



**Pontificia Universidad Católica Argentina**  
*“Santa María de los Buenos Aires”*  
**Facultad de Ciencias Médicas**

---

**Tesis de Doctorado en Ciencias Biomédicas**

**Enfermedad Cerebrovascular en Pacientes**  
**Adultos Jóvenes en Argentina:**

**Características clínico – epidemiológicas,  
tratamiento en agudo e impacto psicosocial**

**Autor: Pablo Bonardo**

**Director de Tesis: Dr. Federico Micheli**

**Co – Director: Dr. Manuel María Fernández Pardal**

**Lugar de trabajo: Servicio de Neurología**  
**– Hospital Británico de Buenos Aires -**

**Año: 2021**

---

## Índice

|   |    |
|---|----|
| RESUMEN.....  | 6  |
| ABSTRACT .....  | 12 |
| PUBLICACIONES O PRESENTACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DEL TRABAJO DE TESIS                                     | 18 |
| PUBLICACIONES .....   | 18 |
| PRESENTACIONES CIENTÍFICAS EN CONGRESOS INTERNACIONALES Y NACIONALES  | 21 |
| AGRADECIMIENTOS .....   | 24 |
| Capítulo 1:.....  | 27 |
| GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN EL PACIENTE JOVEN ...                                       | 27 |
| 1.1. Definición de Ataque Cerebrovascular .....   | 27 |
| 1.2. Subtipos de Eventos Cerebrovasculares.....   | 27 |
| 1.3. Fisiopatología del infarto cerebral.....   | 31 |
| 1.4. Factores de riesgo.....  | 35 |
| 1.5. Enfermedad cerebrovascular en pacientes adultos jóvenes.....   | 37 |
| 1.5. a. Definición, epidemiología y causas del accidente cerebrovascular. ....                                | 37 |
| 1.5. b. Abordaje diagnóstico de la arteriopatía cerebral en el paciente joven. ....                           | 42 |
| 1.5. c. Arteriopatías no ateroscleróticas.....  | 47 |
| 1.5. d. Vasculitis inflamatorias e infecciosas. ....  | 58 |
| 1.5. e. Trombosis Venosa Cerebral.....  | 74 |
| 1.5. f. Condiciones genéticas o heredadas. ....   | 78 |
| 1.5. g. Migraña .....   | 83 |
| 1.5. h. Neoplasia .....   | 84 |
| 1.6. Ataque cerebral isquémico agudo.....   | 86 |
| 1.7. Impacto a largo plazo del ataque cerebral en los pacientes jóvenes: .....                                | 92 |
| 1.8. Planteo del problema .....   | 93 |
| 1.9. Objetivos generales de la tesis .....  | 93 |
| Capítulo 2:.....  | 95 |
| CARACTERISTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO DE LA POBLACIÓN JOVEN CON<br>ATAQUE CEREBRAL EN ARGENTINA ..... | 95 |
| 2.1. INTRODUCCIÓN .....   | 95 |
| 2.2. OBJETIVOS .....  | 96 |

|   |     |
|---|-----|
| 2.3. MATERIAL Y METODOS .....   | 97  |
| 2.3. a. Diseño del estudio: .....   | 97  |
| 2.3. b. Criterios de inclusión: .....   | 99  |
| 2.3. c. Criterios de exclusión:.....  | 99  |
| 2.3. d. Análisis de las características demográficas:.....  | 100 |
| 2.3. e. Estudio de trombofilia: .....   | 101 |
| 2.3. f. Análisis estadístico: .....   | 103 |
| 2.4. RESULTADOS.....  | 104 |
| 2.4. a. Factores de riesgo y etiología de la población total: .....   | 104 |
| 2.4. b. Análisis de los pacientes con eventos cerebrales isquémicos: .....  | 105 |
| 2.4. c. Análisis de los pacientes con hemorragia cerebral.....  | 112 |
| 2.5 DISCUSIÓN .....   | 114 |
| 2.6. CONCLUSIÓN .....   | 118 |
| Capítulo 3:.....  | 119 |
| ATAQUE CEREBROVASCULAR ISQUEMICO AGUDO .....  | 119 |
| 3.1. INTRODUCCIÓN .....   | 119 |
| 3.2. UTILIZACION DE FIBRINÓLISIS ENDOVENOSA EN UNA MUESTRA DE PACIENTES<br>JOVENES CON INFARTO CEREBRAL AGUDO ..... | 128 |
| 3.2.1. OBJETIVOS .....  | 128 |
| 3.2.2. MATERIAL Y MÉTODOS.....  | 128 |
| 3.2.2. a. Diseño del estudio y selección de pacientes .....   | 128 |
| 3.2.2. b. Variables analizadas .....  | 129 |
| 3.2.2. c. Análisis Estadístico .....  | 129 |
| 3.2.3. RESULTADOS.....  | 129 |
| 3.3. ERRORES DIAGNÓSTICOS EN LA URGENCIA .....  | 133 |
| 3.3.1. OBJETIVOS .....  | 133 |
| 3.3.2 MATERIAL Y MÉTODOS:.....  | 134 |
| 3.3.2. a. Diseño del estudio y selección de pacientes: .....  | 134 |
| 3.3.2. b. Variables Analizadas: .....   | 134 |
| 3.3.2. c. Análisis Estadístico .....  | 135 |
| 3.3.3. RESULTADOS.....  | 135 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.4. FLUCTUACIONES DE LA TENSIÓN ARTERIAL EN LAS PRIMERAS 48 HORAS DESDE EL INICIO DE LOS SINTOMAS ..... | 141 |
| 3.4.1. OBJETIVOS .....   | 141 |
| 3.4.2. MATERIAL Y MÉTODOS.....   | 142 |
| 3.4.2. a. Diseño del estudio y selección de pacientes .....  | 142 |
| 3.4.2. b. Medición y manejo de la tensión arterial.....  | 143 |
| 3.4.2. c. Análisis estadístico .....   | 144 |
| 3.4.3. RESULTADOS.....   | 145 |
| 3.5. DISCUSIÓN .....   | 155 |
| 3.5. CONCLUSIÓN .....  | 176 |
| Capítulo 4.....  | 179 |
| ASPECTOS COGNITIVOS Y PSICOSOCIALES DEL PACIENTE JOVEN CON ACV.....                                      | 179 |
| 4.1. INTRODUCCIÓN .....  | 179 |
| 4.2. OBJETIVOS .....   | 183 |
| 4.3. MATERIAL Y MÉTODOS.....   | 184 |
| 4.3. a. Diseño del estudio: .....  | 184 |
| 4.3. b. Definición de depresión y grado de severidad .....   | 184 |
| 4.3. c. Variables a analizar y su definición .....   | 185 |
| 4.3. d. Análisis estadístico.....  | 187 |
| 4.4. RESULTADOS.....   | 188 |
| 4.4. a. Características clínico-demográficas de la población.....  | 188 |
| 4.4. b. Prevalencia de depresión .....   | 190 |
| 4.4. c. Impacto laboral y familiar y recurrencia del evento cerebrovascular isquémico.....               | 194 |
| 4.5. DISCUSIÓN .....   | 194 |
| 4.6. CONCLUSION .....  | 204 |
| Capítulo 5.....  | 206 |
| CONCLUSION .....   | 206 |
| APÉNDICE.....  | 211 |
| NIHSS .....  | 212 |
| Escala de Rankin Modificada (mRS).....   | 215 |
| INDICE DE BARTHEL .....  | 216 |

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| Inventario de Depresión de Beck ..... | 218 |
| Mini Mental Test.....                 | 223 |
| BIBLIOGRAFÍA .....                    | 225 |

## RESUMEN

**Introducción:** Aproximadamente un 15 % del total de los ataques cerebrovasculares ocurren en pacientes adultos jóvenes, generando un alto impacto social y económico ya que afectan a los pacientes en los momentos más productivos de sus vidas. A pesar de las numerosas mejoras en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en los últimos años, estudios recientes sugieren un incremento en la incidencia del ataque cerebral en esta población, lo que estaría en contraste con la disminución observada en los adultos mayores. Hasta el momento no existen guías de manejo específicas para este grupo de pacientes, constituyendo su diagnóstico y tratamiento un verdadero desafío clínico. La información disponible en relación a la epidemiología, factores de riesgo y etiologías del ataque cerebral en pacientes adultos jóvenes en nuestro país y en Latinoamérica es muy limitada. En lo referido a los aspectos vinculados con el infarto agudo, el uso de fibrinolíticos endovenosos constituye la primera opción terapéutica; sin embargo, hay poca información sobre su utilización, seguridad y eficacia en la población joven en general y en especial en nuestro país. Debemos resaltar que su aplicación ve incrementada su complejidad debido a las dificultades que se presentan en el diagnóstico clínico del infarto cerebral en la urgencia ya que muchos de los eventos pueden tener presentaciones variables (especialmente en los jóvenes) y ser difíciles de reconocer como tales en la etapa aguda. Su interpretación errónea no solo puede retrasar su diagnóstico sino también conducir a un empeoramiento neurológico o una pérdida de oportunidad terapéutica, y por consiguiente incrementar la morbimortalidad. Sumado a la dificultad diagnóstica en agudo, otra limitante adicional en la aplicación de fibrinolíticos endovenosos, lo

constituye en ciertas circunstancias la hipertensión arterial, la cual se encuentra presente en hasta un 80 % de los pacientes que sufren un ataque cerebrovascular agudo. Esta hipertensión arterial tiende a ser transitoria y los mecanismos fisiopatológicos implicados en la misma no se conocen en su profundidad hasta la actualidad. Debido a que un porcentaje de los adultos jóvenes con ataque cerebral no poseen factores de riesgo vascular, consideramos que su estudio podría ser un modelo ventajoso para el análisis de la evolución de la tensión arterial durante las primeras horas del infarto y así poder aclarar los mecanismos implicados en el desarrollo de la misma. Finalmente, otro aspecto relevante en esta población joven con ataque cerebral lo constituye su impacto psicosocial. El infarto cerebral generalmente resulta en una carga emocional y económica desproporcionada, ya que afecta a los sujetos en sus años más productivos. Existen pocos estudios que hayan evaluado los mismos en esta población de pacientes.

**Objetivos:** A) Características Clínicas y Factores de Riesgo de la Población Joven con Ataque Cerebral en Argentina: describir las características clínicas y epidemiológicas de una población adulta joven con ataque cerebral en nuestro país; B) Utilización De Fibrinólisis Endovenosa En Una Cohorte Retrospectiva De Pacientes Jóvenes Con Infarto Cerebral Agudo: evaluar los aspectos relacionados con el manejo inicial del ataque cerebral isquémico en la implementación de la terapia de reperfusión endovenosa con r-TPA, C) Errores Diagnósticos en la Urgencia: determinar las dificultades diagnósticas existentes en el periodo agudo para la implementación de las terapias de reperfusión; D) Fluctuaciones de La Tensión Arterial En Las Primeras 48 Horas: analizar la evolución de la tensión arterial durante las primeras horas de ocurrido el ataque cerebral en esta población joven. E) Aspectos Cognitivos y

Psicosociales del Paciente Joven Con Ataque Cerebral: Analizar el impacto funcional en este grupo de pacientes ya sea tanto en los aspectos cognitivos como en los psicosociales.

**Material y Métodos:** A) se realizó un estudio prospectivo que enroló 311 pacientes clasificados como jóvenes, en 20 centros de argentina (privados y públicos) entre enero de 2011 y diciembre de 2015, donde se analizaron los factores de riesgo, y subtipo de evento vascular. B) Se realizó un sub - análisis retrospectivo, descriptivo de los pacientes tratados con trombolíticos endovenosos, en ventana terapéutica menor a 4,5 horas de haber comenzado los síntomas, pertenecientes a 2 instituciones que participaron en dicho ensayo (Hospital Británico de Buenos Aires y el Hospital Posadas). De los 242 pacientes enrolados hasta ese momento en el estudio multicéntrico (periodo desde enero de 2011 a octubre de 2014), se incluyeron para este sub- análisis a 94 pacientes con diagnóstico confirmado de infarto cerebral. C) Para estimar la frecuencia y los orígenes de los errores diagnósticos en la población joven, evaluamos retrospectivamente 101 pacientes consecutivos, estudiados en el Hospital Británico de Buenos Aires. Todos los casos tuvieron diagnóstico confirmado de infarto cerebral como también la presencia de síntomas neurológicos para ello se los dividió en dos grupos para su comparación: aquellos con presencia o ausencia de error diagnóstico al ingreso hospitalario. D) Se realizó un estudio longitudinal y observacional de la presión arterial durante las primeras 48 horas de ocurrido el ataque cerebral en pacientes jóvenes, ingresados en el Hospital Británico de Buenos Aires. Los pacientes se dividieron en 2 grupos: el primero incluyó y comparó a aquellos que presentaban al menos un factor de riesgo vascular previo y / u otra afección médica que afectare la función autónoma con el segundo y se comparó la evolución de

la tensión arterial con el segundo grupo de pacientes que no presentaba ninguna de tales condiciones patológicas. E) Se administró un Inventario de depresión de Beck a pacientes ambulatorios con accidente cerebrovascular isquémico entre 16 y 55 años de edad en dos centros de Argentina (Hospital Británico de Buenos Aires y Hospital Rawson de San Juan); se compararon las siguientes variables en individuos deprimidos y no deprimidos: NIHSS, Rankin Score modificado, Mini-Mental State Examination, Índice de Barthel, así como variables clínico-demográficas. Una puntuación del Inventario de depresión de Beck BDI superior a 10 se consideró depresión y el tiempo medio de la evaluación de 3,8 años (rango: 0,08 – 14).

**Resultados:** A) Se incluyeron 293 (158 varones, edad media: 43,3 años). De ellos 242 pacientes (82,6 %) sufrieron infartos cerebrales, 24 (8,2 %) fueron hemorragias cerebrales y 27 (9,2 %) presentaron ataque isquémicos transitorios. El 48 % de los pacientes tuvieron 2 o más factores de riesgo vascular, siendo los más frecuentes la hipertensión arterial (41 %), el sedentarismo (41 %) y el tabaquismo (31,4 %); los dos primeros fueron más prevalentes en varones ( $p < 0,05$ ). Las etiologías según TOAST fueron: ateromatosis de grandes vasos 12,3 %, cardioembolismo 7,5 %, oclusión de pequeñas arterias 11,5 %, otras causas de vasculopatía no aterosclerótica 27,1 % y etiología indeterminada 44,16 %. B) De un total de 94 pacientes evaluados, 4 (4,2 %) recibieron tratamiento trombolítico por vía endovenosa. Si se considera en forma independiente a la población estudiada de acuerdo al centro de atención (es decir si el mismo fue de carácter público o privado), todos los pacientes fueron trombolizados en la institución privada. De los pacientes que pudieron ser tratados ( $n = 90$ ) las causas fueron las siguientes: no disponibilidad de la droga en 39 (43 %) pacientes; fuera de

ventana terapéutica en 50 (56 %) casos y contraindicación médica para recibir el r-TPA en un solo paciente (1 %).

C) Hubo error diagnóstico en 23 pacientes, 15 mujeres (edad media 43 años, rango 26 - 55 años). Los errores más frecuentes fueron: cefalea / cervicalgia en 11 (48 %) y vértigo periférico en 4 (17,3 %). La etiología menos sospechada fue la disección arterial en 15 (62,2 %) casos. La evaluación inicial en 22 de 23 pacientes fue realizada por emergentólogos. El grupo con errores presentó significativamente mayor frecuencia de disección arterial ( $p < 0,01$ ), afectación del territorio posterior ( $p < 0,01$ ) y perteneció mayormente al sexo femenino. D) Se incluyeron 39, edad media:  $44.26 \pm 1.17$  años (rango: 26-55), 21 eran hombres (53.8%). La presión arterial sistólica y diastólica media al ingreso fue de  $139.77 \pm 5.35$  mm Hg (rango: 90 - 243) y  $84.44 \pm 3.02$  mm Hg (rango: 60 - 128) respectivamente; 17 (43.58%) pacientes estaban hipertensos al ingreso. Se observó una disminución significativa en la presión sistólica durante las primeras 48 horas ( $p = 0.044$ ); una comparación entre el grupo con factores de riesgo con respecto al grupo que no los tenía mostró que el primero presentaba una diferencia significativa tanto en las medidas de presión sistólica ( $p = 0,009$ ) como diastólica ( $p = 0,011$ ) al ingreso. E) Se incluyeron 34 pacientes con infarto cerebral, el 67% ( $n = 23$ ) fueron mujeres. La edad media:  $45,53 \pm 9,78$  años (rango: 21 - 59), 11 pacientes (33 %) presentaron depresión; 50 % de la población no pudo continuar su actividad laboral habitual y 15 % se divorció o se separó de su pareja luego del evento vascular. La tasa de recurrencia de ataque cerebral fue de 0,03 %.

**Conclusiones:** Nuestro estudio demostró que los factores de riesgo vascular son muy frecuentes en el adulto joven con ataque cerebral, y obliga a considerar en este grupo

estrategias de prevención primaria y secundaria similar a la de los adultos mayores. También señaló que los eventos indeterminados junto con la vasculopatía no aterosclerótica fueron las causas más frecuentes de eventos vasculares en esta población. En relación al tratamiento del infarto agudo, las principales limitaciones en nuestro país para la administración de fibrinolíticos endovenosos fueron: la falta de disponibilidad del medicamento en muchos centros públicos y la consulta médica tardía; así mismo nuestros resultados también alertan sobre una alta proporción de errores diagnósticos en esta población en la urgencia, siendo más frecuentes en aquellos pacientes afectados con disección arterial, compromiso del territorio posterior y síntomas de presentación inespecífica. En relación a la evolución de la tensión arterial, observamos que la mayoría de nuestros pacientes estaban normotensos al ingreso e independientemente de los valores iniciales de tensión arterial, la misma presentaba una caída espontánea en las siguientes 48 horas. Para finalizar y en relación al impacto psicosocial de esta patología en el largo plazo, vale la pena resaltar que uno de cada tres enfermos se encontraba deprimido, que en la mayoría los síntomas de depresión no habían sido fácilmente reconocidos y los pacientes se encontraban sub – tratados. Así mismo la mitad de la población analizada no pudo continuar con la actividad laboral habitual que ejercían antes del ataque cerebral. Para concluir, estas investigaciones se realizaron con el objetivo de cubrir los aspectos más relevantes del problema y no pretenden dar por finalizado el estudio del mismo, sino sentar las bases para el mejor conocimiento futuro de esta patología en nuestro país.

## ABSTRACT

**Introduction:** Approximately 15% of all strokes occur in young adult patients, generating a high social and economic impact since they affect patients in their most productive moments of their lives. Despite numerous improvements in stroke treatment and prevention in the last years, recent studies suggest an increase in the incidence of stroke in this population, which would be in contrast to the decrease observed in older adults. So far, there are no specific management guidelines for this group of patients, making their diagnosis and treatment a real clinical challenge. The information available regarding the epidemiology, risk factors, and etiologies of stroke in young adult patients in our country and in Latin America as well is very limited. Regarding the aspects related to acute infarction, intravenous fibrinolytics is the first therapeutic option; however, there is little information on its use, safety and efficacy in the young population in general and especially in our country. We must emphasize that its application increases its complexity due to the difficulties that arise in the clinical diagnosis of cerebral infarction in the emergency department, since many of the events may have variable presentations (especially in young people) and be difficult to recognize as such in the acute stage. Their misinterpretation can not only delay their diagnosis but also lead to a neurological worsening or a loss of opportunity for the application of arterial reperfusion therapies and therefore increase morbidity and mortality. Added to the diagnostic difficulty in acute patients, another additional limitation in the application of intravenous fibrinolysis is in certain circumstances arterial hypertension, which is present in up to 80% of patients suffering from an acute cerebral infarction. This arterial hypertension tends to be transitory and the

pathophysiological mechanisms involved in it have not been fully interpreted. Due to the fact that young adults may not have vascular risk factors in a percentage of them with stroke, we consider that this population could be an advantageous model for the analysis of the evolution of blood pressure during the first hours of heart attack and thus be able to clarify the mechanisms involved in its development. Finally, another relevant aspect in this young population with a stroke is its psychosocial impact. Cerebral infarction generally results in a disproportionate emotional and economic burden, since it affects subjects in their most productive years. There are few studies that have evaluated them in this patient population.

**Objectives:** A) Clinical Characteristics and Risk Factors of the Young Population with Stroke in Argentina: describe the clinical and epidemiological characteristics of a young adult population with stroke in our country; B) Use of Intravenous Fibrinolysis in a Retrospective Cohort of Young Patients with Acute Cerebral Infarction: to evaluate the aspects related to the initial management of ischemic stroke treated with r-TPA, C) Diagnostic Errors in the Emergency Department: determine the diagnostic difficulties existing in the acute period for the implementation of reperfusion therapies; D) Blood Pressure Fluctuations in the First 48 Hours: to analyze blood pressure evolution of during the first hours of the stroke in this young population. E) Cognitive and Psychosocial Aspects of the Young Patient with Stroke: analyze the functional impact in this group of patients, both in cognitive and psychosocial aspects.

**Material and Methods:** A) A prospective study (AISYF) was conducted that enrolled 311 patients in 20 centers in Argentina (private and public), between January 2011 and December 2015, where risk factors and vascular event subtype were analyzed. B) A

retrospective, descriptive sub-analysis of patients treated with intravenous thrombolytics was carried out, with a therapeutic window less than 4.5 hours after symptoms onset, belonging to 2 institutions that participated in said trial (Hospital Británico de Buenos Aires and the Hospital Posadas). Of the 242 patients enrolled up to that time in the multicenter study (period from January 2011 to October 2014), 94 patients with a confirmed diagnosis of cerebral infarction were included for this sub-analysis.

C) To estimate the frequency and origins of diagnostic errors in the young population, we retrospectively evaluated 101 consecutive patients, studied at the Hospital Británico de Buenos Aires. All the cases had a confirmed diagnosis of cerebral infarction, as well as the presence of neurological symptoms, for which they were divided into two groups for comparison: those with the presence or absence of a diagnostic error at hospital admission.

D) A longitudinal and observational study of blood pressure was carried out during the first 48 hours after stroke onset occurred in young patients admitted to the Hospital Británico de Buenos Aires. Patients were divided into 2 groups: the first included patients who had at least a previous vascular risk factor and / or other medical condition that affected autonomic function, the second, which grouped patients without any of these pathological conditions. Both groups were compared.

E) A Beck Depression Inventory was administered to outpatients with ischemic stroke between 16 and 55 years of age in two centers in Argentina (Hospital Británico de Buenos Aires and Hospital Rawson de San Juan); the following variables were compared in depressed and non-depressed individuals: NIHSS, modified Rankin Score, Mini-Mental State Examination, Barthel Index, as well as clinical-demographic variables. A Beck BDI Depression Inventory score greater than 10

was considered depression and the mean time of assessment 3.8 years (range: 0.08 - 14).

**Results:** A) 293 (158 men, mean age: 43.3 years) were included. Of these, 242 patients (82.6%) suffered cerebral infarcts, 24 (8.2%) had cerebral hemorrhages and 27 (9.2%) had transient ischemic attacks. 48% of the patients had 2 or more vascular risk factors, the most frequent being arterial hypertension (41%), a sedentary lifestyle (41%) and smoking (31.4%); the first two were more prevalent in males ( $p < 0.05$ ). The etiologies according to TOAST were: large vessel atheromatosis 12.3%, cardioembolism 7.5%, occlusion of small arteries 11.5%, other causes of non-atherosclerotic vasculopathy 27.1% and undetermined etiology 44.16%. B) Of a total of 94 patients evaluated, 4 (4.2%) received intravenous thrombolytic treatment. If the study population is considered independently according to the care center (that is, if it was public or private), all patients were thrombolized in the private setting. Of the untreated patients ( $n = 90$ ) the causes were: non-availability of the drug in 39 (43%) patients; out of therapeutic window in 50 (56%) cases and medical contraindication to receive r-TPA in a single patient (1%). C) There was a diagnostic error in 23 patients, 15 women (mean age 43 years, range 26 - 55 years). The most frequent errors were: headache / cervicalgia in 11 (48%) and peripheral vertigo in 4 (17.3%). The least suspected etiology was arterial dissection in 15 (62.2%) cases. The initial evaluation in 22 of 23 patients was performed by emergentologists. The group with errors presented a significantly higher frequency of arterial dissection ( $p < 0.01$ ), involvement of the posterior territory ( $p < 0.01$ ) and belonged mostly to the female sex. D) 39 were included, mean age:  $44.26 \pm 1.17$  years (range: 26-55), 21 were men (53.8%). The mean systolic and diastolic blood pressure at admission was  $139.77 \pm 5.35$  mm Hg (range: 90 - 243) and

84.44 ± 3.02 mm Hg (range: 60 - 128) respectively; 17 (43.58%) patients were hypertensive on admission. A significant decrease in systolic pressure was observed during the first 48 hours (p = 0.044); A comparison between the group with risk factors with respect to the group that did not have them showed that the first presented a significant difference in both the systolic (p = 0.009) and diastolic (p = 0.011) measures at admission. E) 34 patients with cerebral infarction were included, 67% (n = 23) were women. The mean age: 45.53 ± 9.78 years (range: 21-59), 11 patients (33%) had depression; 50% of the population was unable to continue their normal work activity and 15% divorced or separated from their partner after the vascular event. The stroke recurrence rate was 0.03%.

