amputación...)	9	
<b>6. FUERZA EN EXTREMIDADES INFERIORES</b>			
	Mantiene 5 segundos	0	
	Cae lentamente antes de 5 segundos	1	Derecho
	Esfuerzo contra gravedad	2	
	Ausencia de movimiento	3	
	No valorable (amputación), no puntúa	4	Izquierdo
	No valorable (amputación...)	9	
<b>7. ATAXIA DE EXTREMIDADES</b>			
	No ataxia	0	
	Ataxia en una extremidad	1	
	Ataxia en dos extremidades	2	
<b>8. SENSIBILIDAD</b>			
	Normal	0	
	Déficit leve	1	
	Déficit total o bilateral	2	
<b>9. LENGUAJE</b>			
	Normal	0	
	Afasia moderada (comunicación)	1	
	Afasia grave (no comunicación)	2	
	Afasia global, mudo o coma	3	
<b>10. DISARTRIA</b>			
	Normal	0	
	Leve o moderada (se comprende)	1	
	Grave (no se comprende), anartria, mudo	2	
<b>11. EXTINCIÓN</b>			
	Normal	0	
	Extinción en una modalidad	1	
	Extinción en más de una modalidad	2	

Puntuación máxima: 42 puntos



# **Anexo IV**

Escala de Rankin modificada





## Escala de Rankin modificada en la valoración del estado funcional de pacientes con ictus<sup>294</sup>

NIVEL	GRADO DE INCAPACIDAD
<b>0 Asintomático</b>	No presenta ningún déficit neurológico.
<b>1 Muy leve</b>	Puede realizar tareas y actividades habituales, sin limitaciones.
<b>2 Leve</b>	Incapacidad para realizar algunas actividades previas, pero pueden valerse por sí mismos, sin necesidad de ayuda.
<b>3 Moderada</b>	Requieren algo de ayuda, pero pueden caminar solos con la ayuda de un bastón.
<b>4 Moderadamente grave</b>	Dependientes para actividades básicas de la vida diaria, pero sin necesidad de supervisión continuada (necesidades personales sin ayuda).
<b>5 Grave</b>	Totalmente dependientes. Requieren asistencia continuada.
<b>6 Muerte</b>	Fallecimiento de los pacientes.



## Anexo V

Atrial fibrillation in young stroke patients: do we underestimate its prevalence? Prefasi D, Martínez-Sánchez P, Rodríguez-Sanz A, Fuentes B, Filgueiras-Rama D, Ruiz-Ares G, Sanz-Cuesta BE, Díez-Tejedor E.  
Eur J Neurol 2013;20:1367-74