**Conclusions:** Our study demonstrated that vascular risk factors are very frequent in young adults with a stroke, and this requires considering primary and secondary prevention strategies similar to that of older adults in this group. We also noted that indeterminate events together with non-atherosclerotic vasculopathy were the most frequent causes of vascular events in this population. In relation to acute infarction treatment, the 2 main limitations in our country for the administration of intravenous fibrinolysis were: the lack of availability of the drug in many public centers and late medical consultation; Likewise, our results also warn of a high proportion of diagnostic errors in this population in the emergency department, being more frequent in those patients affected by arterial dissection, compromise of the posterior territory, and symptoms of nonspecific presentation. Regarding blood pressure evolution during the first hours of stroke, we observed that the majority of our patients were normotensive at admission and regardless of the initial values of blood pressure; it presented a spontaneous drop in the following 48 hours. To conclude, and in relation to the

psychosocial impact of this pathology in the long term, it is worth noting that one in three patients was depressed, that in most of the symptoms of depression they had not been easily recognized and the patients were sub- treated. Likewise, half of the analyzed population could not continue with their usual work activity that they exercised before the stroke. To conclude, these investigations were carried out with the aim of covering the most relevant aspects of the problem and are not intended to end the study of the problem, but rather to lay the foundations for the best future knowledge of this pathology in our country.

## PUBLICACIONES O PRESENTACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DEL TRABAJO DE TESIS

### PUBLICACIONES

1- **Capsular warning syndrome as a manifestation of isolated middle cerebral artery dissection in a Latin American patient.** Bonardo P, Bandeo L, Chertcoff A, Pantiu F, Masenga G. Int J Stroke. 2017 Jun; 12 (4):NP10-NP11

2- **Impact of Infarct Size on Blood Pressure in Young Patients with Acute Stroke.** Bonardo P, Pantíu F, Ferraro M, Chertcoff A, Bandeo L, Cejas LL, Pacha S, Roca CU, Rugilo C, Pardal MMF, Reisin R. J Vasc Interv Neurol. 2018 Jun; 10 (1):14-16.

3- **Blood pressure evolution in young patients with acute ischemic stroke: a new model for understanding the natural course of spontaneous hypertension?** Bonardo P, Pantiu F, Chertcoff A, León Cejas L, Pacha S, Uribe Roca C, Ernst G, Fernández Pardal M, Reisin R. Int J Neurosci. 2018 Feb; 128 (2): 140 - 145.

4- **Ischemic stroke of the "hand knob area": A case series and literature review.** Finkelsteyn AM, Saucedo MA, Miquelini LA, Chertcoff A, Bandeo L, Pacha S, León Cejas L, Uribe Roca C, Fernández Pardal M, Reisin R, **Bonardo P.** J Clin Neurosci. 2019 Jul; 65: 100 - 105.

5- **Convexity Subarachnoid Hemorrhage Secondary to Adalidumab in a Patient with Ulcerative Colitis.** Bandeo L, Rausch A, Saucedo M, Chertcoff A, Cejas LL, Roca CU, Pacha S, Pardal MF, Reisin R, **Bonardo P.** J Vasc Interv Neurol. 2018 Nov;10(2):62-64.

6- **Convexity subarachnoid hemorrhage: clinical features and etiology of an Argentinian cohort.** Chertcoff A, Bandeo L, Pantiu F, Cejas LL, Pacha S, Roca CU, Pardal MF, Reisin R, **Bonardo P.** Arq Neuropsiquiatr. 2017 Dec;75(12):858-861.

7- **Pain as the first manifestation of an acute ischemic parietal stroke: A case report.** Saucedo MA, De Francesco L, Chertcoff A, Bandeo L, Leon Cejas L, Fernandez Pardal MM, Miquelini A, Reisin R, **Bonardo P.** Current Journal of Neurology 2020, 19 (1): 5 – 7.

8- **Recomendaciones para el tratamiento agudo del accidente cerebrovascular isquémico. Consejo de Stroke.** Comité redactor: Atallah A, **Bonardo P**, Cárdenas R, Díaz F, García Dávila R, Persi G, Zurrú MC. Comité revisor: Alonzo C, Brescacin L, Gadda C, Beigelman R, Fustinoni O. Revista Argentina de Cardiología 2017, Octubre. Volumen 85. Suplemento 4. Paginas 76 – 79.

9- **Neurocardiología y Enfermedad Cerebrovascular.** Fernández Pardal MM, **Bonardo P.** En Neurocardiología: aspectos fisiopatológicos e implicancias clínicas, 1ª edición. Capítulo 26. Editorial Elsevier.

10- **Consenso sobre Accidente Cerebrovascular Isquémico Agudo.** Pigretti SG, Alet MJ, Mamani CE, Alonzo C, Aguilar M, Alvarez HJ, Ameriso S, Andrade MG, Arcondo F, Armenteros C, Arroyo J, Beigelman R, **Bonardo P**, Bres Bullrich M, Cabello C, Camargo G, Camerlingo S, Cárdenas R, Cháves H, Ciardi C, Ciarrochi N, Cirio J, Claverie S, Colla Machado P, Costilla M, Díaz MF, Dossi D, Gimenez ME, Giber F, Gómez Schneider M, González L, Hlavnika A, Ioli P, Isaac CF, Izaguirre A, Klein F, Kuschner P, Lerman D, López R, Markevich V, Miranda JC, Murgieri M, Odzak A, Pahnke P, Persi G, Pizzorno J, Pollan J, Pujol Lereis V, Requejo F, Robledo L, Rosales J, Rubin R, Sabio R, Tejada Jacob

V, Tumino L, Valdez P, Videtta W, Vilela A, Villaroel Saavedra V, Winkel M, Zurrú MC. Medicina (B Aires) 2019; 79 Suppl 2:1-46.

11- **Misdiagnosis of acute ischemic stroke in young patients.** León Cejas L, Mazziotti J, Zinnerman A, Nofal P, Fernández Pardal M, **Bonardo P**, Reisin R. Medicina (B Aires). 2019; 79 (2): 90 - 94.

12- **Prevalence of Fabry Disease in Young Patients with Stroke in Argentina.** Reisin RC, Mazziotti J, Cejas LL, Zinnerman A, **Bonardo P**, Fernandez Pardal MM, Martínez A, Riccio P, Ameriso S, Bendersky E, Nofal P, Cairola P, Jure L, Sotelo A, Rozenfeld P, Ceci R, Casas-Parera I, Sánchez-Luceros A; AISYF Investigators. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 Mar; 27 (3):575-582.

13- **Fluctuation of diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient in acute stroke following tissue plasminogen activator administration.** Chertcoff AS, Chomont J, Bando L, Pantiu F, Roca CU, **Bonardo P**, Rugilo C, Reisin R. Neurol India. 2017 Jul-Aug; 65 (4):889-890.

14- **Tratamiento a largo plazo con enoxaparina en un paciente con accidente cerebrovascular isquémico y endocarditis trombótica no bacteriana.** Chertcoff A, Pantiu F, Quiroga Narvárez J, Pacha S, León Cejas L, Uribe Roca C, Fernández Pardal MM, Reisin R, **Bonardo P**. Neurología Argentina Volumen 11, Numero 2, Abril –Junio 2019, Pag: 93-95.

15- **Status epilepticus no convulsivo como manifestación inicial en una familia con arteriopatía autosómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL).** González F, Bala M, Saucedo M, Bando L, Pacio G,

Chertcoff A, De Francesco L, León Cejas L, Pacha M S, Uribe Roca C, Martínez O, Fernández Pardal M, Reisin R, **Bonardo P**. Neurología 2020 Oct 2; S0213-4853(20)30214-0.

## **PRESENTACIONES CIENTÍFICAS EN CONGRESOS INTERNACIONALES Y NACIONALES**

**1- Prevalence and Factors Associated with Depression in Young Argentinian Patients with Ischemic Stroke.** Chertcoff A, Quiroga Narváez J, Saucedo M, Bandeo L, Pantiu F, Leon Cejas L, Pacha M, Uribe Roca C, **Bonardo P**, Fernandez Pardal M, Reisin R. Neurology April 10, 2018; vol 90 (15 Supplement) (P3.218).

**2- Unhelpful Use of Hereditary Thrombophilia Tests in Young Patients with Ischemic Stroke. Final Results of the AISYF's Trial.** Ceresetto J, Duboscq C, **Bonardo P**, Leon Cejas L, Genoud V, Palmer S, Stemmelin G, Reisin R, on behalf of the AISYF investigators. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis July 2017 vol 1 Supplement S 1 PB 1676.

**3- Cervicocephalic arterial dissection in a Latin-American cohort: Are there any differences throughout the various stages of life?** Pacha Maria, Bandeo L, Chertcoff A, Quiroga Narvaez J, Leon Cejas L, Uribe Roca M, **Bonardo P**, Martinez O, Napoli G, Halfon J, Fernández Pardal M, Reisin R. Neurology April 18, 2017 vol. 88 no. 16 Supplement P6.253.

**4- Argentinean Initiative of Stroke in the Young and Fabry Disease (FD): Final Results.** Reisin R, Mazziotti J, León Cejas L, Zinnerman A, **Bonardo P**, Fernandez Pardal M, Maritnez A, Sposato L, Ameriso S, Bendersky E, Nofal P, Cairola P, Jure L, Sotelo A,

Rozenfeld P, Ceci R, Casas Parera I, Sanchez Luceros A. Neurology 2016 April 5. Vol 86 suppl 2.012 and P3.229.

**5- Use of Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Young Patients with Ischemic Stroke.** Leon Cejas L, **Bonardo P**, Mazziotti J, Jure L, Sotelo A, Bendersky E, Zimmerman A, Nofal P, Sposato L, Riccio P, Reisin R, Fernandez Pardal M, Martinez A. Neurology April 6, 2015 vol. 84 no. 14 Supplement P4.289.

**6- Artery of Percheron Infarct: A difficult diagnosis in the emergency room. Report of 7 cases in Argentina.** Bando, L., Rubio, A., Rodriguez, A., Löwer, D. B., Schubaroff, P., Carretero C, Tajan E, Cersosimo M, Gonzalez Perez MC, Bala M, Saucedo M, Halfon J, Leon Cejas L, Pacha M, Uribe Roca M, **Bonardo P**, Fernandez Pardal M, Reisin R. Neurology, 2019, VOL. 92 (15 Supplement), P3.3-050.

**7- Embolias arteriales en múltiples territorios vasculares distantes y en forma simultánea: experiencia en pacientes tratados con r-TPA sistémico.** Bando L, Saucedo M, Bala M, Leon Cejas L, Pacha S, De Francesco L, Uribe Roca C, **Bonardo P**, Fernandez Pardal M, Reisin R. Neurología Argentina 2018, Suplemento, 60 (P 104).

**8- Disección de Arteria Carótida Interna en su Segmento Intrapetoso: un Problema Diagnóstico y Terapéutico.** Bando L, Chertcoff A, Pantiu F, Quiroga Narvárez J, León Cejas L, Uribe Roca C, Nápoli G, Pacha S, **Bonardo P**, Fernandez Pardal M, Reisin R. Neurología Argentina 2016, Suplemento, 286 (P 362).

**9- ¿Hay Relación entre el Tamaño del Infarto Cerebral y la Elevación de la Tensión Arterial Aguda en el Paciente Joven?** Pantiu F, Ferraro F, Bando L, Chertcoff A, León

Cejas L, Pacha S, **Bonardo P**, Uribe Roca C, Nápoli G, Chomont J, Rugilo C, Reisin R, Fernández Pardal M. 53 Congreso Argentino de Neurología, octubre 2016.

10- **Paresia de la mano secundaria a ACV isquémico: características clínicas e imagenológicas.** Saucedo M, Fintelsteyn A, Bala M, Miquelini A, Chertcoff A, Bandeo L, Pacha S, Leon Cejas L, Uribe Roca C, Fernandez Pardal M, Reisin R, Rugilo C, **Bonardo P**. 55 Congreso Argentino de Neurología, 30 de octubre al 2 de noviembre de 2018.

11- **Evolución de La Presión Arterial en Pacientes Jóvenes con Ataque Cerebral Agudo.** Pantiu F, Chertcoff A, Quiroga Narváez J, León Cejas L, Pacha S, Napoli G, Uribe Roca C, **Bonardo P**, Reisin R, Fernández Pardal M, Ernst G, Pantiu S. 52 Congreso Argentino de Neurología, septiembre 2015.

12- **Diferencias en relación al sexo en pacientes adultos con diagnostico de trombosis venosa cerebral.** Saucedo M, Bandeo L, Chertcoff A, Bala M, Leon Cejas L, Pacha S, De Francesco L, Martinez O, Napoli G, Uribe Roca C, Fernandez Pardal M, Reisin R, **Bonardo P**. 55 Congreso Argentino de Neurologia, 30 de octubre al 2 de noviembre de 2018.

## AGRADECIMIENTOS

A mis Directores de Tesis, Profesor Dr. Federico Micheli por haberse brindado generosamente para ser también el mentor de este proyecto, sin su aceptación de formar parte del mismo este no se podría haber llevado a cabo. A mis “Maestros”, el Profesor Dr. Manuel María Fernández Pardal, cuya creatividad y dedicación permanente han sido mi fuente de inspiración y motivación. Me ha hecho conocer lo que significa ser un discípulo, y poder sentirse orgulloso de serlo. Al Dr. Ricardo Reisin quien sin su entusiasmo para desarrollar diferentes proyectos y sin su idea original de desarrollar un área de estudio en el paciente joven con ataque cerebral nada de esto hubiera sido posible. A ambos les agradezco el haberme formado y acompañado a lo largo de estos más de 20 años, no solo en los aspectos meramente académicos sino también en lo humano, sabiendo acompañarme y ayudándome en aquellas situaciones donde las cosas no eran tan claras. Pero por sobre todo les agradezco profundamente haber confiado en mí desde mis inicios y su apoyo diario e incondicional....a ustedes Gracias.

A mis otros maestros en la medicina, en los primeros años en la Medicina Interna al Dr. Juan Emery, y luego ya en la Neurología desde mis inicios y hasta la actualidad a Oscar Martinez que siempre me acompaña generosamente...muchas Gracias.

Al Dr. Daniel Vigo, con quien luego de un encuentro casual y una breve charla de café (la que sería la primera de muchas más a lo largo de estos años), me hizo ver que aquel sueño de “hacer investigación” y de alguna vez “hacer el doctorado” podríasdejar de ser solo un sueño lejano y olvidado para poder convertirse en una realidad...Gracias

A los que me orientaron en mi vida y mi vocación, a los R.P Bruno Ierullo (que solo vos sabes lo que extraño tu ausencia), R.P Gaspar Fernández y R.P. Gustavo Agin, y en ustedes a todos los miembros de la comunidad del S.C.J., a Alfredo y Cristina Crespo y a muchos docentes que a lo largo de mi vida me acercaron de una u otra forma “las ciencias”,... Gracias.

A mis compañeros y amigos de trabajo con los cuales compartimos a diario las alegrías, desafíos y desventuras de la medicina, y con los cuales hemos llevado a cabo numerosos proyectos de investigación (muchos de los cuales forman parte de esta monografía) en el servicio de neurología del Hospital Británico. A Claudia, Cintia, Luciana, Sol, Laura, Aníbal, Lucrecia, Javier, Gabriel, Jorge,...a mis residentes actuales (Miguel, Marta, Francisco y Fabio), a los que pasaron y siempre recuerdo con mucho cariño (Emanuel, Diego, Julieta Q., Julieta M., Fátima, Juan José). A nuestros radiólogos que sin su ayuda cotidiana en el análisis de las imágenes de nuestros pacientes y en la selección de algunas de ellas para este trabajo, nuestra actividad no sería posible.....Ariel, Carlos, Martin, Ingrid. A mis colegas neurocirujanos, Rafael Torino, Santiago Gonzales Abati, Juan Manuel Zaloff Dakoff con quienes compartimos a diario también muchos de nuestros pacientes y actividades científicas... Gracias.

A mis amigos, aquellos del querido colegio San José y aquellos que me dio la vida misma; aquellos a los cuales puedo frecuentar más seguido y a los que no los puedo ver tanto...Diego y Analía, Leo y Mónica, Hernán, Gustavo, Leo, Esteban, Osvaldo, Carlos y Mary, Néstor y Silvia, Daniel y Graciela, Fabio y Claudia, Guillermo y Graciela con Mayra, Ricardo y Guido; a ustedes por estar siempre ahí...Gracias.

A mi familia, en especial a mis padres, Angel y Adriana, a mi hermana Virginia, a Guillermo y Sofía por su apoyo incondicional durante todo este tiempo y a lo largo de mi vida...Gracias

Pero, por sobre todo, gracias a mis hijos Tomás Francisco, José Luis y a mi esposa Ana que Dios me los puso en mi camino y le han dado y le siguen imprimiendo el verdadero sentido a mi vida. Por su paciencia, comprensión y solidaridad con este proyecto y mi profesión muchas veces a expensas de su postergación personal, y por el tiempo que me han concedido para el desarrollo del mismo, un tiempo robado a la historia familiar. Sin su apoyo este trabajo como muchos otros nunca se habrían escrito y, por eso, este trabajo es también de ustedes. Gracias....

Pablo.

## CAPÍTULO 1:

### GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN EL PACIENTE JOVEN

#### 1.1. DEFINICIÓN DE ATAQUE CEREBROVASCULAR

Tradicionalmente se define al ataque cerebrovascular como un déficit neurológico focal de inicio súbito de origen vascular, secundario a isquemia o hemorragia, del cerebro, la retina o la médula espinal.

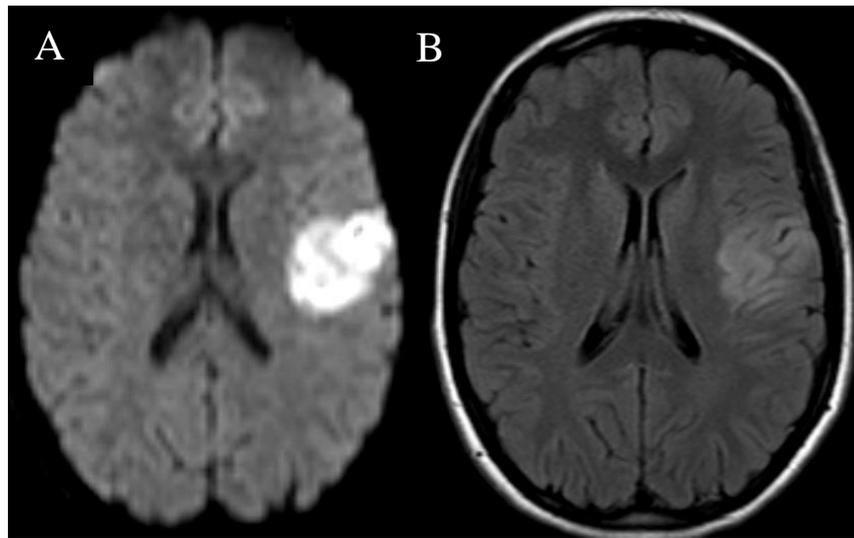
Hasta inicios del actual milenio el infarto cerebral se distinguía del ataque isquémico transitorio en que la duración de los síntomas del evento debería ser menor de 24 horas. Sin embargo, una definición más reciente, establece que el infarto cerebrovascular es un episodio agudo de disfunción cerebral retiniana o espinal, que independientemente de la duración de sus síntomas, en los estudios por imágenes (Tomografía Axial Computada y/o Resonancia Magnética Nuclear) y/o en la autopsia se debe confirmar la presencia de un infarto relacionado con dichos síntomas. Siendo entonces el ataque isquémico transitorio definido como una disfunción focal de menos de 24 horas (habitualmente de menos de una hora de evolución) sin evidencias de lesión en los estudios por imágenes <sup>1,2</sup>.

#### 1.2. SUBTIPOS DE EVENTOS CEREBROVASCULARES

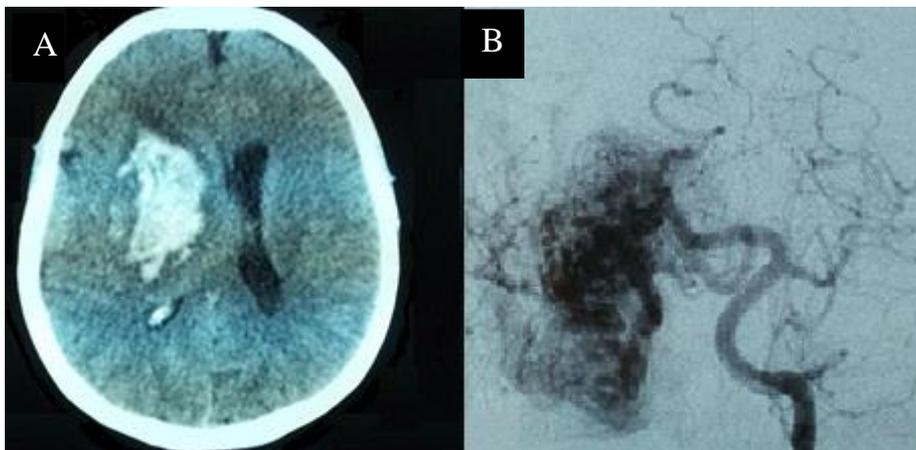
A diferencia del infarto de miocardio, que habitualmente su etiología se debe a enfermedad aterosclerótica, la identificación de las causas y los factores de riesgo del ataque cerebral es más complejo ya que el mismo tiene múltiples formas de

presentación. Se lo divide en isquémico (Figura 1.1) y hemorrágico (Figura 1.2), siendo el primero el más frecuente (cerca del 80 %), sin embargo esta proporción es variable en las diversas poblaciones de acuerdo a la edad, raza y origen étnico.

**Figura 1.1: Isquemia Cerebral (flecha).** Paciente mujer de 18 años en tratamiento con anticonceptivos orales que presentó un infarto cortical. Secuencias de RMN, Difusión y FLAIR (A – B, respectivamente).



**Figura 1.2: Hemorragia Cerebral.** Paciente mujer de 54 años que sufrió una hemorragia intraparenquimatosa derecha (TAC de cerebro sin contraste, A) secundaria a ruptura de malformación vascular (Angiografía Digital, B).

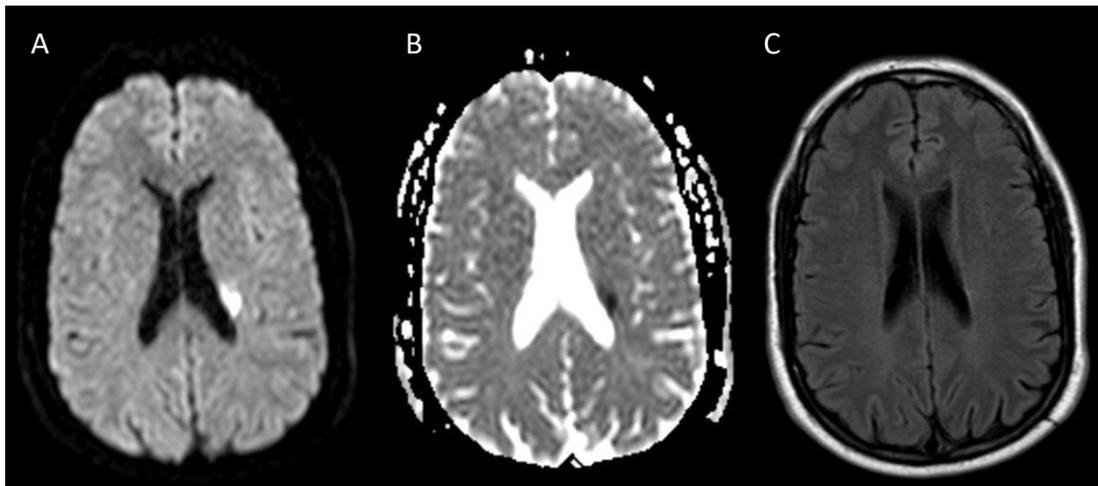


Existe evidencia que la proporción de hemorragias cerebrales con respecto a las isquemias se incrementa en los países subdesarrollados (debido posiblemente a la mayor proporción de pacientes con hipertensión arterial y a las dificultades en el control de la misma); así mismo las hemorragias son también más frecuentes en los niños y en los adolescentes.<sup>3</sup>

Etiológicamente el infarto cerebral es causado por una embolia a partir del corazón, por una embolia arterio – arterial o bien in-situ por enfermedad arterial local (por ejemplo de pequeña arteria) o bien por fenómenos hemodinámicos a distancia por estenosis arteriales críticas de arterias mayores<sup>4</sup>.

A su vez a los diferentes sub-tipos de isquemias se los puede agrupar de acuerdo a la clasificación de TOAST en: causa aterosclerótica; cardioembólica; de pequeños vasos o infartos lacunares (Figura 1.3); otras etiologías específicas (como por ejemplo: las disecciones cervicocefálicas, trombosis venosa cerebral, vasculitis, trombofilia, y genéticas entre otras), o bien de origen indeterminado<sup>5</sup>.

**Figura 1.3: Infarto Lacunar (flecha).** Paciente varón de 46 años con antecedentes de hipertensión arterial, tabaquismo y sobrepeso que presento infarto subcortical izquierdo. Secuencias de RMN: Difusión, ADC y FLAIR (A – B – C, respectivamente).



Las hemorragias a su vez, se clasifican de acuerdo a la localización anatómica del sangrado o bien por su presunta etiología. Los sitios más habituales de hematoma intracerebral son el supratentorial (85 – 95 %), incluyendo en este a las hemorragias profundas (50 – 75 %) y las de origen lobar (25 – 40 %). Dentro de las causas más frecuentes está la hipertensión arterial (30 -60 %), la angiopatía amiloide (10 – 30 %), trastornos de la coagulación (1- 20%), malformaciones vasculares (3 – 8%), y las indeterminadas que pueden llegar a alcanzar el 20 % <sup>6</sup> (Figura 1.4)

**Figura 1.4: Hemorragia Subaracnoidea.** Paciente varón joven, que presentó hemorragia subaracnoidea de causa no aneurismática relacionada a esfuerzo físico intenso. TAC de cerebro sin contraste muestra imagen hiperintensa en región perimesencefálica y periselar (flecha).



### **1.3. FISIOPATOLOGÍA DEL INFARTO CEREBRAL**

El cerebro es un órgano con altos requerimientos de oxígeno y glucosa. Del 15 al 20 % del gasto cardíaco total se destina al cerebro en situación de reposo. Cuando el suministro arterial se interrumpe, el cerebro deja rápidamente de funcionar debido a las escasas reservas de nutrientes en el parénquima cerebral.

La sangre llega al cerebro por cuatro pedículos arteriales: dos carótidas y dos arterias vertebrales, la obstrucción de alguno de estos vasos puede determinar extensos infartos o pasar en forma inadvertida dependiendo ello en gran parte del desarrollo de los circuitos anastomóticos (desarrollo de la circulación colateral) y de la rapidez con que se produce la estenosis.

Los sistemas anastomóticos más relevantes conectan a los pedículos vasculares o sus ramas entre sí; siendo el polígono de Willis el más importante: uniendo las carótidas por vía de la arteria comunicante anterior (que conecta ambas cerebrales anteriores), y por medio de las arterias comunicantes posteriores a las carótidas con las arterias cerebrales posteriores y por ende, con el sector vertebrobasilar.

La interrupción del aporte sanguíneo (llamada isquemia cerebral) puede ser global o bien focal (esta última es la más frecuente). La forma global típicamente es producida por la disminución brusca y severa del aporte sanguíneo a todo el cerebro; como ocurre durante paros cardiorrespiratorios, episodios de severa hipotensión arterial o arritmias cardíacas. En esta variante no existe flujo colateral y el daño neuronal irreversible comienza luego de 4 a 8 minutos de producirse la detención circulatoria cerebral en condiciones normo térmicas.

En las isquemias focales hay generalmente un área más intensamente hipoperfundida de tejido donde el flujo cerebral disminuye dramáticamente; éste territorio está a su vez circundado por un área cuya perfusión se encuentra en valores marginales (zona de penumbra). La perfusión y viabilidad de la zona de penumbra depende del grado de circulación colateral, la cual es crítica para mantener la capacidad de aportar oxígeno y glucosa esencial en la generación aeróbica de energía. Si el aporte de sangre por este medio es suficiente, puede postergarse la transformación a la forma irreversible de la injuria, “*abriendo una ventana de tiempo terapéutica*” que permita en agudo restaurar el flujo sanguíneo y revertir el daño neuronal.

El flujo sanguíneo cerebral normal es de aproximadamente 53 ml/100 g por minuto. Cuando éste desciende a valores que oscilan entre los 15 y 18 ml/100 g por minuto se observan signos de falla eléctrica cerebral, evidenciables tanto en el electroencefalograma como en los potenciales evocados somatosensitivos; y si el mismo desciende aún más (valores cercanos a los 10 ml/100 g. por minuto), la falla iónica altera las funciones celulares vitales elementales y transforman el daño neuronal en irreversible. Entre estos dos límites, es decir la falla eléctrica y la falla iónica, existe un rango de flujo en el que a pesar de la pérdida funcional, la homeostasis de la membrana plasmática y la integridad estructural de la neurona se mantiene intacta. A esta situación particular se la conoce como penumbra isquémica.

Las alteraciones metabólicas que ocurren una vez alcanzado el umbral de aparición de la hipoxia (falla iónica) son multifactoriales y producto tanto de la rápida disminución de ATP como de la acumulación ácido láctico por ausencia de fosforilación oxidativa. La bomba de Na/K dependiente de ATP falla, ocasionando un incremento del potasio

extracelular, lo que altera el potencial de membrana y genera la despolarización neuronal con posterior liberación de transmisores excitatorios (glutamato, aspartato) a la hendidura sináptica. Al mismo tiempo los mecanismos de recaptación de estos neurotransmisores se encuentran inactivados debido a la depleción energética que impera en el medio, por lo tanto aumenta la concentración de estos aminoácidos en el espacio sináptico y su potencia excitotóxica.

Cuando los neurotransmisores así liberados interactúan con los receptores post-sinápticos (AMPA, Kainato, NMDA), producen el influjo de sodio acompañado secundariamente por cloro al interior celular; el efecto inmediato de éste flujo iónico es el aumento de la osmolaridad intra-celular y consiguiente ingreso de agua con edema celular y posterior lisis osmótica.

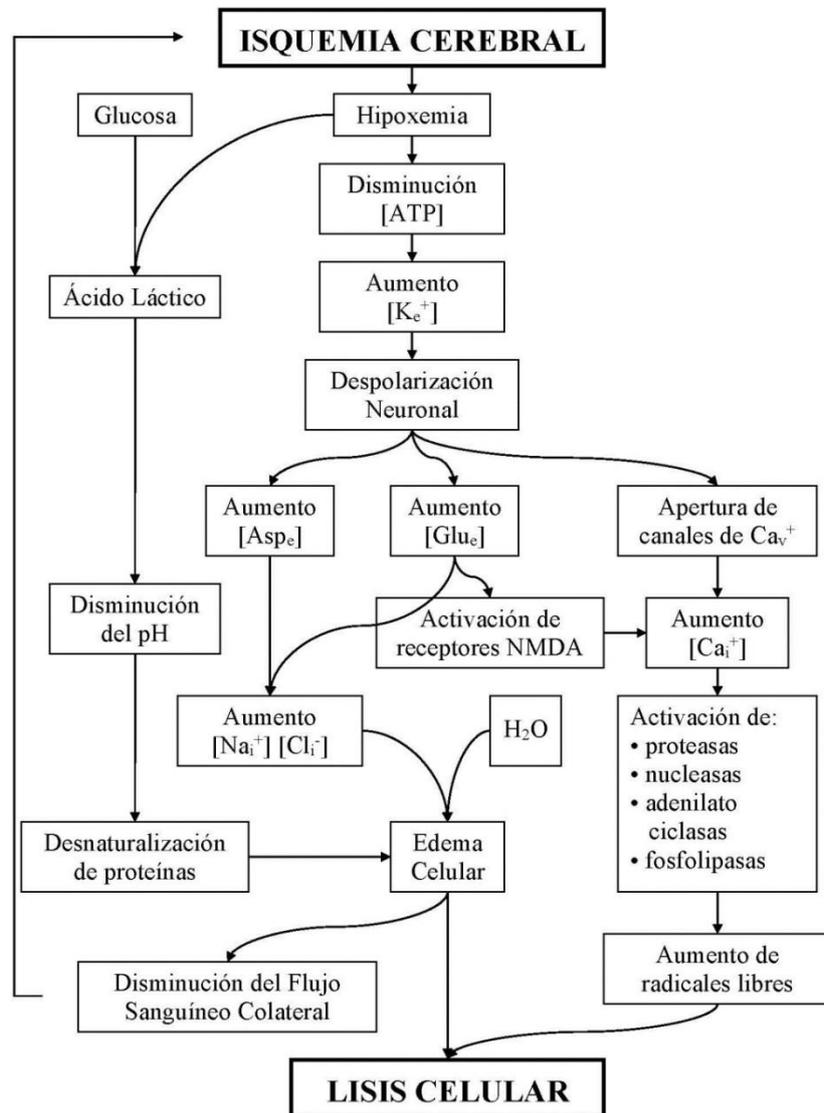
Algunas neuronas capaces de superar esta primera etapa de la injuria, son pasibles de sufrir un daño retardado ocasionado por la elevación de calcio intracelular. Este aumento intracitoplasmático de calcio es originado por diversos mecanismos: por ingreso a través de los canales de calcio (vinculados a receptores de NMDA estimulados por glutamato), por apertura de canales de calcio voltaje dependientes, por la alteración de la fluidez de la membrana plasmática asociada al edema agudo, por inhibición del intercambiador sodio/calcio y por la liberación directa de los depósitos intracelulares.

El incremento de la concentración citosólica de calcio es capaz de activar diversas enzimas, tales como proteasas, nucleasas, adenilato ciclasas, fosfolipasas alterando su funcionamiento y facilitando la formación de gran cantidad de radicales libres induciendo la destrucción celular.

La acidosis producida durante la isquemia cerebral desempeña también un papel importante. El aporte de glucosa en condiciones continuas de anaerobiosis produce ácido láctico, el cual eleva su concentración en los primeros minutos de comenzada la hipoxia. Con el progreso del déficit circulatorio el pH desciende aún más, no solo por la acumulación de lactato sino también por la producción de ácidos grasos libres, facilitando la desnaturalización de proteínas, aumentando el edema glial (que altera el flujo colateral) e incrementando la producción de radicales libres (Figura 1.5).

Por lo tanto la isquemia cerebral induce una cascada de reacciones que concluyen finalmente con la muerte celular, pero que dejan una estrecha ventana de escasas horas capaz de permitirnos actuar con algún tipo de tratamiento agudo para repermeabilizar las arterias ocluidas y así rescatar las estructuras involucradas en la penumbra isquémica antes que el daño celular sea definitivo <sup>7</sup>.

**Figura 1.5: Fisiopatología de la isquemia cerebral.** Referencias:  $[Na^+]_i$ : concentración de sodio intracelular;  $[Cl^-]_i$ : concentración de cloro intracelular;  $[Ca^{2+}]_i$ : concentración de calcio intracelular;  $Cav^+$ : canales de calcio voltaje dependientes;  $[K^+]_e$ : concentración de potasio extracelular;  $[Glu]_e$ : concentración de glutamato extracelular;  $[Asp]_e$ : concentración de aspartato extracelular;  $[ATP]$ : concentración de adenosintrifosfato.



#### 1.4. FACTORES DE RIESGO

Los mismos pueden ser comunes tanto para la isquemia como para la hemorragia (por ejemplo la hipertensión), sin embargo otros factores de riesgo solo están presentes en

una u otra situación; además se debe destacar que existen diferencias en los factores de riesgo de acuerdo a las diversas etiologías del infarto cerebral.

Reducir el flagelo de la enfermedad cerebrovascular en la población, requiere la identificación de los factores de riesgo modificables, y demostrar la eficacia que la disminución de los mismos tiene en la población general. Existen numerosos factores relacionados con el ataque cerebral, aquellos modificables (como la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo o el sobrepeso entre otros), y los no modificables (tales como la edad, sexo o la raza). A su vez los factores de riesgo pueden ser clasificados como aquellos de riesgo cercano o generado por desencadenantes próximos al evento vascular (por ejemplo: las infecciones o las situaciones de stress), los factores de riesgo cuyo efecto es en un periodo intermedio de tiempo (por ejemplo, la hipertensión o la dislipidemia), y los factores cuyo efecto es a largo plazo (por ejemplo la edad). Así mismo debemos tener en cuenta que algunos factores de riesgo en los pacientes jóvenes a su vez difieren de aquellos hallados en la población adulta mayor<sup>3</sup>.

La hipertensión, la hipercolesterolemia, la estenosis carotídea, el tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, resistencia a la insulina, la diabetes mellitus y la fibrilación auricular son conocidos factores de riesgo causales para el ataque cerebrovascular. Otros factores que si se modifican podrían reducir la incidencia de los eventos cerebrovasculares incluyen, el sedentarismo, el sobrepeso, las apneas del sueño, la migraña, los tratamientos hormonales (por anticoncepción o como terapia de reemplazo hormonal) y el estrés psicosocial. Además pueden ocurrir raras mutaciones mendelianas altamente penetrantes capaces de causar un ictus cerebral de inicio temprano (por ejemplo: en el cromosoma 12q24.12 cerca de ALDH2 y sus subtipos, o

el gen ZFH3 en el cromosoma 16q22 y el gen PITX2 en cromosoma 4q25 para el ataque cerebrovascular cardioembólico; el gen HDAC9 en el cromosoma 7p21 y en locus del cromosoma 1p13.2 cerca del gen TSPAN2 para aquellos eventos cerebrovasculares de grandes vasos; y también en el cromosoma 6p25 cerca del gen FOXF2 para los de vasos pequeños). Variantes genéticas  $\epsilon 2$  y  $\epsilon 4$  dentro del gen de la apolipoproteína E (APOE) son además factores de riesgo para la hemorragia intracerebral lobar.

El ataque cerebral de igual forma puede ser desencadenado por varias actividades y situaciones (por ejemplo, por un trauma en el cuello, ejercicio físico intenso, durante el coito), o bien producirse secundariamente a otras condiciones tales como consumo de anfetaminas y sus congéneres o bien por infecciones <sup>4</sup>.

## **1.5. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN PACIENTES ADULTOS JÓVENES**

### **1.5. a. Definición, epidemiología y causas del accidente cerebrovascular.**

No existe una definición formal de ataque cerebral en el paciente joven, más bien el criterio es arbitrario. Numerosos estudios puntualizan a esta población como aquella comprendida entre los 18 y 55 años de edad (criterio que se utilizará a lo largo esta tesis, debido a que el mismo fue empleado por uno de los estudios con mayor número de pacientes incluidos en esta población hasta este momento <sup>8</sup>), sin embargo se debe destacar que no existe un límite exacto ya que en algunos trabajos el límite inferior varía entre 15 y 18 años y en otros el superior puede llegar hasta los 65 años de edad <sup>9-13</sup>. Mundialmente más de 2 millones de pacientes jóvenes presentan un ataque cerebrovascular isquémico por año <sup>13,14</sup>, lo que significa que el 13,5 % de los mismos ocurren en adultos jóvenes <sup>15-18</sup>. En esta población, la incidencia anual de ictus

cerebral varía de 10 a 23 por 100.000 individuos con eventos cerebrovasculares isquémicos y de 3 a 9 por 100.000 individuos con ataques cerebrales hemorrágicos<sup>19-</sup><sup>23</sup>. Mientras la incidencia general es casi dos veces mayor en los hombres, parece haber una preponderancia femenina en menores de 30 años, y una mayor ocurrencia en los hombres alrededor de los 44 años<sup>23</sup>. Los datos epidemiológicos de ataque cerebral en jóvenes en nuestro país y en Latinoamérica en general son escasos<sup>24</sup>. En Junín (provincia de Buenos Aires), la prevalencia general de ataque cerebrovascular fue de 868 por 100.000 habitantes; del total de los 148 casos estudiados, 36 (24 %) eran menores de 60 años<sup>25</sup>.

En comparación con la población caucásica, la incidencia de eventos cerebrales vasculares en la juventud es dos veces mayor en las poblaciones de origen afroamericano e hispana. La mortalidad acumulada es relativamente baja, aproximadamente 5 % al año y 11 % a los 5 años sin diferencia en relación al sexo<sup>26</sup>; sin embargo en el joven, el ataque cerebrovascular tiene muchas consecuencias negativas en relación a la actividad laboral, familiar y social<sup>27,28</sup>.

En contraste con lo que ocurre con el ictus cerebral en las poblaciones adultas mayores, diversos estudios epidemiológicos han descripto un incremento sostenido en la proporción de adultos jóvenes con ataque cerebrovascular sobre el total de la población con dicha patología en los últimos años<sup>14</sup>.

Este aumento en la incidencia enfatiza la necesidad de identificar rápidamente la presencia de nuevos elementos de riesgo, y dilucidar el modo de acción de los factores de riesgo vasculares tradicionales en esta población especial, tales como la hipertensión, el tabaquismo, y la obesidad para así poder revertir esta tendencia<sup>29-32</sup>.

A su vez, en contraste con los adultos mayores, la etiología del ataque cerebrovascular en adultos jóvenes es bastante heterogénea, con una alta frecuencia de causas que en conjunto son consideradas como poco habituales <sup>19,33,34</sup>; entre ellas se destacan las disecciones cervicocefálicas, la trombosis venosa, el uso de drogas ilícitas, el foramen oval permeable, las causas metabólicas y las genéticas. Por lo tanto el conocimiento alcanzado en la patología cerebrovascular en los adultos mayores no siempre se puede extrapolar directamente a la población joven, requiriendo en múltiples ocasiones la realización de exámenes adicionales a los habituales e incluso la administración de terapéuticas singulares que habitualmente no se aplican en la población mayor (como podría ser el empleo de terapias de reemplazo enzimático en enfermedades lisosomales como la enfermedad de Fabry) <sup>35</sup>.

Los estudios publicados muestran amplia variabilidad en relación a la proporción de las distintas etiologías del ataque cerebrovascular isquémico en individuos jóvenes, tal vez debido a diferencias metodológicas en la realización de los diferentes ensayos poblacionales. En un estudio en la región de Baltimore <sup>33</sup>, los porcentajes de las diferentes etiologías fueron: causas cardíacas 15,4 %, enfermedad de vasos pequeños 9,8 %, causas hematológicas 8,9 %, vasculopatía no aterosclerótica 5,6 %, abuso de sustancias 4,7 %, uso de anticonceptivos orales 2,6 %, arteriosclerosis de gran arteria 1,9 %, migraña 0,7 % y criptogénica 31,8 %. En el mismo trabajo, la ecocardiografía transesofágica no estuvo fácilmente disponible, lo que explicaría el porque del porcentaje relativamente elevado de casos con etiología criptogénica. Otro estudio <sup>19</sup> encontró la presencia de la causa cardíaca en 33 % de los pacientes, la vasculopatía no aterosclerótica en 19 %, aterosclerótica en 11 %, las causas hematológicas en 7 %, el uso de anticonceptivos orales en 3 %, la migraña en 1 % y las criptogénicas en 21 %. Un

análisis de pacientes adultos jóvenes ingresados con eventos cerebrovasculares en el Hospital Universitario de Helsinki desde 1994 – 2007 detectó como las causas más frecuentes la presencia de embolias cardíacas en 20 % y de disecciones arteriales en un 15 % de los casos. Así mismo, casi una cuarta parte de los pacientes tenían múltiples infartos, el 13 % tenía isquemias silentes y el 5 % presentaba leucoaraiosis. Los factores de riesgo tradicionales para la aterosclerosis incluyendo el tabaquismo, la hipertensión arterial y la dislipidemia fueron habituales en esta población escandinava, contribuyendo a un riesgo del 9 % para la recurrencia de un nuevo evento vascular dentro de los 5 años <sup>36</sup>. Estos datos enfatizan la importancia de las estrategias preventivas en la población adulta joven que ha sufrido un ataque cerebrovascular.

En relación a las frecuencias de las diferentes etiologías en la hemorragia cerebral no traumática, un estudio <sup>37</sup> demostró la presencia de ruptura de malformaciones arteriovenosas en 29 % de los pacientes, a la causa hipertensiva en un 15 %, la ruptura de aneurismas en un 10 %, presencia de otras condiciones en 22 %, y las causas indeterminadas alcanzaron a un 24 % de los pacientes. Otro trabajo <sup>38</sup> sobre hemorragia cerebral intraparenquimatosa no traumática y no aneurismática en los jóvenes describió la presencia de malformaciones vasculares en 49 % de los pacientes, la causa hipertensiva se observó en 11 %, las secundarias a trombosis venosa cerebral en 5 %, el uso de drogas vasoactivas en 4 %, la eclampsia en 4 %, y la etiología criptogénica en 15 %. En un estudio colaborativo de dos centros que enroló 130 pacientes con hemorragias cerebrales, la etiología solo se estableció en el 70,4 %, incluyendo malformación arterio venosa pial en 16,7 % de los pacientes, aneurismas en 15,5 %, trastornos hematológicos en 13 %, malformaciones cavernosas en 10,7 %, y etiología desconocida en 15,5 %.

tumores en 4,8 %, sangrado dentro del área isquémica en 3,8 %, vasculitis 2,3 %, trombosis venosa cerebral en 1,2 % y angiomas venosos en 1,2 % de los casos <sup>39</sup>.

Entre las causas inusuales de ataque cerebral en jóvenes debemos considerar entre otras etiologías las siguientes:

**- Disección cervicocefálica**

- **Vasculitis inflamatorias** (por ejemplo: arteritis de Células Gigantes, arteritis de Takayasu, angeítis Primaria del sistema nervioso central, poliarteritis nodosa, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behcet, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Kohlmeier-Degos, retinopatía de Eale, enfermedad de Spatz-Lindenbergh y la angiopatía cerebral amiloidea vasculítica)

- **Vasculitis infecciosas** (por ejemplo: tuberculosis, sífilis, cisticercosis, herpes zoster, por virus de inmunodeficiencia adquirida, meningitis bacteriana)

- **Síndrome de vasoconstricción reversible** (síndrome de Call - Fleming, angiopatía benigna del sistema nervioso central, angiopatía post-parto, angiopatía asociada a drogas vasoactivas o tumores vasoactivos, angeítis migrañosa, vasoconstricción asociada a cefalea en trueno recurrente)

**- Enfermedad y síndrome de Moyamoya**

**- Trombosis venosa cerebral**

- **Anomalías genéticas, hereditarias y del desarrollo** (por ejemplo: enfermedad de Fabry, displasia fibromuscular, dolicoectasia, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), arteriosclerosis

cerebral autosómica recesiva con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CARASIL), enfermedad de células falciformes, mutación COL4A1, endotelopatía hereditaria con retinopatía, nefropatía y ataque cerebral (HERNS), síndrome de Rendu – Osler - Weber, síndrome de Ehlers - Danlos tipo IV, síndrome de Marfan, Neurofibromatosis tipo 1, vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral, pseudoxantoma elasticum, osteogenesis imperfecta, malformaciones arteriovenosas y cavernosas).

- **Migraña.**

- **Neoplasias.**

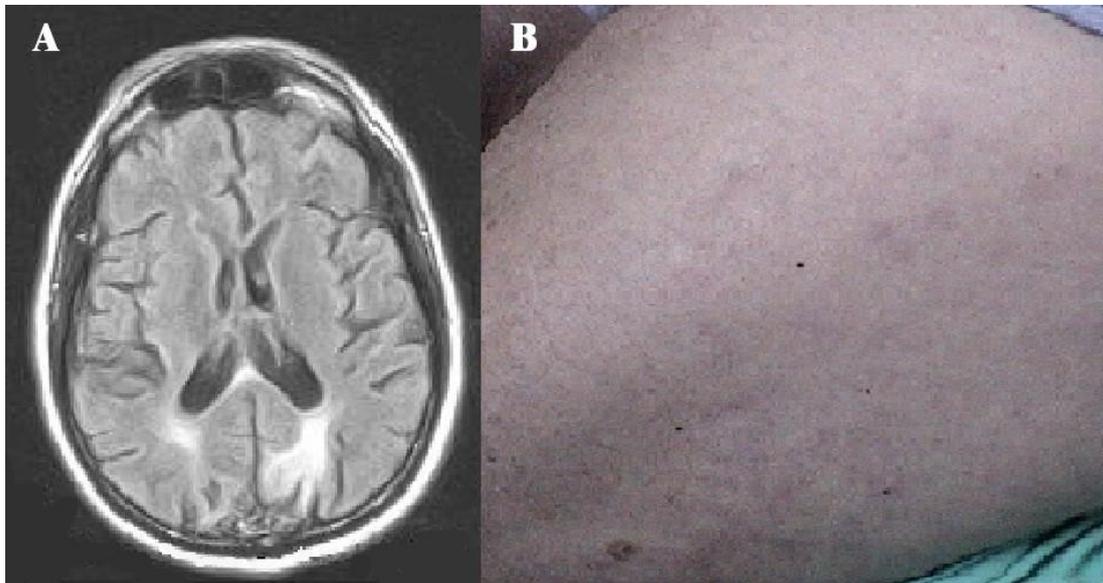
#### **1.5. b. Abordaje diagnóstico de la arteriopatía cerebral en el paciente joven.**

Entre los indicios clínicos de la presencia de una arteriopatía cerebral subyacente en individuos jóvenes con ataque cerebrovascular o con leucoencefalopatía se incluyen la presencia de cefalea (particularmente de tipo recurrente en "trueno" y migraña con aura), ataques isquémicos transitorios estereotipados recurrentes, trastornos psiquiátricos, erupción cutánea, disfunción renal, además de la identificación de factores predisponentes como la exposición a drogas ilícitas o sustancias vasoconstrictoras, embarazo, y trauma de cráneo.

Los hallazgos anormales en el examen de la piel y los ojos pueden sugerir diferentes trastornos: livedo reticularis (síndrome de Sneddon) (Figura 1.6) irregularidad arteriolar retiniana (CADASIL, enfermedad de células falciformes), sub - luxación del cristalino (síndrome de Marfan), tumores del nervio óptico (Neurofibromatosis tipo 1),

cornea verticilata (enfermedad de Fabry), manchas color café con leche (Neurofibromatosis tipo 1) (Figura 1.7) y angioqueratomas (enfermedad de Fabry).

**Figura 1.6: Síndrome de Sneddon.** Paciente varón de 56 años con lesiones subcorticales en RMN con secuencia FLAIR (A), presencia de inhibidor lúpico y livedo reticularis en miembros inferiores (B).



**Figura 1.7. Neurofibromatosis tipo 1. “Manchas café con leche” en región del tórax y abdomen.**



Alteraciones del líquido cefalorraquídeo pueden hallarse en vasculitis cerebral o arteriopatías de causa infecciosa. En las imágenes del cerebro, es importante tener en cuenta en el ataque cerebral la localización de la lesión, por ejemplo son típicos de CADASIL los cambios en la sustancia blanca de la cápsula externa y el lóbulo temporal anterior.

Las arteriopatías cerebrales a su vez pueden clasificarse según el tamaño del vaso afectado; las arteriopatías de vasos medianos y grandes pueden evidenciarse por la presencia de irregularidades arteriales en los estudios de imagen vascular cerebral directa o indirecta. La detección en la resonancia magnética con contraste de engrosamiento de la pared del vaso y la mejora posterior puede sugerir un proceso de

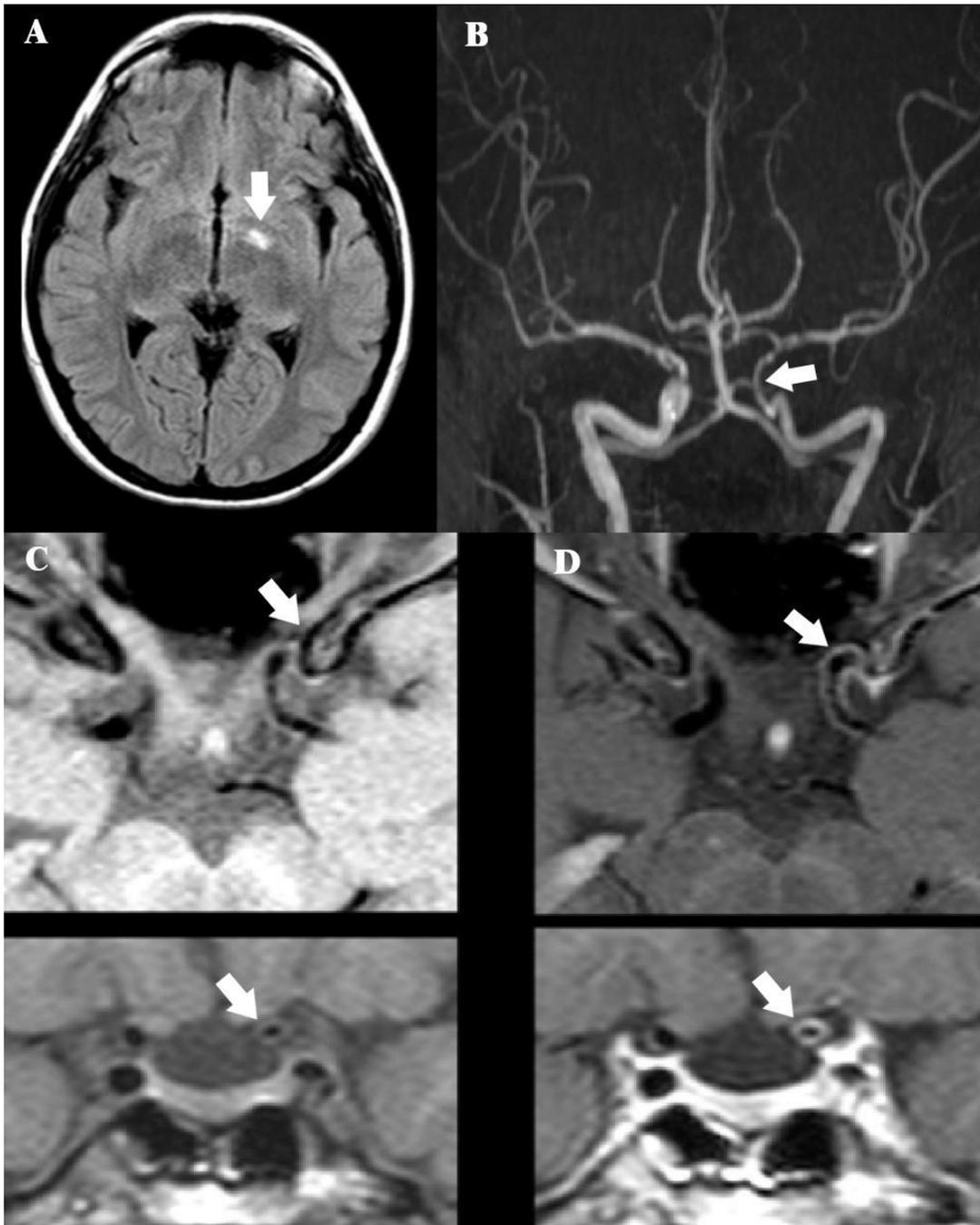
vasculitis o de vasoconstricción cerebral reversible<sup>40,41</sup>, y un hematoma dentro de la pared arterial la existencia de una disección (Figura 1.8)

**Figura 1.8: Hematoma en la pared en disección arterial, imagen en “semiluna”.** (Flecha blanca). RMN.



La resonancia magnética de alta resolución puede ser útil para distinguir un proceso inflamatorio (Figura 1.9) de uno aterosclerótico u otro tipo de arteriopatía cerebral <sup>42</sup>.

**Figura 1.9: RMN donde se observa engrosamiento de la pared arterial compatible con proceso inflamatorio en arteria carótida.** Paciente mujer de 46 años que presentó un infarto subcortical izquierdo (A). Se observa disminución del calibre de la arteria carótida interna izquierda y la arteria cerebral media ipsilateral (B) y a su vez en los cortes con mayor aumento, el engrosamiento de la pared arterial de etiología indeterminada (C – D).



Las arteriopatías de vasos pequeños pueden ser invisibles en la angiografía, sin embargo las imágenes de cerebro pueden mostrar infartos dispersos de vasos pequeños o micro hemorragias con o sin afectación difusa de la sustancia blanca.

En general, un alto índice de sospecha clínica, el examen cuidadoso de la piel, los ojos, los oídos y otros sistemas u órganos, y un enfoque multidisciplinario que involucra neurólogos, neurorradiólogos, reumatólogos y genetistas entre otros profesionales, se requiere para el diagnóstico y manejo apropiado de las arteriopatías cerebrales.

### **1.5. c. Arteriopatías no ateroscleróticas**

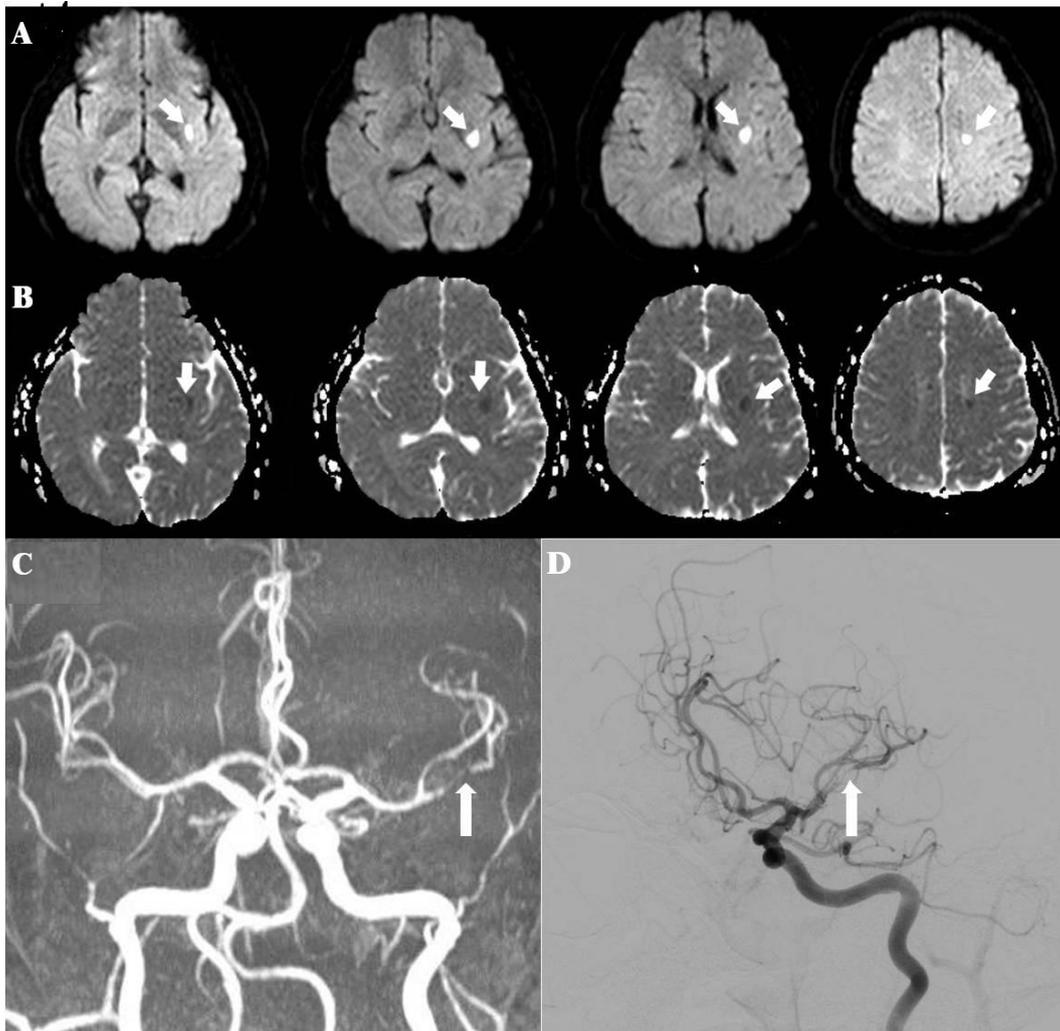
#### **1.5. c.1. Disecciones arteriales cervicocefálicas**

Constituyen el 2 % de todos los eventos cerebrovasculares isquémicos y hasta el 25 % de los ataques cerebrales en adultos jóvenes. Las disecciones subintimales pueden causar estenosis de la luz y las disecciones subadventiciales pueden originar una dilatación aneurismática. Las disecciones cervicocefálicas afectan a ambos sexos con incidencia máxima en la quinta década de la vida<sup>43</sup>. Según lo que describiéramos recientemente en un estudio sobre 58 pacientes con disección cervicocefálica ingresados en nuestro hospital, se pudieron detectar diferencias clínicas de acuerdo a los distintos grupos etarios: los pacientes más añosos fueron predominantemente varones, con mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular, y desarrollaron mayor cantidad de eventos isquémicos, mientras que en los pacientes jóvenes se observó que persistían con cefalea como una complicación a largo plazo<sup>44</sup>.

En una extensa serie de 696 pacientes, otros autores hallaron un leve predominio del sexo masculino; las mujeres fueron frecuentemente más jóvenes, y con tuvieron mayor presencia de disecciones múltiples, migraña y tinitus. En relación a la

mortalidad no hubo diferencias entre ambos sexos <sup>45</sup>. Las disecciones intracraneales representan aproximadamente el 10 %, habitualmente ocurren a una edad aproximada a los 30 años, tienen una ligera preponderancia masculina y son infrecuentes en la población latina como describiéramos recientemente <sup>46</sup> (Figura 1.10).

**Figura 1.10: Disección intracraneana.** Paciente varón de 39 años que presentó múltiples episodios de hemiparesia facio braquial derecha y disartria. RMN de cerebro secuencias Difusión (A) y ADC (B) con Angio RMN de cerebro (C) y Angiografía digital (D). Se evidencia el infarto y la flecha la lesión segmentaria de la arteria silviana afectada.



Las disecciones pueden ocurrir espontáneamente en individuos sanos o después de un traumatismo "menor" o torsión del cuello, de actividades físicas aparentemente inocuas como toser, estornudar, hipo, actividad sexual, yoga, deportes, tocar la trompeta e incluso inclinar el cuello de forma prolongada <sup>47-49</sup>. Otras condiciones endógenas asociadas con las disecciones incluyen a la displasia fibromuscular (que se encuentra en aproximadamente el 15 % de los pacientes), la enfermedad de Ehlers - Danlos de tipo IV y el Marfan, la necrosis quística medial, la enfermedad renal poliquística, la osteogénesis imperfecta, la arteritis de células gigantes, la poliarteritis nodosa, la sífilis meningovascular y la enfermedad de Moya Moya <sup>50</sup>. Polimorfismos en ICAM-1 y COL3A1, y una asociación con el genotipo MTHFR 677TT, han sido reportados también en esta patología <sup>51</sup>.

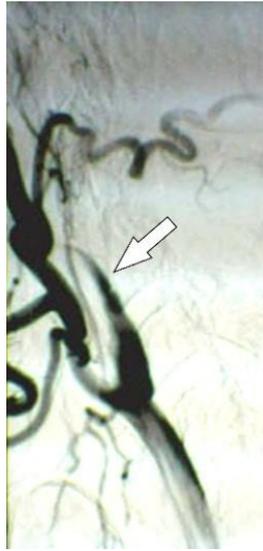
Las características clínicas más comunes de la disección carotídea extracraneal incluyen la presencia de cefalea o dolor del cuello, síndrome de Horner parcial (presente en el 40 % de los casos) e isquemia cerebral o retiniana todas de localización ipsilateral <sup>52</sup>. Se estima que el 50 % de los casos desarrollan infartos y el 30 % se presentan con ataques isquémicos transitorios por compromiso hemodinámico de la vasculatura debido al estrechamiento luminal, o por embolia distal debido a fragmentos embolizantes que se comunican con la luz del vaso disecado. Las lesiones que causan estenosis y oclusión de alto grado tienen más probabilidades de provocar obstrucciones intracraneales y eventos isquémicos cerebrales o retinianos, mientras que aquellos sin estrechamiento luminal con mayor frecuencia causan signos y síntomas locales (síndrome de Horner, neuropatías craneales, tinnitus pulsátil) <sup>53</sup>. La cefalea es típicamente solapada y no palpitante, puede simular migraña y sabe preceder a los síntomas isquémicos en varios días o semanas. Otros síntomas incluyen

acúfenos pulsátiles aislados y neuropatías craneales por compresión directa del hematoma en evolución de los nervios craneales IX, X, XI o XII en la región del agujero yugular, o isquemia local en los vasa nervorum de los nervios oculomotores que son suministrados por la arteria carótida interna <sup>54</sup>. Las disecciones espontáneas de la arteria vertebral se presentan con mayor frecuencia generando eventos cerebrovasculares isquémicos (89 %), y fumar parece incrementar el riesgo de estos episodios <sup>55</sup>. Los pacientes con disección de la arteria vertebral generalmente desarrollan dolor en la región occipito cervical, seguido de isquemia en el territorio vertebrobasilar y raramente mielopatía cervical. La extensión intracraneal de las disecciones de la arteria vertebral puede provocar hemorragia subaracnoidea, por lo cual ante un individuo joven con hemorragia subaracnoidea sin evidencias de malformación aneurismática debe alentarse la búsqueda de la disección arterial intracraneana.

El diagnóstico de disección cervicocefálica se basa en los hallazgos de la neuroimagen. Los elementos angiográficos clásicos de la disección de la arteria carótida incluyen el signo de la "cuerda", disección en "pico de flauta" (Figura 1.11) y dilatación aneurismática del segmento afectado de la arteria.

La angiografía cerebral por cateterismo transfemoral, hasta hace poco considerada como estudio obligado para el diagnóstico, ahora ha sido reemplazada por pruebas relativamente no invasivas como la angio tomografía con contraste y por la angiografía por resonancia magnética, imágenes que además de lograr una excelente resolución, pueden repetirse con menor riesgo a lo largo del tiempo <sup>56-58</sup>.

Figura 1.11: Angiografía digital de disección carotídea.



El manejo de las disecciones cervicocefálicas sigue siendo controvertido entre el uso de antiagregantes plaquetarios versus anticoagulación, dada la ausencia de ensayos clínicos controlados aleatorizados <sup>59</sup>. En el contexto agudo, el empleo de r-TPA (activador tisular del plasminógeno recombinante) por vía endovenosa parece ser una terapia segura y efectiva en esta patología <sup>60-63</sup>. La evolución de las disecciones varía según la ubicación de la disección, la gravedad de la isquemia inicial, la extensión de flujo sanguíneo colateral y la presencia de recanalización arterial en las imágenes de seguimiento. La mayoría de los estudios han evidenciado que se produce una recanalización completa o hemodinámicamente significativa en más del 70 % de los pacientes generalmente en los primeros meses <sup>64</sup>. Algunos estudios estimaron que el riesgo de disección recurrente es de aproximadamente 2 % durante el primer mes, y 1 % por año durante al menos una década después de la disección inicial. Sin embargo, otros estudios poblacionales muestran que las disecciones recurrentes son

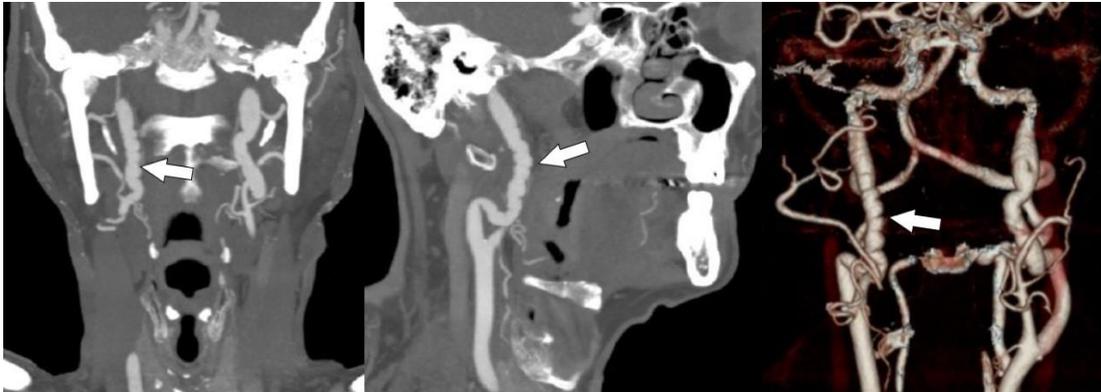
extremadamente infrecuentes <sup>65</sup>. Un ensayo alemán encontró una tasa de recurrencia de ataque cerebrovascular del 11 % durante el primer año y del 14 % durante 3 años <sup>66</sup>. En nuestro estudio de seguimiento a largo plazo en donde evaluamos 32 pacientes con diagnóstico de disección cervicocefálica en Argentina durante un tiempo medio de 50 meses (rango: 1 - 163 meses), solo en 3 (10,7 %) casos se observó recurrencia de eventos isquémicos en el mismo territorio de la arteria afectada inicialmente, mientras que la recurrencia de disección (de cualquier vaso cerebral) fue observada en solo 3,5 % de los casos. <sup>67</sup>

### **1.5. c.2. Fibrodisplasia muscular**

Afecta arterias de tamaño mediano, incluyendo la renal (60 - 75 % de los casos), la irrigación cerebral (25 - 30 %), visceral (10 %) y arterias de las extremidades (5%). Generalmente afecta a mujeres jóvenes caucásicas en edad fértil <sup>68</sup>. El 95 % tiene afectación de la arteria carótida interna y el 12 - 40 % presenta compromiso de la arteria vertebral; el compromiso arterial intracraneal es raro. El proceso patológico genera anillos de tejido fibroso y segmentos de músculo liso dilatados, produciendo la clásica apariencia de "cordón en cuentas de collar" en el angiograma (Figura 1.12). El ataque cerebral puede ser como consecuencia de una disección arterial, así como de una oclusión arterial progresiva. Hasta 15 % de las disecciones espontáneas de la carótida cervical se observan en pacientes con esta patología, y la presentación múltiple es frecuente. La formación de pseudoaneurismas es común reflejando una debilidad estructural en la pared arterial. En ausencia de una etiología conocida, no existe un tratamiento específico. Los pacientes generalmente son tratados con antiagregación plaquetaria para la prevención de un nuevo evento cerebrovascular. El estrechamiento arterial no es susceptible de endarterectomía, siendo la angioplastia y

colocación de stent terapias efectivas en casos seleccionados con ataques cerebrales refractarios al tratamiento médico.

**Figura 1.12. Fibrodisplasia muscular en ambas arterias carótidas (flecha).** Angio TAC con reconstrucción 3 D.

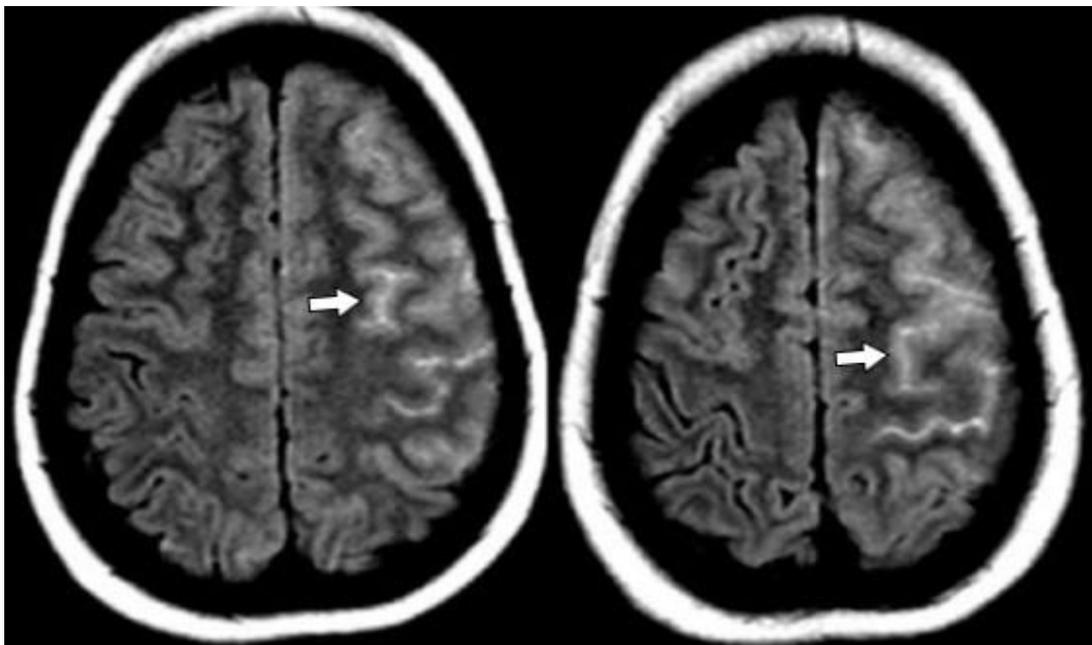


### **1.5. c.3. Síndrome de Vasoconstricción Cerebral Reversible.**

Los síndromes de vasoconstricción cerebral reversible comprenden un grupo diverso de afecciones reversibles asociadas con la vasoconstricción segmentaria de las arterias del círculo de Willis y sus ramas<sup>69-72</sup>. La angiopatía cerebral posparto es un síndrome de vasoconstricción cerebral típico, que afecta a las mujeres en el último periodo del embarazo<sup>73</sup>; otras condiciones asociadas con la vasoconstricción cerebral incluyen la cefalea en “estallido” o en “trueno”, migraña y el uso de drogas vasoactivas como la cocaína, pseudoefedrina, sumatriptán y otros fármacos con acción sobre los vasos sanguíneos<sup>70</sup>. Es posible que las diferentes patologías incluidas en este síndrome tengan cada una sus propias características, sin embargo su inclusión bajo el término general de síndrome de vasoconstricción reversible facilita su reconocimiento y caracterización. Este síndrome puede ser espontáneo en aproximadamente un tercio de los pacientes, y es posible identificar un factor precipitante en los dos tercios restantes. Afecta predominantemente a mujeres, generalmente entre los 20 y 60 años

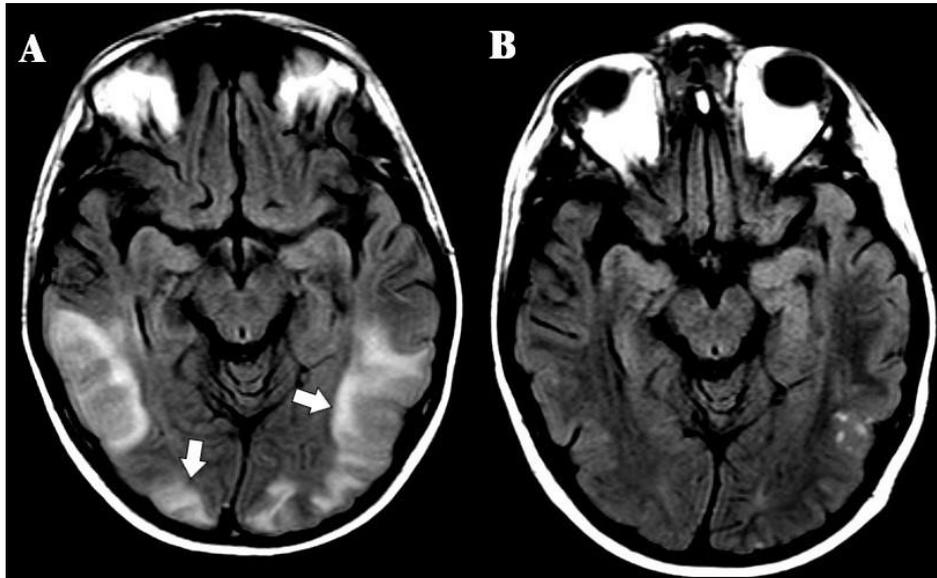
de edad. Los síntomas típicos incluyen cefalea severa en "trueno", déficit focal, ceguera cortical y convulsiones; estas cefaleas pueden repetirse durante semanas o meses y a menudo, se precipita por la maniobra de valsalva. Las imágenes cerebrales pueden ser normales o mostrar lesiones cerebrovasculares isquémicas generalmente en territorios vasculares limítrofes. El riesgo de ataque cerebrovascular es mayor al comienzo o dentro de los primeros días de iniciados los síntomas. El empeoramiento del "espasmo" arterial ha resultado en infarto progresivo y muerte en algunos pacientes; también se ha observado la presencia de hemorragias en el parénquima cerebral y a nivel subaracnoideo cortical (Figura 1.13) <sup>74,75</sup>, así como edema cerebral (leucoencefalopatía posterior reversible) (Figura 1.14) <sup>76,77</sup>.

**Figura 1.13: Hemorragia subaracnoidea de la convexidad secundaria a síndrome de vasoconstricción cerebral reversible.** Paciente mujer de 26 años en tratamiento con Adalidumab por antecedentes de colitis ulcerosa, presento cefalea súbita de máxima intensidad sin otro signo o síntoma neurológico. La hemorragia (flecha) se resolvió espontáneamente sin complicaciones en dos semanas. RMN secuencia FLAIR.



Los pacientes con este síndrome a menudo se diagnostican erróneamente como vasculitis inflamatorias y son tratados a largo plazo con terapia inmunosupresora porque algunas de sus características tales como la cefalea, el compromiso cerebrovascular y la vasoconstricción angiográfica son similares en ambas condiciones. Sin embargo, el síndrome de vasoconstricción reversible es una condición no inflamatoria y generalmente autolimitada, en el cual el examen del líquido céfalo raquídeo es normal (o presenta mínimas alteraciones) y los estudios histopatológicos no han podido identificar ninguna anormalidad arterial <sup>78</sup>. El diagnóstico puede confirmarse excluyendo otros simuladores de la patología como la hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático, vasculitis inflamatorias y al documentar que la vasoconstricción cerebral revierte habitualmente dentro de las 6 a 12 semanas en forma espontánea.

**Figura 1.14: Encefalopatía posterior reversible.** Paciente varón de 18 años de edad que presentó convulsiones y deterioro del sensorio luego de recibir poliquimioterapia. RMN: se observan hiperintensidades en la secuencia Flair en ambos lóbulos temporales y occipitales (A), y mejoría de las lesiones (B).

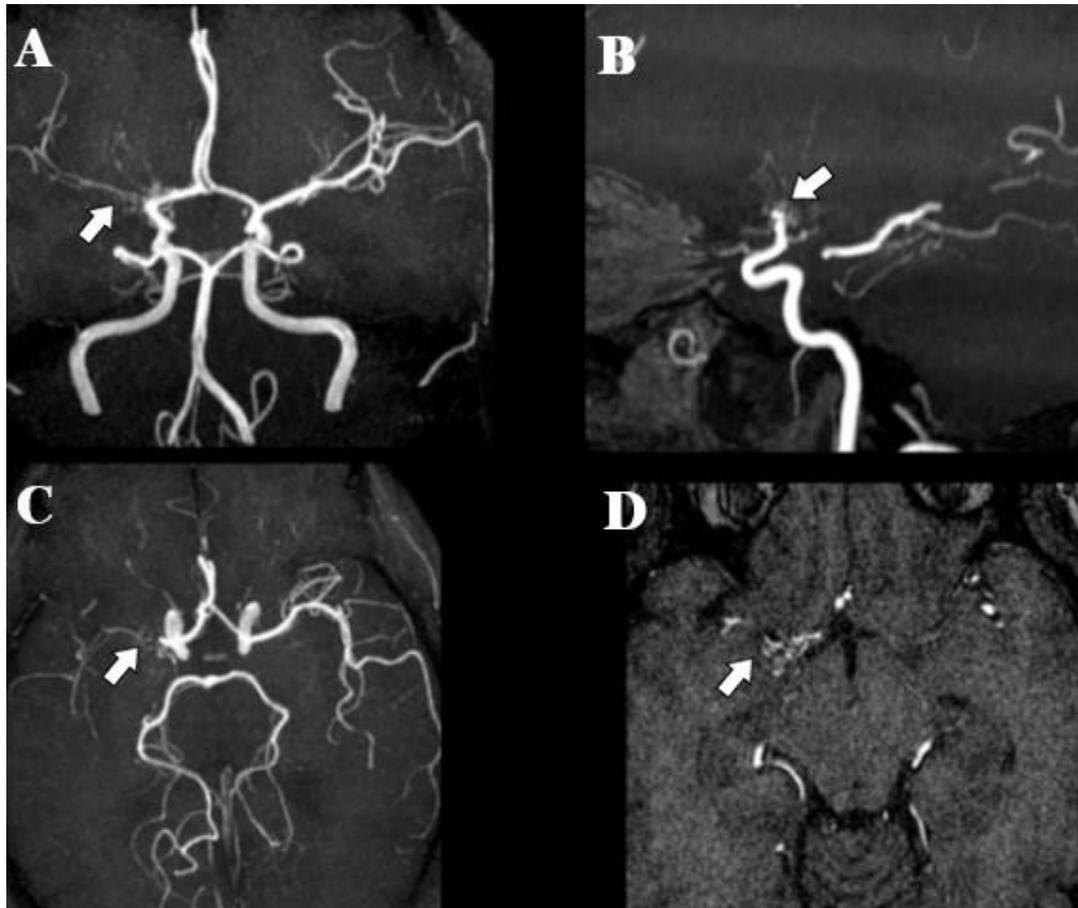


#### 1.5. c.4. MOYA – MOYA

Es una enfermedad cerebrovascular obstructiva crónica de etiología desconocida caracterizada por cambios esteno oclusivos en la porción terminal de la arteria carótida interna y desarrollo de una red vascular anormal en la base del cerebro. La enfermedad tiene una alta prevalencia en los países asiáticos (Figura 1.15). Las presentaciones clínicas incluyen al ataque isquémico transitorio, el infarto cerebral, el ictus hemorrágico, convulsiones, cefalea y deterioro cognitivo. La incidencia de cada síntoma varía con la edad de los pacientes, así en los niños predominan los síntomas isquémicos (especialmente los transitorios), el retraso madurativo, las convulsiones y los movimientos involuntarios; en cambio en los pacientes adultos las hemorragias intracraneales son más frecuentes. La revascularización quirúrgica previene los

ataques isquémicos al mejorar el flujo sanguíneo cerebral en los pacientes pediátricos. El concepto de cirugía de revascularización para el MOYA – MOYA incluye tanto la reconstrucción microquirúrgica mediante *un puente* extracraneal - intracraneal (“by-pass” temporo silviano) o bien la vasculogénesis generada por sinangiosis indirecta pial. Ambos conceptos buscan conectar el suministro vascular entre el sistema carotídeo interno y el sistema carotídeo externo. La administración de antiagregantes plaquetarios puede considerarse para pacientes con síntomas isquémicos, pero solo hay evidencia científica débil que respalde este enfoque. Los agentes antiplaquetarios no se recomiendan para pacientes con inicio hemorrágico o asintomáticos <sup>79</sup>.

**Figura 1.15: Moya – Moya.** Paciente mujer de 35 años de edad cuyo síntoma de presentación fue la cefalea. Se observa enfermedad esteno – oclusiva en arteria cerebral media derecha (A – B) con desarrollo de nueva red vascular (C – D). RMN y Angio RMN.



#### 1.5. d. Vasculitis inflamatorias e infecciosas.

##### 1.5. d.1. Vasculitis de células gigantes.

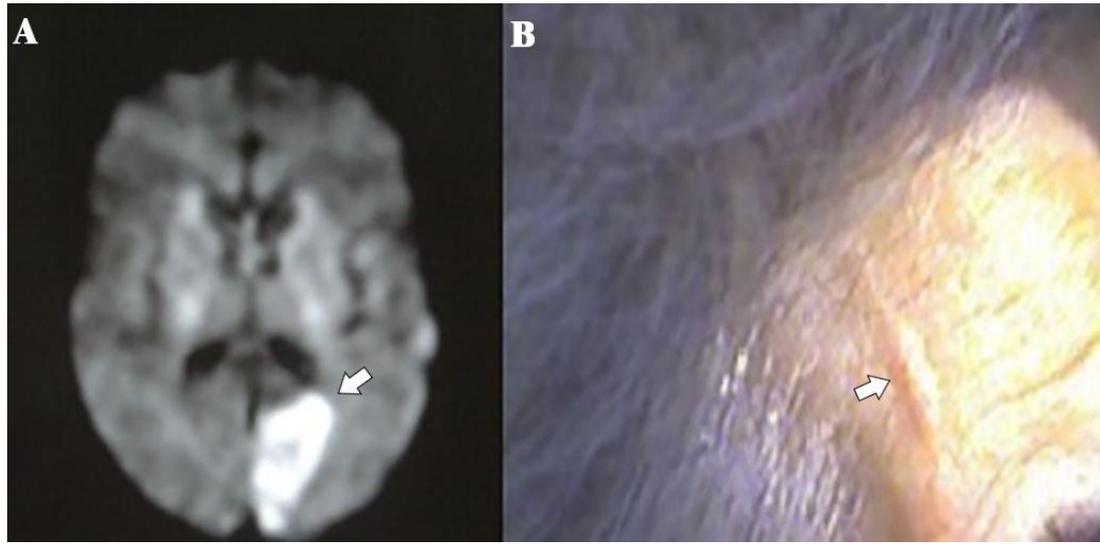
La enfermedad de **Takayasu** y la arteritis temporal (de **Células Gigantes**) son vasculitis que se caracterizan patológicamente por la presencia de células gigantes dentro de la pared de las arterias afectadas. En general, la enfermedad de Takayasu afecta la aorta y otras arterias grandes, mientras que las arterias involucradas en la arteritis temporal suelen ser de calibre medio. Cabe destacar que existen superposiciones entre las dos enfermedades. Por ejemplo, la aorta está involucrada en

aproximadamente el 10 % de las personas con arteritis temporal <sup>80</sup> y también se producen superposiciones de hallazgos clínicos. Aun así, las presentaciones clínicas y los aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Takayasu y la de la arteritis temporal son distintos, y por lo tanto, los dos trastornos clínicos se describen en forma separada. Si bien mucho sobre su evaluación y tratamiento es similar, para una comprensión más sencilla de estas dos patologías se describirán como dos entidades diferentes.

La **Arteritis de Células Gigantes** o **Arteritis de Horton** es una vasculitis sistémica crónica de localización en vasos de tamaño grande y mediano. Afecta típicamente las arterias temporal, ciliar posterior, oftálmica, maxilar interna, facial y occipital. Tiene una estrecha relación con la polimialgia reumática <sup>81</sup>. La incidencia aumenta rápidamente por encima de la edad de 50 años y alcanza su punto máximo entre los 70 y 80 años. Un estudio de la Clínica Mayo encontró que la incidencia ajustada por edad y sexo es de 17 por 100.000 en personas mayores de 50 años <sup>82</sup>. Las mujeres se ven afectadas dos veces más que los hombres. Entre las características clínicas se destacan: edad mayor o igual a 50 años al inicio, cefalea localizada de inicio reciente, hipersensibilidad en la zona de la arteria temporal o disminución de su pulso, eritrosedimentación  $\geq 50$  mm/h. En las últimas dos décadas, se ha difundido el estudio de ultrasonografía doppler color en las arterias temporales, el cual muestra el signo del halo, que significa un estado inflamatorio que rodea la pared de la arteria. Con las manifestaciones clínicas, los datos de laboratorio y el signo del halo bilateral podría iniciarse el tratamiento. Si el signo de halo es unilateral es un indicio para dirigir la biopsia a esa región y hacer un posterior seguimiento con esta metodología <sup>83,84</sup>. La biopsia que muestra arteritis necrotizante o un proceso granulomatoso. Además de las

particularidades clínicas típicas se puede observar también, claudicación mandibular, sensibilidad del cuero cabelludo, depresión, malestar general, anorexia y polimialgia reumática. Las manifestaciones neurológicas son comunes (31 % en una serie de casos)<sup>85</sup> e incluyen pérdida visual súbita y el ataque cerebrovascular (5 – 10 % de los casos) (Figura 1.16). En un estudio que incluyó 287 pacientes consecutivos con arteritis de la arteria temporal demostrados por biopsia de cerebro, el 3 % desarrolló eventos cerebrovasculares (1 en la carótida y 7 en el territorio vertebrobasilar) entre el inicio de los síntomas sistémicos y aun 4 semanas después del comienzo de la terapia con corticosteroides<sup>86</sup>. Entre los mejores predictores para desarrollar ataque cerebrovascular estuvieron la pérdida permanente de la visión y la hipertensión arterial, así mismo las mujeres y los pacientes anémicos tuvieron menor riesgo de ictus isquémico. El tratamiento inicial con metilprednisolona intravenosa (1000 mg diarios durante tres días) es recomendable para evitar la pérdida visual inminente. Si bien la eritrosedimentación elevada es un marcador de diagnóstico útil, hasta el 25 % de los casos pueden tener un valor normal, por lo tanto todos los casos sospechosos deben someterse a una biopsia de arteria temporal. El tratamiento no debe demorarse con la finalidad de obtener una biopsia si la sospecha clínica de la enfermedad es elevada, ya que las anomalías patológicas persisten durante al menos 2 semanas después del inicio de la terapia esteroidea.

**Figura 1.16: Vasculitis de la arteria temporal asociado a infarto occipital.** RMN secuencia Difusion (A). Engrosamiento de la pared de la arteria temporal (B).



La **arteritis de Takayasu** afecta al arco aórtico y sus ramas, y se observa predominantemente en Japón, China, India y otros países asiáticos <sup>87</sup>. La relación mujer / hombre es 11:1. La mayoría de los pacientes se presenta en la 3<sup>a</sup> o 4<sup>a</sup> década de la vida. Se han descrito cuatro tipos de afectación del arco aórtico: tipo I lesiona la aorta ascendente, tipo II la aorta infra-diafragmática, tipo 3 la aorta supra e infra-diafragmática, y tipo IV restringido al tronco pulmonar. Los pacientes pueden exhibir claudicación de las extremidades, parestesias, fiebre y eventos isquémicos o hemorrágicos cerebrales. En una serie de 60 pacientes, la cefalea estuvo presente en el 42 %, la eritrosedimentación se elevó en un 70 %, y la arteria subclavia estuvo involucrada en el 90 % de los pacientes <sup>88</sup> (Figura 1.17). La arteria carótida común se ve afectada en más de la mitad de los casos, casi siempre involucrando el lado izquierdo.

**Figura 1.17: Enfermedad de Takayasu.** Mujer de 33 años, que presenta cuadro de inestabilidad y estenosis progresiva de arteria subclavia (flecha blanca).



#### **1.5. d.2. Vasculitis necrotizante**

Las vasculitis necrotizantes incluyen a la poliarteritis nodosa, síndrome de Cogan, poliangeítis necrotizante, enfermedad de Wegener, y angeítis de Churg-Strauss. Además, la enfermedad de Buerger también es una vasculitis que posee un componente necrotizante en las arterias. Estos desórdenes comparten en común características patológicas que involucran arterias de pequeño a mediano calibre donde además de la presencia de cambios inflamatorios y necrosis fibrinoide de la pared vascular, también se pueden hallar cambios granulomatosos. Algunas vasculitis cursan con la presencia de anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) como sello serológico. Si bien todos estos trastornos pueden afectar el sistema nervioso periférico también el sistema nervioso central puede involucrarse, la expresión clínica

de estos disturbios serán entonces simples o complejos de acuerdo a la topografía e intensidad del proceso patológico. Además de la isquemia secundaria a la oclusión arterial, las hemorragias generadas por rupturas vasculares son una complicación potencial.

La **Poliarteritis Nodosa** es una vasculitis necrotizante sistémica que compromete a las arterias pequeñas y medianas. Puede afectar a casi cualquier órgano, incluidos los nervios periféricos, músculos, articulaciones, piel, riñones, intestinos, corazón y ojos. Entre las características clínicas se describen: <sup>89</sup> la presencia de livedo reticularis, pérdida de peso de más de 4 kg, dolor o sensibilidad testicular, mialgia, debilidad muscular, neuropatía, hipertensión, función renal anormal, serología positiva para hepatitis B, anomalías angiográficas o biopsia que muestra neutrófilos polimorfonucleares en arterias de pequeño o mediano tamaño. La afectación del sistema nervioso periférico ocurre en 50 al 70 % de los pacientes, mientras que el sistema nervioso central está involucrado en el 20 al 40 % de los casos. El ataque cerebrovascular puede ser como resultado de la vasculitis en sí misma, o estar relacionado con una larga evolución de hipertensión arterial, o bien ser producido por cardioembolismo debido al compromiso cardíaco de la enfermedad. Los síntomas a nivel del sistema nervioso central generalmente se desarrollan después de un período latente de 1 a 2 años e incluye encefalopatía difusa, convulsiones, deterioro cognitivo y déficits focales. El tratamiento consiste en el uso de fármacos inmunosupresores <sup>90</sup>.

El síndrome de **Churg-Strauss**, es una granulomatosis alérgica y angeítis caracterizada por asma severa, fiebre, hipereosinofilia y afectación vascular multisistémica <sup>91</sup>. Aproximadamente el 70 % de los casos tienen ANCA-P positivo; los hombres se ven

afectados con mayor frecuencia y la edad media de inicio es de 47 años <sup>91</sup>. Las complicaciones neurológicas ocurren en más del 60% de los pacientes e incluyen mononeuritis múltiple, polineuropatía asimétrica, neuritis óptica desmielinizante, y eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos que ocurren con mayor frecuencia en los hemisferios cerebelosos <sup>92,93</sup>. Los corticosteroides son la base del tratamiento.

La **granulomatosis de Wegener** se caracteriza por afectar el tracto respiratorio, la presencia de glomerulonefritis focal y segmentaria, y vasculitis de pequeños vasos. La enfermedad cerebrovascular puede manifestarse como infarto isquémico, hemorragias subaracnoideas y parenquimatosas, y trombosis venosa. La presencia del ANCA-C tiene un especificidad del 98 % y sensibilidad del 96 % para la enfermedad activa, y sensibilidad del 65 % para la enfermedad inicial o inactiva. La angiografía suele ser normal. El diagnóstico patológico de tejidos (pulmón, riñón, nervio sural) a menudo son requerimientos para confirmar la enfermedad. El tratamiento se basa en el uso de inmunosupresores <sup>94</sup>.

El síndrome de **Cogan** se diagnostica con mayor frecuencia en hombres jóvenes <sup>95</sup>. Las características clínicas son hipoacusia bilateral, uveítis, queratitis intersticial, dolor ocular, lagrimeo prominente, conjuntivitis e isquemia ocular <sup>96</sup>. Adicionalmente, los pacientes tienen fiebre, cefalea, pérdida de peso, dolor en las articulaciones o una meningoencefalitis. La afectación cerebral también puede causar cambios en la personalidad o trastornos cognitivos. El diagnóstico se basa fundamentalmente en el patrón de los hallazgos clínicos. Las anomalías en el líquido cefalorraquídeo

incluyen una linfocitosis leve a moderada y proteínas elevadas. Los corticosteroides son el recurso primario de tratamiento <sup>97</sup>.

La **poliangeítis microscópica** es una vasculitis necrotizante rara que se diferencia de la poliarteritis nodosa, porque principalmente afecta arteriolas, capilares y vénulas, lo que puede superponerse con la enfermedad de Wegener <sup>98</sup>. La manifestación más común de la enfermedad es un glomerulonefritis necrosante que causa hematuria, proteinuria, e insuficiencia renal; con menos frecuencia, los pulmones están implicados y pueden producirse hemorragias pulmonares <sup>99</sup>. El tromboembolismo venoso también ha sido otra complicación descrita <sup>100</sup>. Si bien la vasculitis puede afectar a pequeñas arterias intracraneales, el infarto secundario y los síntomas cerebrales son poco frecuentes <sup>101</sup>. Los pacientes son frecuentemente tratados con inmunosupresores <sup>102</sup>.

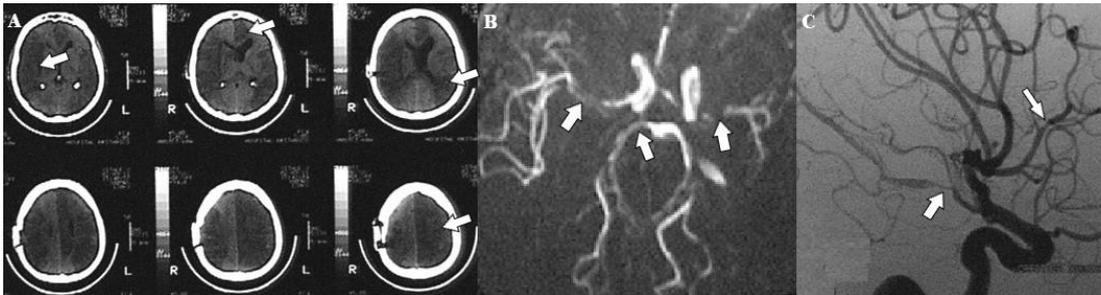
#### **1.5. d.3. Angeítis Primaria**

Es una vasculitis idiopática del sistema nervioso central restringida a pequeñas y medianas arterias del cerebro, médula y leptomeninges <sup>103-105</sup>. Es una condición rara, con una incidencia estimada de 2,4 casos por 1.000.000 de personas por año <sup>104</sup>. Afecta a hombres y mujeres por igual, y su incidencia máxima es entre los 40 y 60 años. La entidad también ha sido descrita en niños <sup>106</sup>. Las características clínicas típicas, incluyen cefalea de inicio insidioso de leve a moderada intensidad, encefalopatía y déficits neurológicos multifocales por lesiones cerebrovasculares isquémicas (Figura 1.18).

Entre los patrones clínicos se han descrito: la encefalopatía aguda o subaguda, un cuadro similar a la esclerosis múltiple y la lesión con efecto de masa rápidamente progresiva <sup>107</sup>. De acuerdo con estas manifestaciones clínicas, la resonancia magnética

cerebral puede evidenciar hiperintensidades hemisféricas difusas en sustancia gris y blanca, ataques cerebrovasculares multifocales, así como lesiones masivas que imitan tumores. La hemorragia cerebral es rara y especialmente infrecuente como forma de presentación <sup>104</sup>.

**Figura 1.18: Vasculitis primaria del sistema nervioso central.** Paciente varón cuyo síntoma de presentación fue la cefalea, al mes desarrolló infartos en múltiples territorios vasculares arteriales. TAC de cerebro donde se observan múltiples infartos (A); Angio RMN del polígono arterial (B) y Angiografía Digital (C) donde se aprecian sectores de ausencia de flujo y estrechamientos arteriales.



El examen del líquido cefalorraquídeo es anormal en el 90% de los casos y típicamente muestra aumento en las proteínas (a menudo más de 100 mg / dl) con pleocitosis linfocítica moderada. El diagnóstico se realiza con mayor frecuencia sobre la base de las imágenes neurovasculares, especialmente con la angiografía digital <sup>105</sup>. Sin embargo, la sensibilidad de esta forma de arteriografía en el contexto de la angiitis primaria cerebral puede ser tan baja como un 10 – 20 % <sup>108</sup> ya que afecta predominantemente arterias de pequeño calibre que están en ocasiones por debajo del límite de resolución angiográfica. Los hallazgos angiográficos de múltiples áreas de estenosis alternante con ectasia (“imagen en salchicha”) son atribuidos con frecuencia a esta patología <sup>109</sup>; sin embargo, estas imágenes también están presentes en una amplia gama de afecciones no vasculíticas como el síndrome de vasoconstricción

cerebral reversible. La biopsia cerebral, idealmente una cuña de corteza de 1 cm que incluya vasos leptomeníngeos se requiere para el diagnóstico definitivo, pero aun ésta tiene una importante tasa de falsos negativos debido a la afectación segmentaria de la enfermedad. El curso clínico es típicamente progresivo, con un resultado potencialmente fatal en aquellos pacientes no tratados agresivamente con agentes inmunosupresores.

#### **1.5. d.4. Otras Vasculitis**

El síndrome de **Susac** (arteriopatía retino – cocleo - cerebral) consiste en la tríada de encefalopatía, oclusiones de ramas retinianas y pérdida auditiva <sup>110</sup>. Las características clínicas incluyen cefalea, confusión, demencia y cambios del comportamiento. Los síntomas oculares y auditivos pueden ser bilaterales y ser los síntomas de presentación. La relación mujer / hombre es de 3 a 1 y la edad de presentación varía de 15 a 60 años. La enfermedad suele ser autolimitada; la mayoría de los pacientes desarrollan de 1 a 8 exacerbaciones agudas y luego se estabilizan durante un período de 2 a 4 años con diferentes grados de disfunción neurológica residual. La encefalopatía puede exacerbarse después del embarazo y la afectación arteriolar retiniana aislada puede ocurrir como una manifestación muy tardía <sup>111</sup>. La resonancia magnética cerebral es invariablemente anormal, con un patrón distintivo de lesiones supratentoriales de la sustancia blanca que involucran el cuerpo calloso. Frecuentemente hay afectación de la sustancia gris, fosa posterior y realce de las leptomeninges y el parénquima cerebral <sup>112</sup>.

La enfermedad de **Kohlmeier-Degos** (papulosis atrófica maligna) es una vasculopatía multisistémica rara de etiología desconocida, que excepcionalmente afecta al sistema

nervioso central. La característica patognomónica es la erupción cutánea indolora de pápulas umbilicadas con centros atróficos de "porcelana blanca", como resultado de la oclusión progresiva de pequeñas y medianas arterias y venas. El sistema gastrointestinal es el más comúnmente involucrado. En una serie de casos de la Clínica Mayo, la edad media de presentación fue de 24 años (rango: 10 - 64 años), y 10 de 16 pacientes tenían síntomas neurológicos <sup>113</sup>. Las complicaciones neurológicas incluyen infartos cerebrales multifocales, trombosis venosa, hematoma subdural, y más raramente, mielopatía y neuropatía. La participación del sistema nervioso central generalmente presagia un mal pronóstico. El examen del líquido cefalorraquídeo con frecuencia muestra pleocitosis y proteínas elevadas.

La enfermedad de **Behcet** es una vasculitis multisistémica de etiología desconocida. Entre las características clínicas se incluyen: úlceras orales y genitales recurrentes, lesiones oculares (uveítis, vasculitis retiniana), lesiones cutáneas (eritema nudoso, lesiones papulopustulares), o una prueba cutánea de patergia positiva. La afectación neurológica ocurre en 10 a 50 % de los casos, pero la enfermedad puede afectar prácticamente cualquier sistema de órganos. La afectación del sistema nervioso central puede ser parenquimatosa (80 % de los casos) o vascular (20 %). Las manifestaciones neurológicas típicas de la enfermedad parenquimatosa son meningoencefalitis subaguda, cefalea y signos de tronco encefálico, disfunción piramidal y cerebelosa. El examen del líquido céfalo raquídeo es invariablemente anormal, y la resonancia magnética cerebral muestra lesiones en la secuencia de T2 hiperintensas dispersas o confluentes en la sustancia blanca (70 % de los casos), tronco encefálico, cerebelo (60 %) y ganglios basales o tálamo (40 %), que pueden progresar con el tiempo <sup>114</sup>. El tratamiento agudo consiste en inmunosupresión con esteroides,

azatioprina, ciclosporina, y adalimumab <sup>115</sup>. La enfermedad de Behcet vascular se manifiesta típicamente con trombosis venosa cerebral o hipertensión intracraneal benigna <sup>116</sup>. La afectación arterial es infrecuente. El tratamiento anticoagulante está indicado en los casos de trombosis venosa cerebral, y la aspirina 100 mg / día a menudo se instituye como prevención secundaria en los eventos isquémicos arteriales.

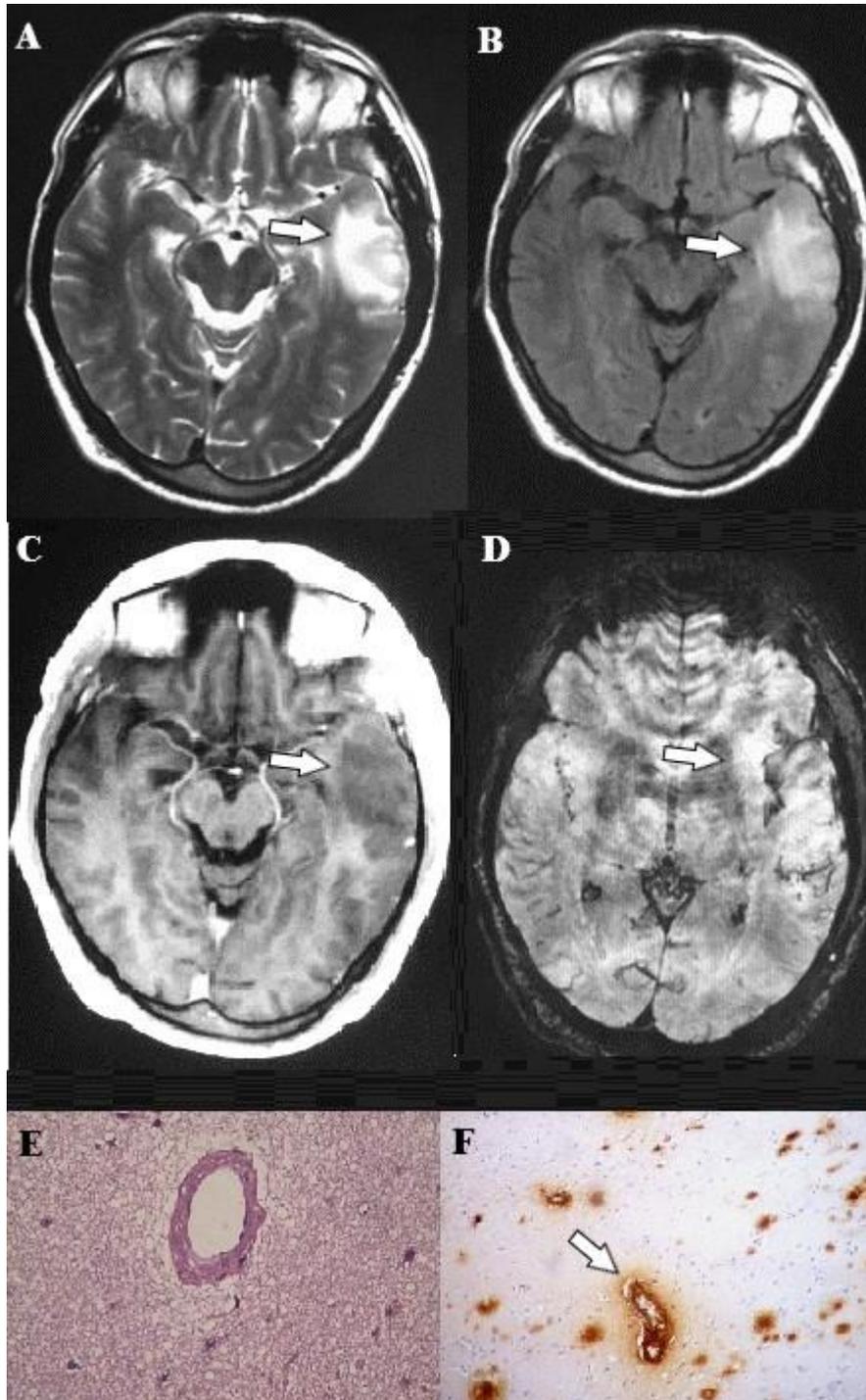
La **retinopatía de Eale** se caracteriza por el revestimiento perivascular de la retina con mayor afectación de las venas más que las arterias. El compromiso neurológico es muy poco habitual, y comprende la única manifestación fuera de la retina de esta enfermedad (frecuentemente la médula espinal). Esta enfermedad es más común en India, y aqueja principalmente a hombres en la tercera o cuarta década y se ha observado una asociación con tuberculosis. El cuadro neurológico típico consiste en una mielopatía aguda o subaguda que ocurre predominantemente a nivel dorsal en un intervalo de unas pocas semanas a años después del inicio de los síntomas visuales. Se observa la presencia de pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo en forma relativamente frecuente. El ataque cerebrovascular isquémico es una complicación rara <sup>117</sup>.

La **Angeítis** relacionada con la proteína **β - amiloide** ha sido descrita en pocos casos <sup>118</sup>, los hallazgos patológicos incluyen cambios destructivos en los vasos sanguíneos con formación de granulomas. La edad media de los pacientes con la angeítis relacionada con el **β - amiloide** generalmente es mayor que aquellos con vasculitis primaria del sistema nervioso central pero más jóvenes que la mayoría de los pacientes con angiopatía cerebral amiloidea. Las características clínicas incluyen cefalea, cambios

cognitivos, alucinaciones, convulsiones, signos neurológicos focales <sup>119</sup> y ataques isquémicos transitorios recurrentes <sup>118</sup> (Figura 1.19).

El líquido céfalo raquídeo presenta una reacción inflamatoria leve. Los cambios en la resonancia magnética en la sustancia blanca cerebral son similares a los hallados en la vasculitis primaria del sistema nervioso central, y presumiblemente el tratamiento recomendado es similar a esta última (inmunosupresión), aunque la experiencia es limitada.

**Figura 1.19: Angeítis relacionada con la proteína  $\beta$  – amiloide.** Paciente varón de 54 años que presentó convulsiones tónico - clónicas generalizadas. En RMN secuencias T2, FLAIR, con Gadolinio y SWI (A - B - C - D respectivamente) se observa imagen de aspecto tumoral con escaso realce post contraste y lesiones de aspecto hemorrágico en región de lóbulo temporal izquierdo. La anatomía patológica revelo la presencia de  $\beta$  – amiloide (E – F).



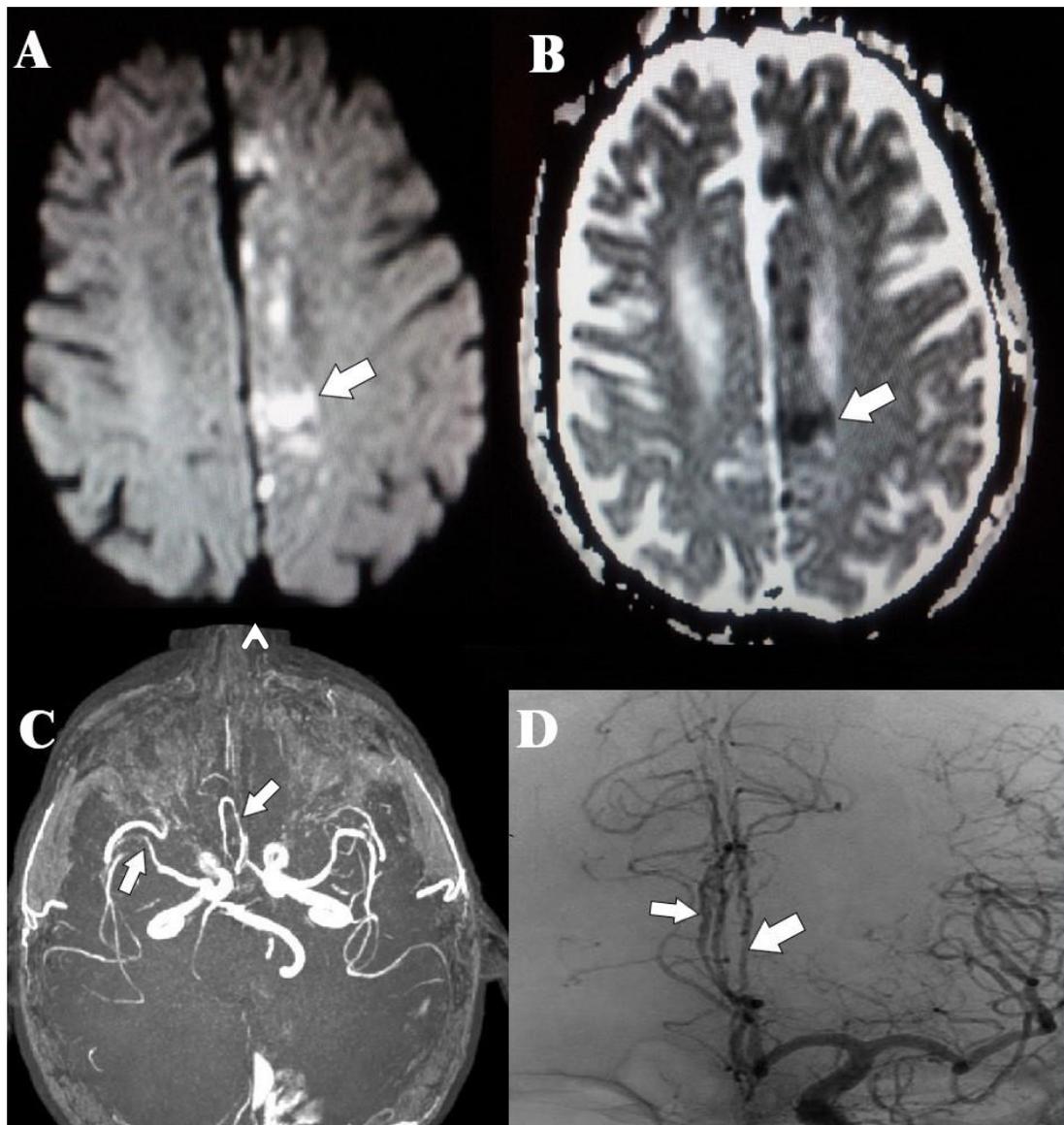
La enfermedad de **Buerger** (tromboangeítis obliterante) es una enfermedad inflamatoria segmentaria no aterosclerótica que afecta las arterias de pequeño y mediano calibre induciendo en forma secundaria la oclusión trombótica arterial. Si bien la exposición al tabaco parece ser crucial para el desarrollo y curso de la enfermedad también la disfunción endotelial estaría presente <sup>120</sup>. En el cerebro, los vasos principalmente afectados son las ramas distales (piales) de las arterias cerebral anterior, media y posterior. Si bien es una enfermedad rara, es mucho más común en hombres que mujeres <sup>121</sup>. Los criterios para el diagnóstico son: antecedentes de tabaquismo, inicio de síntomas en pacientes menores de 50 años, enfermedad arterial infrapoplítea severa, flebitis migratoria en la extremidad superior y ausencia de factores de riesgo (fuera del tabaquismo), para la aterosclerosis acelerada <sup>122</sup>. Aproximadamente el 2 % de los casos puede sufrir eventos cerebrovasculares. Las quejas más comunes de la enfermedad de Buerger implican isquemia progresiva de brazos y piernas. El tratamiento se enfoca en dejar de fumar, lo que ralentiza la progresión de la enfermedad y disminuye el riesgo de amputaciones <sup>123</sup>. El uso de medicamentos tales como corticosteroides, bloqueantes de los canales de calcio, agentes antiplaquetarios y anticoagulantes orales parecen no ser efectivos.

#### **1.5. d.5. Vasculitis infecciosas**

La arteritis infecciosa puede ser una complicación de la sífilis, la meningitis tuberculosa, la enfermedad de Lyme, cisticercosis, aspergilosis, mucormicosis, virus varicela-zoster, VIH (Figura 1.20) y una variedad de otras bacterias, parásitos y enfermedades fúngicas. El daño cerebrovascular en arterias pequeñas y grandes puede ser consecuencia de trombosis arterial seguida de una oclusión. Los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana pueden desarrollar una arteritis

infecciosa o inflamatoria, dilatación aneurismática, angiopatía de vasos pequeños, así como aterosclerosis prematura por trastornos metabólicos asociados al tratamiento a largo plazo con la terapia antirretroviral <sup>124,125</sup>. El diagnóstico se basa en los resultados de los análisis y cultivos en sangre y en líquido céfalo raquídeo. El pronóstico es variable y depende de si la infección subyacente se puede resolver o no con éxito.

**Figura 1.20: Vasculitis infecciosa.** Paciente varón de 50 años con antecedentes de infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida presentó múltiples infartos. RMN secuencias Difusión y ADC (A – B, respectivamente). Signos de vasculitis (flechas) se observan en la Angio RMN del polígono arterial; Arteriografía Digital.



### **1.5. e. Trombosis Venosa Cerebral.**

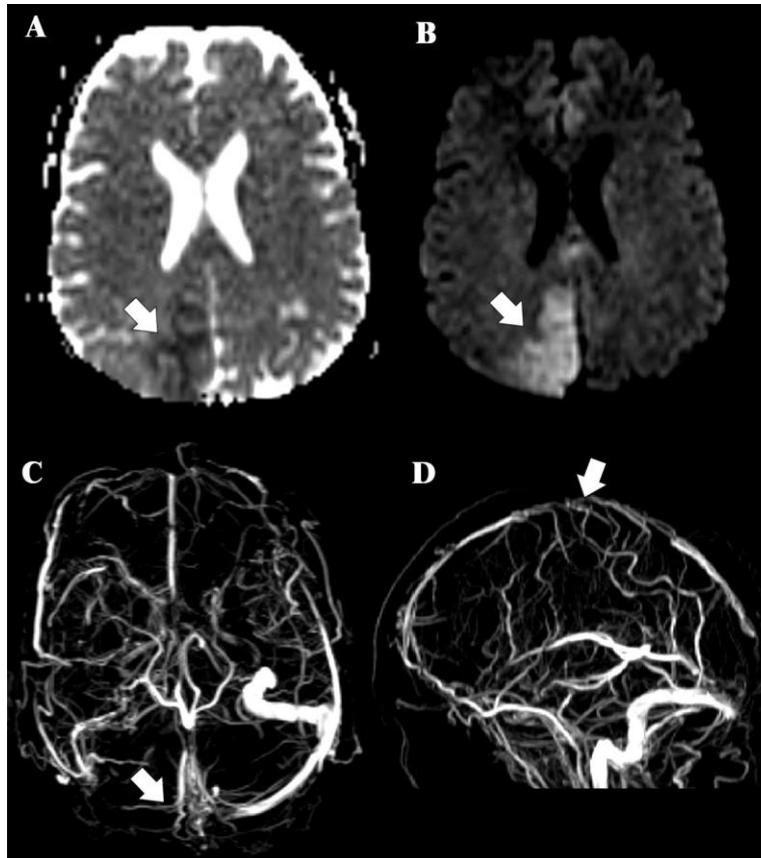
La trombosis venosa cerebral es una causa infrecuente de ataque cerebral, siendo su prevalencia alrededor de 0,5 % a 3 % dependiendo en la metodología diagnóstica empleada, con una incidencia anual estimada en adultos de 1 a 12 casos por millón, ostentando variabilidad interindividual y demográfica de acuerdo a las regiones y continentes en relación a sus características clínicas <sup>126</sup>. Afecta más frecuentemente a personas en la 3<sup>ra</sup> década de la vida con mayor preponderancia en mujeres en la población occidental. Tiene numerosas etiologías, incluyendo infecciones locales (mastoiditis, sinusitis), sepsis, deshidratación, cardiopatía congénita, traumatismo craneal, estados protrombóticos, embarazo, uso de anticonceptivos orales, neoplasias y enfermedades del tejido conectivo <sup>127</sup>. Se trata de una patología de difícil diagnóstico debido a la gran diversidad de síntomas y signos de presentación, los mismos se clasifican dependiendo del mecanismo fisiopatológico que los produce, en dos grandes grupos, el primero comprende a aquellos generados por hipertensión endocraneana, y el segundo a lesiones focales originadas por infartos (Figura 1.21) o hemorragias cerebrales. En su conjunto pueden ser leves (por ejemplo, el síntoma más frecuente es la cefalea de presentación aislada) o más graves con manifestaciones que van desde el déficit motor o sensitivo, compromiso de pares craneanos, afasia, hasta la condición más severa como el coma <sup>127,128</sup>.

El diagnóstico se lleva a cabo a través de estudios por imágenes los cuales fueron variando con el avance de la tecnología siendo de gran utilidad la tomografía computada (Figura 1.22) , la resonancia nuclear magnética y / o la angiografía digital

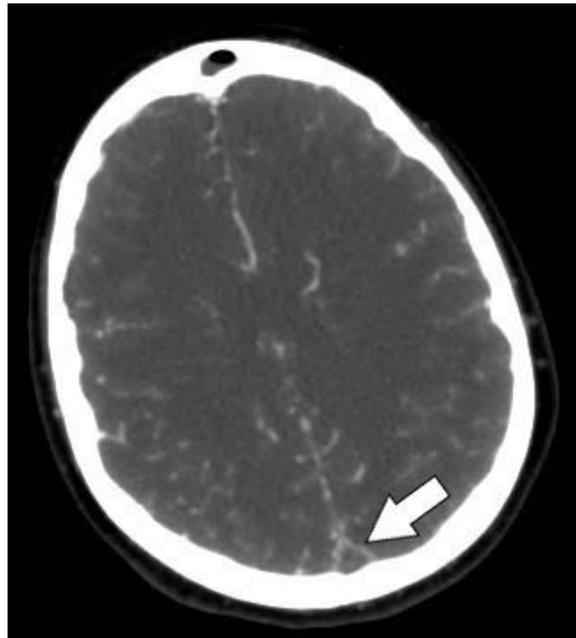
<sup>129,130</sup> .

El tratamiento actualmente recomendado para esta enfermedad es la anticoagulación; existe consenso para la administración de heparina de bajo peso molecular por sobre heparina no fraccionada dada la menor tasa de eventos adversos; siendo el objetivo principal del tratamiento mejorar la sobrevida, prevenir complicaciones a largo plazo, recanalizar el seno venoso ocluído, prevenir la propagación del trombo y evitar la aparición de nuevos fenómenos trombóticos. La anticoagulación generalmente se continúa con anticoagulantes orales (warfarina o acenocumarol) durante al menos 3 a 6 meses con un objetivo de RIN de 2,0 – 3,0. La venografía por resonancia magnética (Figura 1.23) o por tomografía seriada resulta de utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento y guiar la duración del mismo <sup>131</sup>. Así mismo debe tratarse la causa subyacente que predispuso a la trombosis venosa cerebral (por ejemplo, antibióticos para mastoiditis o sepsis, rehidratación, inmunosupresores para enfermedades reumatológicas, interrupción de la administración de anticonceptivos o tratamientos de reemplazo hormonal, anticoagulación por tiempo más prolongado para los estados protrombóticos).

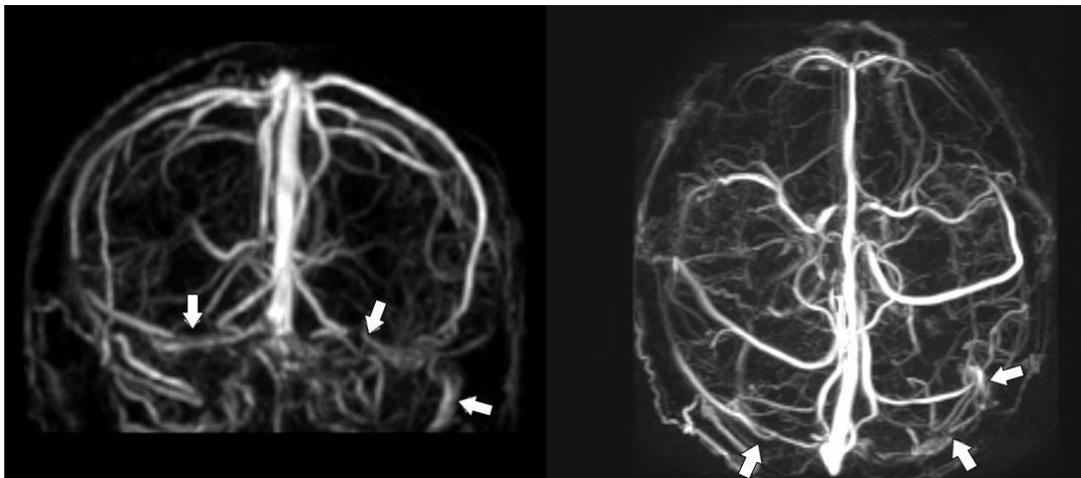
**Figura 1.21: Trombosis venosa cerebral con infarto.** RMN secuencias ADC Y Difusión (A- B), se observa infarto occipital derecho. En Angio RMN venosa (C – D) se observa trombosis a nivel del seno longitudinal superior principalmente y en menor medida seno transverso derecho izquierdo así como también golfo yugular derecho compatible con trombosis venosa



**Figura 1.22: Trombosis venosa cerebral (signo delta por TAC de cerebro, flecha):**



**Figura 1.23: Venografía por Resonancia Magnética Cerebral. Se observa a nivel del seno sigmoideo, golfo la yugular derecho y seno transverso izquierdo un defecto de relleno compatible con trombosis venosa secundario a proceso onco – hematológico.**



### 1.5. f. Condiciones genéticas o heredadas.

La **enfermedad de Fabry** es una enfermedad lisosomal por deficiencia de  $\alpha$  - galactosidasa, la misma es de carácter recesivo y ligado al cromosoma X <sup>132</sup>. La acumulación anormal intracelular del sustrato glicolípido de esta enzima produce neuropatía dolorosa severa, disfunción renal, cardiovascular, cerebrovascular progresiva, y muerte temprana. La edad típica de presentación es aproximadamente a los 40 años. El ataque cerebrovascular isquémico, que afecta principalmente al territorio vertebrobasilar, es la manifestación cerebrovascular más común y se asocia con dolicoectasia vertebrobasilar. También pueden ocurrir hemorragias intracerebrales y subaracnoideas. Un estudio alemán <sup>133</sup> describió una alta incidencia de enfermedad de Fabry no reconocida en pacientes jóvenes con eventos cerebrovasculares criptogénicos (casi 5 % en hombres y 2,5 % en mujeres, y más del 24 % en hombres con ataque cerebral criptogénico recurrente). Sin embargo, otro estudio encontró una tasa significativamente menor de primer evento cerebrovascular criptogénico <sup>134</sup>. Recientemente hemos descrito en el primer ensayo en América Latina que enroló 311 pacientes jóvenes con enfermedad cerebrovascular, una prevalencia para esta enfermedad en nuestro país de 0,3 %, (1 mujer con la variante de presentación de comienzo tardío y oligosintomática) (Figura 1.24) <sup>135</sup>. Los mejores candidatos para la detección de esta patología, podrían ser pacientes varones jóvenes con ataque cerebral criptogénico; y /o aquellos con ataque cerebrovascular isquémico que involucran el territorio vertebro-basilar, asociados o no a la presencia de dolicoectasia o proteinuria. El diagnóstico se confirma documentando una actividad marcadamente disminuída de  $\alpha$  -galactosidasa A en plasma, en la enzima aislada en leucocitos, fibroblastos o en linfoblastos cultivados, combinados con pruebas

genéticas. El tratamiento consiste en la terapia de reemplazo enzimático a través de infusiones intravenosas de  $\alpha$ -galactosidasa A.

**Figura 1.24: Enfermedad de Fabry.** Paciente mujer de 48 años con lesiones subcorticales múltiples. La paciente solo presentaba angioqueratomas. RMN secuencia FLAIR.

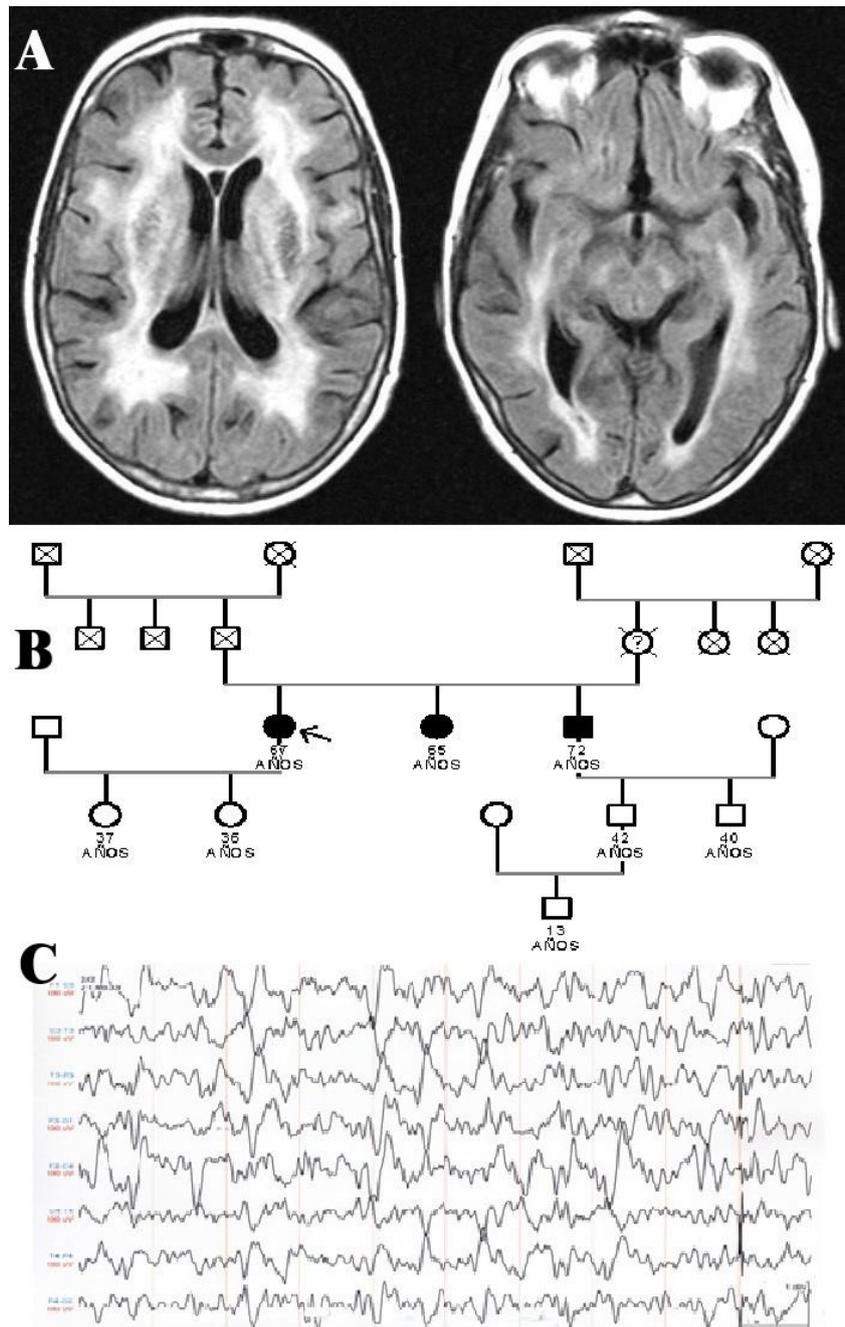


**Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)** es la causa hereditaria más frecuente de ataque cerebral y demencia vascular en adultos, es transmitida de forma autosómica dominante por mutaciones en el cromosoma 19p13.2–13.1<sup>136,137</sup>. Los infartos, generalmente de vasos pequeños, se desarrollan en el 80 – 85 % de los pacientes en la cuarta y quinta década de la vida. La migraña con aura suele ser el primer síntoma y ocurre en el 40 – 70 % de los pacientes, típicamente en la tercera a cuarta década. Otros síntomas incluyen apatía, cambios en estado de ánimo y demencia<sup>138</sup>. Las alteraciones cognitivas y de la marcha parecen estar relacionados con la sumatoria de lesiones lacunares<sup>139</sup>. Las crisis epilépticas son inusuales como manifestación inicial, como lo evidencia una extensa serie de 102 pacientes, 10 tuvieron antecedentes de convulsiones, de los cuales 9 habían sufrido un evento cerebrovascular previamente<sup>140</sup>. Más infrecuente es aun la presentación inicial de esta enfermedad como status epiléptico no convulsivo, como describiéramos<sup>141</sup> recientemente en una familia en la

cual en al menos 2 de sus integrantes, este fenómeno epiléptico fue la manifestación inicial de la enfermedad de CADASIL<sup>142,143</sup> (Figura 1.25). Los factores de riesgo vascular como la hipertensión y el tabaquismo se han asociado con un mayor riesgo de eventos cerebrovasculares, y deben tratarse agresivamente en los pacientes con esta enfermedad<sup>144</sup>. La resonancia magnética cerebral muestra hiperintensidades confluentes en la secuencia de T2, que comprometen el polo temporal anterior y la cápsula externa, con áreas de infartos lacunares<sup>145</sup>. Las micro hemorragias cerebrales son un hallazgo común y contribuyen también al deterioro cognitivo<sup>146</sup>.

Los resultados de la biopsia de piel muestran un material granular osmofílico adyacente a la membrana basal de las células musculares lisas de las arteriolas en la microscopía electrónica con una sensibilidad del 45 % y una especificidad del 100 % para el diagnóstico; la sensibilidad se puede aumentar a 100 % por inmunotinción con el anticuerpo monoclonal Notch3. El diagnóstico también se puede hacer mediante detección de mutaciones, el cual además de ser más preciso permite el asesoramiento genético del paciente. No existe un tratamiento específico para la enfermedad de CADASIL; y la prevención del ataque cerebrovascular implica la optimización de los perfiles de factores de riesgo vascular.

**Figura 1.25: CADASIL.** Serie familiar de tres casos con CADASIL entre los cuales dos de ellos presentaron status epiléptico como manifestación inicial de la enfermedad. RMN secuencia FLAIR (A). Familigrama (B). Electroencefalograma (C).



La arteriopatía cerebral autosómica recesiva con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CARASIL) es una enfermedad isquémica, no hipertensiva, de los pequeños vasos cerebrales con demencia vascular asociada, alopecia y espondilosis. La

alopecia se desarrolla después de que aparecen manifestaciones neurológicas y la mayoría de los casos han sido reportados en Japón <sup>147-149</sup>. En comparación con CADASIL, los pacientes con CARASIL manifiestan síntomas a una edad ligeramente más joven (20 a 44 años), la relación varón: mujer es más alta (3:1 o más), la migraña no es una característica destacada y solo la mitad tiene episodios de ataque cerebral, con el resto mostrando deterioro cognitivo progresivo, parálisis pseudobulbar y signos del tracto piramidal. La resonancia magnética detecta cambios difusos en la sustancia blanca.

La histopatología de las arterias afectadas evidencia arteriosclerosis con engrosamiento concéntrico de la pared vascular, estrechamiento luminal, proliferación fibrosa intimal y fragmentación de la lámina elástica interna; sin embargo, hay poca o ninguna deposición de material granular osmofílico adyacente a la membrana basal de las células musculares lisas característico de la enfermedad de CADASIL.

La **endoteliopatía hereditaria con retinopatía, nefropatía y ataque cerebrovascular (HERNS)** es un vasculopatía autosómica dominante con leucoencefalopatía subcortical que comparte características clínicas con CADASIL, pero además tiene manifestaciones clínicas de pérdida visual y disfunción renal <sup>150</sup>. Los pacientes con HERNS suelen presentar pérdida visual en la tercera o cuarta década, seguida de déficits neurológicos progresivos durante 4 a 10 años. La migraña, la depresión, los trastornos neuropsiquiátricos y los eventos cerebrovasculares recurrentes son características comunes. El examen del fondo de ojo muestra una vasculopatía retiniana típica que afecta particularmente a la región macular. El examen histológico evidencia la presencia de membranas basales multilaminadas características en el cerebro, riñón,

estómago, apéndice y piel. Las anomalías en la neuroimagen incluyen lesiones profundas de la sustancia blanca a menudo con edema vasogénico circundante y realce post - contraste típicamente en regiones frontoparietales. No hay tratamiento definido. El HERNS y otras dos afecciones vasculares hereditarias autosómicas dominantes que involucran vasos retinianos y cerebrales (vasculopatía cerebroretiniana y retinopatía vascular hereditaria) están todas vinculadas al cromosoma 3p21.

La tortuosidad arteriolar retiniana hereditaria es una afección autosómica dominante que afecta tanto a los vasos retinianos como a los cerebrales; y se caracteriza por hemiparesia infantil, migraña con aura, hemorragia retiniana, tortuosidad arterial retiniana y leucoencefalopatía con dilatación de espacios perivasculares y micro hemorragias en el cerebro en la resonancia magnética cerebral <sup>151</sup>.

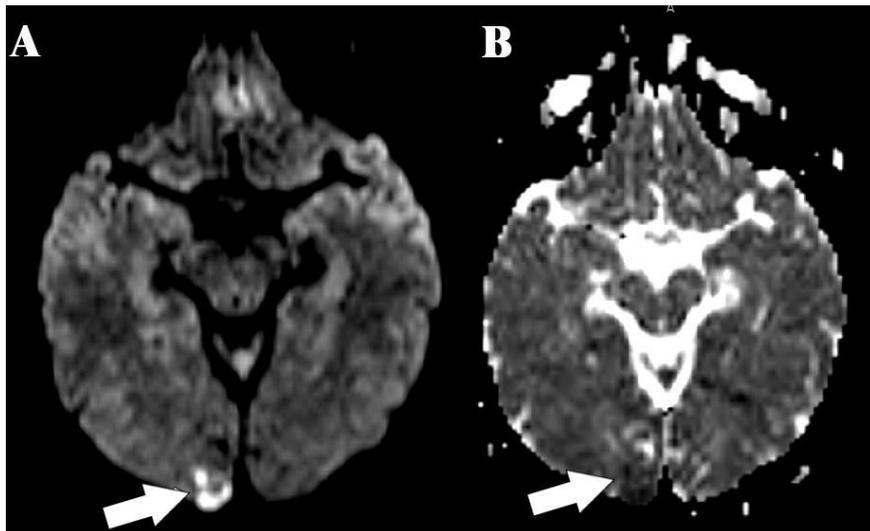
La **mutación COL4A1**, un gen que codifica la cadena alfa de colágeno tipo IV, causa la enfermedad de los vasos pequeños. Se han identificado mutaciones en familias con un fenotipo variable de hemiparesia infantil relacionada con ataque cerebrovascular perinatal, porencefalia congénita, hemorragia intracraneal durante la edad adulta y tortuosidad arteriolar retiniana. Las anomalías de la imagen cerebral asociadas con mutaciones COL4A1 incluyen leucoencefalopatía periventricular difusa, porencefalia, micro hemorragias cerebrales y hemorragias parenquimatosas profundas <sup>152,153</sup>.

#### **1.5. g. Migraña**

El papel de la migraña en el ataque cerebral sigue siendo aún controvertido. Un metanálisis ha demostrado un mayor riesgo de eventos isquémicos en pacientes que

padecen migraña con aura <sup>154</sup>. Además, un ensayo en la población danesa que incluyó más de 51 000 pacientes con migraña informó que la migraña, independientemente de la presencia del aura, aumenta el riesgo de ataques cerebrovasculares isquémicos <sup>155</sup>. Sin embargo, un estudio de gemelos realizado en la población sueca (con 8635 pacientes) con migraña no mostró aumento estadísticamente significativo del riesgo de ictus, y aunque este fue ligeramente mayor en aquellos pacientes con migraña con aura el aumento del riesgo desapareció después del ajuste por factores estadísticos de confusión <sup>156</sup>. Estos resultados conflictivos, corroborados por la gran heterogeneidad metodológica encontrada en el metaanálisis <sup>154</sup>, podría deberse a diferencias metodológicas entre ambos estudios <sup>155,156</sup> (Figura 1.26).

**Figura 1.26: Infarto migrañoso.** Paciente varón de 56 años con antecedentes de migraña con aura visual de más de 20 años de evolución que luego de un episodio refractario evoluciona con infarto occipital derecho (flecha). RMN secuencias Difusión y ADC (A – B respectivamente).

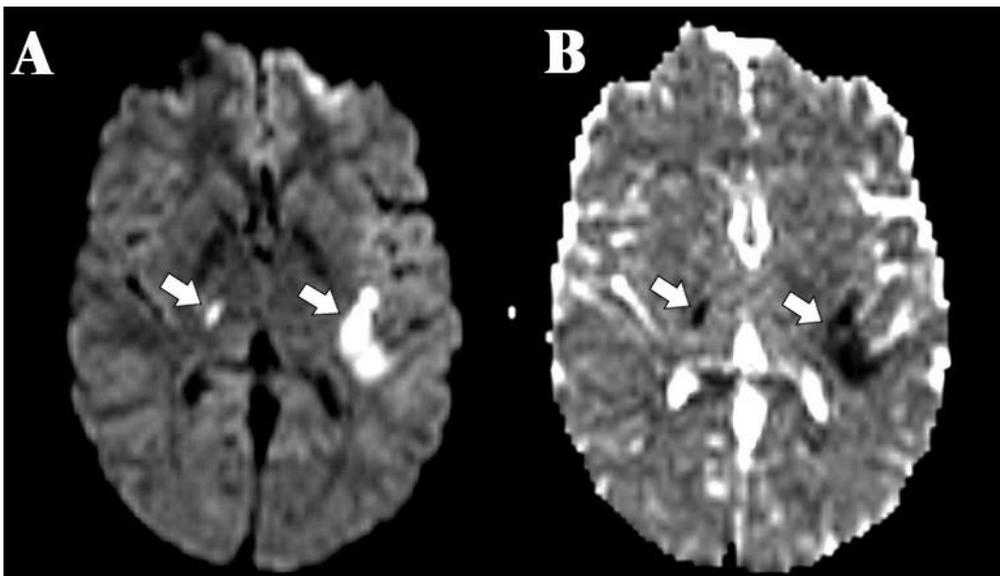


#### 1.5. h. Neoplasia

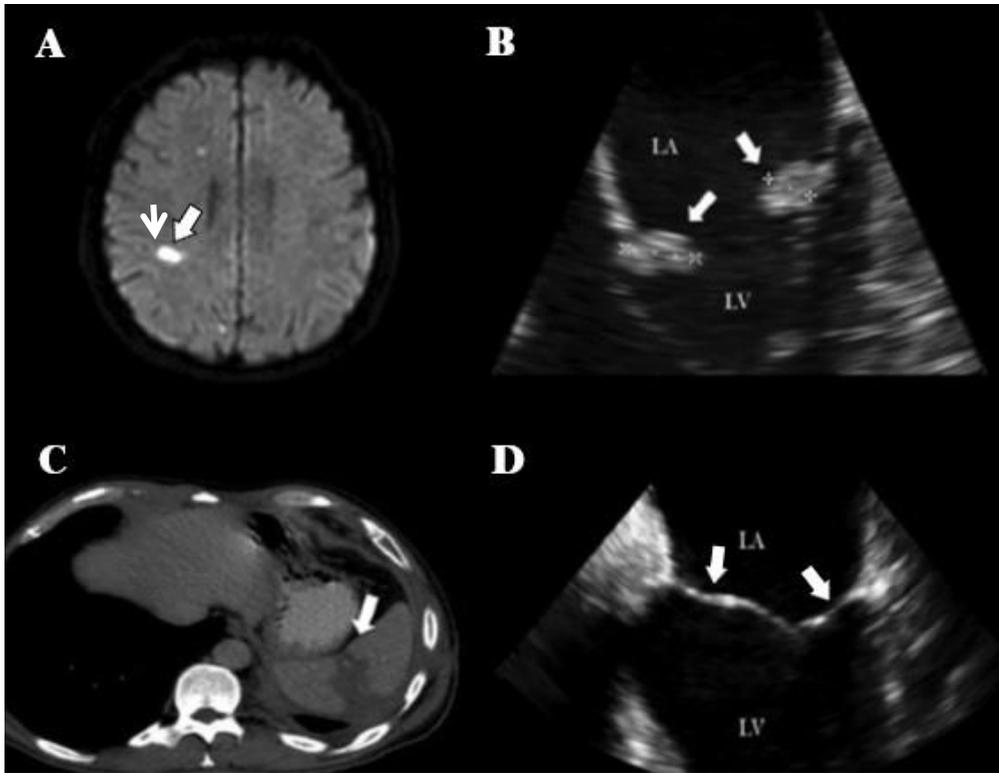
Es una causa cada vez más reconocida de ataque cerebral en los jóvenes. Un extenso estudio que enroló 178.962 pacientes adolescentes y adultos jóvenes sobrevivientes

de cáncer evidenció un 50 % más de lo esperado en la incidencia de ataque cerebrovascular isquémico después de una malignidad. Este resultado se interpretó como debido a los efectos tóxicos de la quimioterapia y la radioterapia <sup>157</sup>. Se han propuesto numerosas explicaciones fisiopatológicas para el vínculo entre malignidad y el ataque cerebral, incluyendo en esto al estado de hipercoagulabilidad (Figura 1.27), efectos tumorales directos (como por ejemplo compresión de vasos o embolia tumoral) o endocarditis marántica <sup>158</sup> (Figura 1.28) entre otros. En la actualidad no existen recomendaciones acerca de la búsqueda de malignidad oculta en estos pacientes <sup>30</sup>.

**Figura 1.27: Infartos cerebrales bilaterales.** Mujer joven con carcinoma de mama y estado protrombótico y en tratamiento con tamoxifeno. RMN secuencias Difusion y ADC (A – B respectivamente)



**Figura 1.28: Endocarditis no bacteriana.** Paciente joven con carcinoma de pulmón que presentó ataque cerebral isquémico y embolia en el bazo. En el ecocardiograma transesofágico se puede observar el engrosamiento válvular (B) y su mejoría luego del tratamiento con heparina de bajo peso molecular (D). Embolia cerebral (A) y en el bazo (C).



## 1.6. ATAQUE CEREBRAL ISQUÉMICO AGUDO

El tratamiento del infarto cerebral agudo ha protagonizado en los últimos veinticinco años un importantísimo avance. Anteriormente, el cuidado del paciente con ataque cerebral solo era de apoyo, y la enfermedad era devastadora. Los nuevos tratamientos ahora reducen sustancialmente la morbilidad y la mortalidad. A continuación haré una breve revisión de los fundamentos en los que se basan las terapias agudas de reperfusión cerebrovascular, ya sea química o mecánica.

El principio básico de estos tratamientos para el ataque cerebrovascular isquémico agudo se fundamenta en la oportuna reperfusión del vaso ocluido a través de r-tPA y / o la trombectomía mecánica. La reperfusión mejora los resultados al reducir el

volúmen de la lesión del tejido cerebral. Por lo tanto, un pequeño infarto central (tejido cerebral irreversiblemente afectado) con una gran penumbra (tejido viable pero isquémico) es el objetivo ideal para pacientes agudos y la terapia de reperfusión. A medida que aumenta el tiempo desde el comienzo de los síntomas, la penumbra es reemplazada rápidamente por tejido infartado <sup>159</sup>. Por lo tanto, la reperfusión rápida preserva al tejido en penumbra mientras reduce el tamaño del núcleo final del infarto, lo que limita el volumen de tejido dañado y por consiguiente disminuye la discapacidad por el ataque cerebrovascular isquémico.

Los resultados en el tratamiento isquémico agudo buscando la recanalización arterial con la terapia trombolítica antes de 1995 era desesperante dada la alta tasa de hemorragia intracerebral detectada en los ensayos clínicos tempranos. Esta situación cambió drásticamente después de la publicación de los resultados del estudio NINDS, donde se demostró claros beneficios para el r-TPA endovenoso aplicado dentro de las 3 horas desde el comienzo de los síntomas. El trabajo reclutó a 624 pacientes, la mitad de ellos fueron asignados al azar al tratamiento con r-TPA (0,9 mg / kg dosis máxima de 90 mg; 10 % en bolo y seguido de una infusión de 60 minutos del resto de la dosis) y la otra mitad a placebo. Una significativa proporción de pacientes (38 % versus 21 %) que recibió r-TPA mostró una recuperación clínica favorable a los 90 días después del infarto cerebral, a pesar de un aumento en 10 veces del número de hemorragias intracerebrales sintomáticas (pero sin diferencias en relación a la mortalidad con el grupo placebo) <sup>160-162</sup>. Este estudio fue seguido pronto por otros ensayos europeos (Estudio Colaborativo de Accidente Cerebrovascular Agudo Europeo, ECASS) que, a pesar de algunos resultados iniciales negativos, confirmaron la seguridad y efectividad de este tratamiento e incluso permitió posteriormente expandir la ventana terapéutica

hasta las 4,5 horas de comenzado los síntomas <sup>163</sup>. Más de 2 décadas después de su aprobación, existe evidencia indiscutible que el tratamiento trombolítico endovenoso es beneficioso para pacientes con ataque cerebral isquémico agudo, y que cuanto más precoz sea el tiempo de inicio del tratamiento desde el comienzo de los síntomas, mejor es la tasa de recanalización disminuyendo la mortalidad. Gracias a su fácil administración y bajo costo relativo, esta terapia se ha extendido por todo el mundo <sup>164</sup>. Sin embargo, existen también limitaciones que se deben considerar para la instrumentación de esta terapéutica tales como: solo un pequeño porcentaje de pacientes reciben el tratamiento; mientras ha demostrado ser eficaz en la recanalización de pequeños vasos, su eficacia en coágulos grandes y la oclusión de vasos grandes es limitada; la mitad de los pacientes muere o no se recupera por completo y la hemorragia intracraneal sintomática es una complicación temida que ocurre aproximadamente en 2 – 8 % de los pacientes, esta última situación se ve incrementada en aquellos pacientes con hipertensión arterial reactiva durante el evento vascular; por lo cual conocer los mecanismos involucrados en la misma podrían ser de gran utilidad como se discutiré mas adelante en los próximos capítulos <sup>165,166</sup>.

La trombectomía mecánica implica un procedimiento quirúrgico endovascular, mínimamente invasivo, y para ello se utilizan microcateteres y otros dispositivos de trombectomía para atrapar y eliminar el coágulo de sangre de una arteria ocluída. La misma se puede realizar como un tratamiento independiente o bien en conjunto con trombolisis sistémica, y ya forma parte del estándar de atención para el ataque cerebral agudo <sup>167</sup>.

Tras el éxito de cinco estudios multicéntricos aleatorizados y controlados de tratamiento del ictus agudo por vía endovascular incluyendo el MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, y REVASCAT, ahora se acepta que la combinación en el tratamiento con stent retriever de segunda generación y fibrinólisis endovenosa dentro de las 6 horas posteriores al inicio del accidente cerebrovascular es superior al tratamiento médico estándar para ataque isquémico causado por una oclusión proximal de una gran arteria en la circulación anterior.<sup>168-173</sup>

Basados en los tiempos que se requieren para la aparición de lesión isquémica en las diferentes secuencias de resonancia magnética, siendo en promedio de treinta minutos para Difusión/ADC y de seis horas para la secuencia FLAIR, Thomalla y sus colaboradores publicaron un estudio en el cual las imágenes de resonancia magnética guiaban la posibilidad o no de realizar trombolisis para aquellos pacientes que se despertaban con síntomas o cuyo horario de inicio de los síntomas era incierto. Este estudio se centra en la discordancia que se puede observar entre las imágenes en las secuencias de Difusión/FLAIR conocido como *mismatch* (imagen hiperintensa en difusión sin representación en secuencia FLAIR, lo que nos hablaría de un tiempo de evolución menor a seis horas.)<sup>174</sup>

Más recientemente, se observó que no siempre el resultado dependía del tiempo en el cual se instauraba el tratamiento, sino más bien en la capacidad de la circulación arterial colateral de mantener un adecuado flujo sanguíneo al área de penumbra. En base a estos nuevos conceptos se publicaron en 2018 los estudios DAWN y DEFUSE 3 que demostraron que pacientes con obstrucción de gran arteria sometidos a

trombectomía mecánica dentro de las 24 horas desde el inicio de los síntomas, tenían un beneficio del 50% de mayor independencia a los tres meses.<sup>175,176</sup>

En general, podemos extraer las siguientes conclusiones en lo referente a la trombectomía mecánica: esta ha demostrado ser de gran utilidad en la oclusión de vasos grandes documentada por angiotomografía (angioTAC); la duración del procedimiento endovascular es un factor crítico<sup>177</sup> y aunque la recanalización realizada por vía endovascular puede rescatar grandes áreas de penumbra<sup>178</sup> esto no necesariamente se traduce en un mejor resultado clínico<sup>179-181</sup>. Entre los motivos que pueden explicar esta aminorada eficacia se incluyen la edad, la oclusión de las arterias carótida interna o basilar, un puntaje en la escala de severidad NIHSS basal alto, el antecedente de diabetes y la ausencia de tratamiento previo con r-TPA endovenoso<sup>182</sup>. Entre las complicaciones relacionadas con el procedimiento y el dispositivo más allá de la hemorragia intracerebral, se describen la embolización secundaria, la disección o la perforación de los vasos<sup>183</sup> y por último debemos tener en cuenta el reducido número de centros dotados con esta avanzada tecnología para el tratamiento del ataque cerebrovascular situación que es limitada en todo el mundo.

La trombolisis intravenosa se administra actualmente aproximadamente al 7 % de todos los pacientes que llegan a las emergencias (que se hallan preparadas para recibirlos) con infarto cerebral agudo, alcanzando hasta un 20 % en centros altamente activos. La información hoy disponible demuestra la existencia de una brecha importante en la implementación de estos tratamientos, donde solo el 40 % de los pacientes llega dentro de las 4,5 horas del inicio del ictus, y escasamente el 50 % de estos son apropiados para la trombolisis. Mejorar el reconocimiento de los síntomas

por parte de la sociedad y en la comunidad médica (disminuyendo el error diagnóstico en la urgencia), podría conducir a optimizar estos resultados como discutiremos más adelante.

El plazo recomendado para el tiempo de "puerta - aguja" (ingreso a la guardia hospitalaria hasta inicio de la terapéutica) debe ser menor a 60 minutos. Los centros líderes pueden conseguir un tiempo medio "puerta – aguja" de 20 minutos "24/7", lo cual se ha asociado con beneficios sustanciales en los resultados. Sin embargo, existe una gran variación en el logro de incluso el objetivo de los 60 minutos: 26 % en Australia, 43 % en los Estados Unidos, y 54 % en el Reino Unido. La reorganización de sistemas simples para eliminar pasos innecesarios en la evaluación de emergencia del ataque cerebral tiene aún un gran potencial para optimizar los tiempos hospitalarios internos y por consiguiente mejorar estos resultados. Aumentado la centralización a menudo se puede asociar con un tratamiento más rápido a pesar de los tiempos de transporte iniciales más largos. Alternativamente, la telemedicina se usa cada vez más para proporcionar servicios especializados en regiones geográficamente aisladas y esto tiene un gran potencial para la expansión de esta estrategia a nivel mundial.

La trombectomía puede ser aplicable a aproximadamente 7 a 10 % de todos los pacientes con infartos cerebrales y extendida a aproximadamente un tercio de los pacientes luego de la trombolisis sistémica. Es posible que las mejoras en la tecnología de los dispositivos permitirá el acceso a más vasos distales ocluidos, aunque es probable que la magnitud del beneficio sea menos en estos pacientes más leves con menos tejido en riesgo donde la trombolisis intravenosa ya demostró ser efectiva<sup>184</sup>.

## **1.7. IMPACTO A LARGO PLAZO DEL ATAQUE CEREBRAL EN LOS PACIENTES JÓVENES:**

El asesoramiento de los pacientes adultos jóvenes y sus familias sobre los efectos del ataque cerebrovascular deberían ser multidisciplinarios, y convendría ponerlo en práctica desde el ingreso hasta la rehabilitación, abordar posibles problemas médicos y psicosociales a largo plazo y sus posibles consecuencias. La mortalidad acumulada a 20 años después del ataque cerebral en adultos jóvenes es cercana al 30 % (hasta cuatro veces mayor que en individuos sanos de la misma edad) <sup>185,186</sup>. Pacientes con ictus cerebral debido a cardioembolismo o patología de gran vaso tienen el mayor riesgo de recurrencia, en comparación con otros subtipos de ataque cerebral, subrayando la importancia de la prevención secundaria en estos pacientes <sup>9,186</sup>. Por lo tanto, en pacientes de alto riesgo los cambios del estilo de vida y el cumplimiento de la terapia deben enfatizarse durante el asesoramiento luego del evento cerebrovascular para prevenir la recurrencia.

Así mismo una proporción sustancial de adultos jóvenes (mayor al 50 %) con ataque cerebrovascular presenta déficit cognitivo en una amplia gama de dominios, incluso varios años después de ocurrido el evento vascular <sup>187</sup>, pero por otro lado parecen tener un mejor pronóstico en cuanto a la evolución de estas alteraciones que los pacientes de edad avanzada; sin embargo, dado que ellos tienen una larga vida por delante, el impacto del trastorno cognitivo en la vida diaria debe ser monitoreado en la práctica clínica. Así mismo la prevalencia de síntomas depresivos es casi tres veces mayor en adultos jóvenes con ataque cerebral que en controles sanos y de la misma edad (17 % vs. 6 %); y la prevalencia de ansiedad, alrededor de dos veces mayor que los controles (23 % vs. 12 %) <sup>188</sup>.

Un estudio holandés encontró que 29,1 % de los adultos jóvenes con eventos cerebrovasculares estaban desempleados, incluso 8 años después de ocurrido el mismo, estos resultados fueron comparables a lo observado en un ensayo danés que encontró la presencia de desempleo en 33 % de los pacientes a 2 años <sup>28,189</sup>. Idealmente, se debería actuar con un equipo multidisciplinario, para informar a los pacientes y sus familiares con el objetivo de mejorar la reinserción laboral de los enfermos.

### **1.8. PLANTEO DEL PROBLEMA**

Teniendo en cuenta lo antedicho a lo largo de los siguientes capítulos abordare las diferentes cuestiones a resolver en relación a la enfermedad cerebrovascular en el paciente adulto joven en nuestro país. Comenzando por sus características clínicas y epidemiológicas (capítulo 2); a continuación analizaré algunos de los aspectos involucrados en el manejo inicial del ataque cerebral isquémico tales como la implementación de la terapia de reperfusión endovenosa con r-TPA, las dificultades diagnósticas existentes en el periodo agudo para la implementación de dicha terapia de revascularización arterial y la evolución de la tensión arterial durante las primeras horas de ocurrido el evento en esta población joven (capítulo 3). Para finalizar abordaré el impacto funcional en este grupo de pacientes tanto en los aspectos cognitivos como los psicosociales (capítulo 4).

### **1.9. OBJETIVOS GENERALES DE LA TESIS**

- Identificar las diferentes etiologías y los factores de riesgo de ataque cerebral en la población joven de nuestro país.

- Determinar la frecuencia de utilización del tratamiento trombolítico en una población joven de Argentina.
- Identificar las causas más frecuentes y prevenibles de error diagnóstico en los pacientes jóvenes con infarto cerebral.
- Calcular la prevalencia de hipertensión arterial en las primeras horas del infarto cerebral en pacientes jóvenes.
- Determinar la prevalencia de depresión en una población ambulatoria de sujetos jóvenes afectados por un infarto cerebral.

## CAPÍTULO 2:

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO DE LA POBLACIÓN JOVEN CON ATAQUE CEREBRAL EN ARGENTINA**

#### **2.1. INTRODUCCIÓN**

Aproximadamente el 15 % de todos los ataques cerebrovasculares que se presentan por primera vez afectan a pacientes jóvenes, y la incidencia estimada en esta población (de 16 a 55 años) es de 9 a 14 por cada 100000 personas <sup>29</sup>; es mayor en hombres que en mujeres y aumenta significativamente con cada década de la vida. Además, la evidencia reciente sugiere que la ocurrencia del ataque cerebrovascular isquémico en esta población joven estaría en aumento <sup>33</sup>.

La mortalidad oscila según los estudios entre 2% y 6%, con una gran variación regional en el mundo atribuible a un mejor control de los factores de riesgo en los países más ricos <sup>19,24,190</sup>. Hay muy pocos estudios bien diseñados de incidencia de accidente cerebrovascular basados en la población en América Latina y por lo tanto, la información sobre la prevalencia de pacientes jóvenes con ataque cerebrovascular es limitada. Un muestreo sistemático realizado en 5648 hogares en Junín (ciudad argentina con 75 000 habitantes) identificó un total de 148 casos con eventos cerebrovasculares (prevalencia de 868 por 100000 habitantes) y de ellos menos del 25 % eran pacientes menores de 60 años de edad <sup>25</sup>. Dos registros hospitalarios nacionales identificaron la hipertensión como el factor de riesgo más frecuente entre

los pacientes con ictus cerebral en nuestro país; en el estudio más amplio, que incluyó a 1991 pacientes, un total de 254 (12.8%) eran menores de 55 años <sup>191-193</sup>.

Entonces en los jóvenes, el ataque cerebral a pesar de ser menos frecuente genera un alto impacto socioeconómico porque afecta a las personas en el período más productivo de sus vidas. Hasta la fecha, no existen pautas de manejo específicas para este grupo particular de pacientes, lo que constituye un verdadero desafío diagnóstico y terapéutico. La lista de posibles etiologías de ataque cerebrovascular en pacientes jóvenes como citáramos previamente (capítulo 1) es extensa y más diversa que las descritas para las personas mayores, y casi un tercio permanece desconocido a pesar de un extenso trabajo de evaluación. Se deben investigar etiologías menos frecuentes como la vasculopatía no aterotrombótica, los trastornos hematológicos, las enfermedades metabólicas, las causas autoinmunes o genéticas entre otras <sup>19,29,190</sup>.

Para intentar aclarar estas incógnitas, llevamos adelante el estudio AISYF (Iniciativa Argentina para estudiar las diferentes etiologías y los factores de riesgo propios del Ataque Cerebrovascular en el paciente Joven y la prevalencia de la enfermedad de Fabry), que consistió en el primer estudio nacional, multicéntrico y prospectivo de ataque cerebral en pacientes jóvenes en nuestro país, para identificar sus diferentes etiologías, características clínicas y la prevalencia de los factores de riesgo vascular.

## **2.2. OBJETIVOS**

### **General**

- Identificar las diferentes etiologías y los factores de riesgo de ataque cerebral en la población joven de nuestro país.

## **Específicos**

- Evaluar si existen diferencias en cuanto a la prevalencia de los factores de riesgo cerebral en relación al sexo.
- Determinar si la distribución de los factores de riesgo, síntomas de presentación, antecedentes familiares y personales de enfermedad cerebrovascular y etiología del evento cerebrovascular es distinta en sujetos menores a 45 años comparados con la población igual o mayor a esa edad.
- Comparar la prevalencia de los diferentes factores de riesgo entre los eventos cerebrovasculares hemorrágicos y los isquémicos.

## **2.3. MATERIAL Y METODOS**

### **2.3. a. Diseño del estudio:**

Se trata de un estudio observacional, analítico de corte transversal, realizado en 22 instituciones de atención médica pública y privada de la República Argentina, con un centro coordinador ubicado en la ciudad de Buenos Aires (servicio de neurología del Hospital Británico de Buenos Aires), encargado de la recepción y análisis de los datos (enviados desde los diferentes centros a través de internet por medio de una Web creada específicamente para el ensayo). De igual manera las muestras de sangre fueron procesadas en forma centralizada para los estudios de trombofilia y enfermedad de Fabry.

Los centros participantes en este estudio multicentrico:

- Hospital Británico de Buenos Aires (centro coordinador)
- Hospital de Clínicas
- Hospital Presidente Peron
- Fundación Favaloro
- FLENI
- Hospital Posadas
- Hospital Roffo
- Sanatorio Mitre
- INAREPS Mar del Plata
- Hospital Zubizarreta
- Hospital Tornú
- CEMIC
- Hospital Durand
- Academia Nacional de Medicina
- Hospital de Vicente López
- Hospital Español
- Hospital San Martín
- Hospital Municipal de Campana
- Sanatorio Parque Tucumán
- CENAC Rosario
- Sanatorio Adventista del Plata

Se evaluaron en forma prospectiva pacientes jóvenes, con enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica, atendidos consecutivamente entre diciembre de 2011 y abril de 2015. El estudio contó con la aprobación de los comités

de ética de cada institución y requirió la firma de un consentimiento informado previo al ingreso de cada paciente al mismo.

### **2.3. b. Criterios de inclusión:**

- Edad comprendida entre 18 y 55 años.
- Ataque isquémico transitorio, definido como déficit neurológico focal transitorio causado por isquemia cerebral, medular o retinal sin evidencias de infarto agudo <sup>2</sup>.
- Ataque cerebrovascular isquémico, definido como déficit neurológico focal de comienzo súbito debido a un infarto en el sistema nervioso central.
- Hemorragia intracerebral, definida como déficit neurológico focal asociado con la presencia de un hematoma en el parénquima cerebral y no debido a transformación hemorrágica de un infarto cerebral <sup>194</sup>.
- En todos los pacientes se realizó tomografía cerebral computada y/o resonancia magnética de cerebro para diferenciar la causa isquémica de la hemorrágica.
- Se incluyeron pacientes que presentaron los eventos arriba detallados dentro de los 180 días de sufrido el ataque cerebrovascular.

### **2.3. c. Criterios de exclusión:**

- Infarto cerebral siguiendo a hemorragia subaracnoidea, o asociado a cáncer en etapa terminal o a trauma.
- Hemorragia cerebral secundaria a malformaciones vasculares (aneurismas, malformaciones arteriovenosas o cavernomas).
- Hemorragia en contexto de cáncer, trauma o anticoagulación.

- Hematomas epidurales y subdurales.

### **2.3. d. Análisis de las características demográficas:**

La información obtenida incluyó datos epidemiológicos, manifestaciones clínicas, factores de riesgo vascular, procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

- Se evaluaron los siguientes factores de riesgo vascular:

- Hipertensión arterial (tensión arterial sistólica  $\geq 140$  y/o tensión arterial diastólica  $\geq 90$  en 2 registros fuera del evento agudo o tratamiento con medicación antihipertensiva al menos durante las 2 semanas previas).

- Diabetes (glucemia al azar  $> 200$  mg/dl o glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl en dos determinaciones).

- Tabaquismo (uno o más cigarrillos por día en los últimos 2 meses).

- Abuso de Alcohol (ingesta  $>$  de 100 g/día = un litro de vino o dos litros de cerveza por día en los últimos 2 meses, o intoxicación aguda durante las 24 horas previas al ataque cerebral).

- Sobrepeso (índice de masa corporal entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>) y Obesidad (índice de masa corporal  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>).

- Sedentarismo (caminar  $< 1$  km por día).

- Hiperlipidemia (colesterol total en ayunas  $\geq 200$  mg/dl y/o colesterol LDL en ayunas  $\geq 130$  mg/dl y/o triglicéridos en ayunas  $\geq 200$  mg/dl).

- Además se registró la historia personal y familiar de eventos cerebrovasculares previos (isquémico o hemorrágico), antecedentes de migraña, uso de fármacos

asociados al evento cerebrovascular (anticonceptivos, vasoconstrictores simpaticomiméticos, antimigrañosos) y uso de drogas ilícitas.

- Se utilizaron los criterios de TOAST <sup>5</sup> para definir los subtipos de ataque cerebral isquémico.

- Las hemorragias intracerebrales se categorizaron según su localización <sup>194,195</sup> y se especificó si presentaron volcado intraventricular:

- Lobar (involucrando predominantemente la corteza o sustancia gris y/o sustancia blanca subcortical subyacente).

- Cerebral profundo (involucrando predominantemente los ganglios basales, caudado, globo pálido, putámen, sustancia blanca periventricular, cápsula interna o tálamo).

- Cerebelosa.

- Tronco cerebral (mesencéfalo, protuberancia o bulbo).

### **2.3. e. Estudio de trombofilia:**

- La muestra obtenida por punción venosa fue anticoagulada con EDTA para los estudios de biología molecular y con citrato de sodio 3,2 % (1 volumen de citrato + 9 volúmenes de sangre) para los estudios de trombofilia y coagulación. Se centrifugó antes de 4 horas de extraída la muestra y se realizaron las pruebas basales de coagulación, el dosaje de los factores de coagulación y la investigación del inhibidor lúpico. El resto del plasma obtenido se alicuotó y refrigeró a -80 °C hasta el momento del estudio de los inhibidores fisiológicos. También se obtuvo suero de cada paciente para la determinación de anticuerpos anticardiolipinas Ig. G e Ig. M. Se determinaron

el tiempo de protrombina (PT- Fibrinogen HS plus de Instrumentation Laboratory, Italy), el APTT (APTT SP de Instrumentation Laboratory, Italy) y el fibrinógeno por el método de Clauss (Hemosil Fibrinogen, Instrumentation Laboratory, Italy).

- Determinación de FVIII: se determinó el método coagulable en una etapa, en tres diluciones con APTT-SP y el correspondiente sustrato deficiente en un coagulómetro ACL TOP 500. (Instrumentation Laboratory, Italy). El porcentaje de actividad de cada factor fue calculado a partir de las respectivas curvas de calibración realizadas con un plasma calibrador de concentración conocida de cada factor (calibration plasma, Instrumentation Laboratory, Italy). Si la concentración fue mayor de 150 %, la determinación se repitió con plasma diluido.

- Determinación de antitrombina: se utilizó el método cromogénico (Hemosil Antitrombina, Instrumentation Laboratory, Italy)

- Determinación de proteína C: se utilizó el método por sustrato cromogénico, (Hemosil Protein C, Instrumentation Laboratory, Italy)

- Determinación de proteína S libre: por método inmunoturbidimétrico. (Hemosil free protein S, Instrumentation Laboratory, Italy)

- Determinación de anticardiolipinas Ig. G e Ig. M: por método de ELISA se consideró como valor de corte patológico mayor a 40 UMPL y UGPL.

- Búsqueda de inhibidor lúpico: se excluyó la presencia de inhibidor lúpico de acuerdo a las normas de la ISTH realizando dos pruebas de screening, pruebas de corrección y pruebas confirmatorias. (APTT-SP, Silica clotting time; HemosildRVVT screen y dRVVT confirm de Instrumentation Laboratory, Italy) <sup>196</sup>.

- Pruebas de biología molecular: la presencia de la mutación factor V de Leiden (FV: Q506), protrombina 20210 y la mutación 4G/5G del PAI fueron investigadas por la técnica de PCR utilizando las siguientes enzimas de restricción respectivamente: Mn1 I, Hind III y Bs1).

Se consideró como estudio completo de trombofilia al testeo de los 3 inhibidores de la coagulación (proteína C, proteína S libre y anti - trombina), la detección de inhibidor lúpico, anticardiolipina, el estudio por biología molecular de la proteína 20210 y del factor V Leyden. El estudio de trombofilia molecular solo implicó a los tres últimos marcadores hechos por biología molecular.

El grupo control para el análisis de trombofilia consistió en 150 personas sanas de similar distribución por sexo y edad a los pacientes con infarto cerebral.

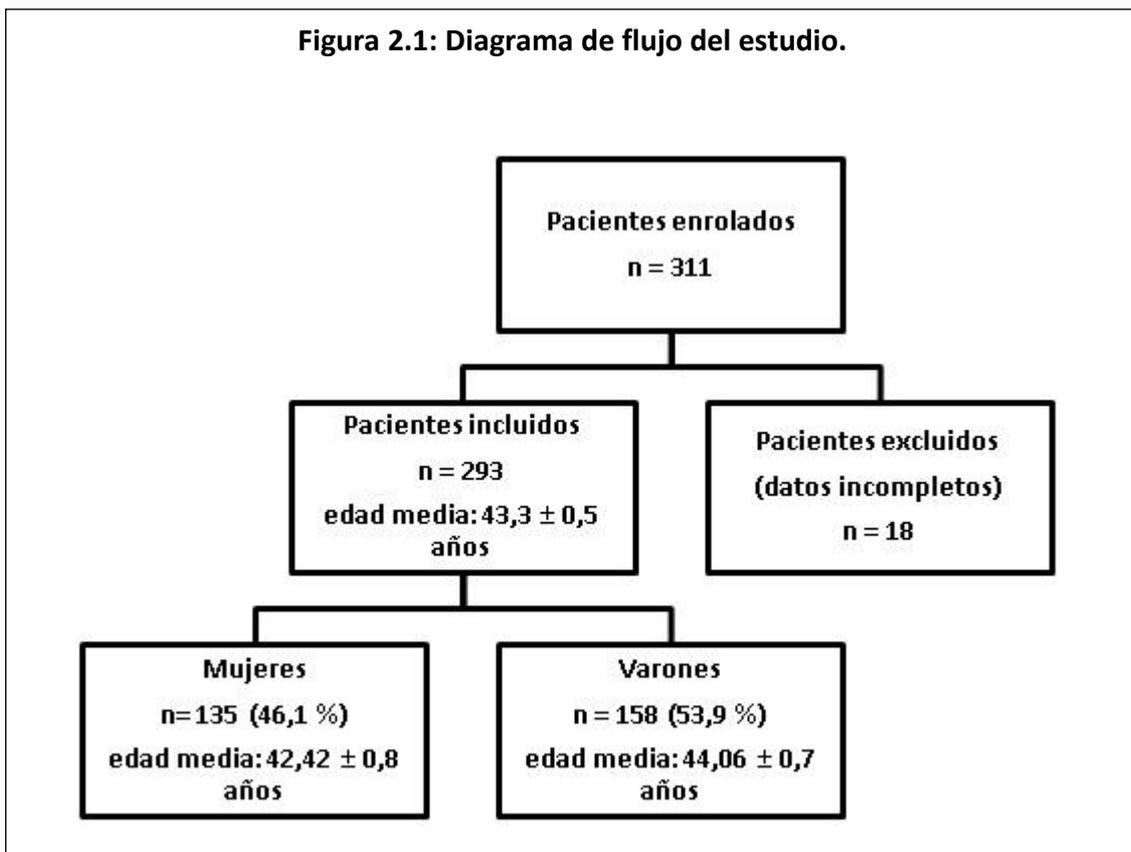
### **2.3. f. Análisis estadístico:**

Todos los datos fueron representados como porcentajes para las variables categóricas o como media y error estándar de la media (SEM) para las variables numéricas. Para comparar las diferentes variables de acuerdo a la edad (en mayores o menores de 45 años) se dividió a la población de acuerdo a la mediana. Se utilizó el test de  $\chi^2$  para variables categóricas. Un valor de  $p < 0,05$  (prueba de 2 colas) fue considerado estadísticamente significativo. El estudio estadístico fue realizado empleando el programa SPSS22.0 (SPSS Inc.)

## 2.4. RESULTADOS

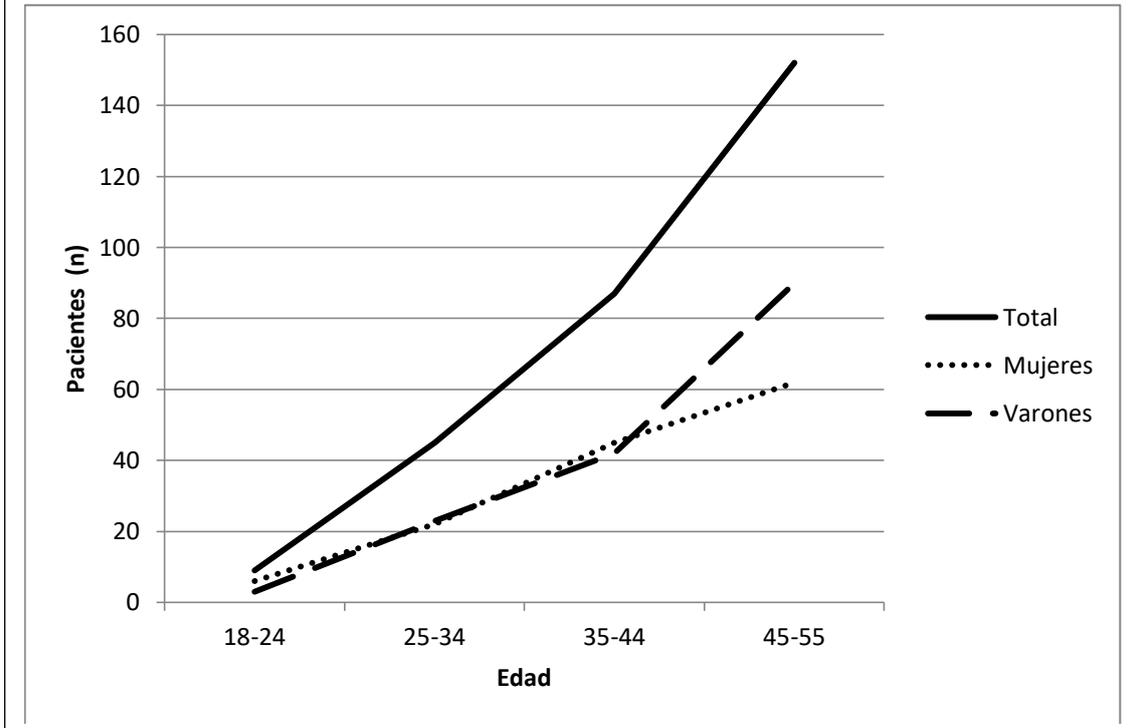
### 2.4. a. Factores de riesgo y etiología de la población total:

Se enrolaron 311 pacientes con eventos cerebrovasculares, de los cuales fueron incluidos 293 con edad promedio de 43,3 años (SEM)  $\pm$  0.51 (rango 20 – 55 años), 158 fueron varones (53,9 %). Se excluyeron 18 pacientes por información incompleta (Figura 2.1).



De los 293 casos analizados, 242 sufrieron infartos cerebrales (82,6 %), 24 (8,2 %) fueron hemorragias cerebrales y 27 (9,2 %) presentaron ataques isquémicos transitorios. Se observó un aumento de la frecuencia de los eventos isquémicos en relación con la edad, tanto en hombres como en mujeres, notándose mayor prevalencia de eventos en el sexo femenino entre los pacientes más jóvenes y a la inversa mayor prevalencia de varones entre los más adultos (Figura 2.2).

**Figura 2.2: Eventos vasculares de acuerdo a edad y sexo.**



Los factores de riesgo vascular detectados (incluyendo los eventos isquémicos y hemorrágicos) fueron: hipertensión arterial 120 (41 %), sedentarismo 120 (41 %), tabaquismo: 92 (31,4 %), dislipemia: 81(27,6 %), sobrepeso/obesidad: 74 (25,3 %), diabetes 36 (12,3 %), abuso de alcohol 18 (6,1 %), antecedentes de infarto cerebral 20 (6,8 %), ataque isquémico transitorio previo 17 (5,8 %), y ataque cerebral hemorrágico 6 (2 %).

#### **2.4. b. Análisis de los pacientes con eventos cerebrales isquémicos:**

##### **Factores de riesgo vascular:**

En nuestra población 69 (25,7 %) pacientes no presentaron factores de riesgo, 71 (26,3 %) pacientes presentaron un factor de riesgo, y 129 (48 %) pacientes tuvieron dos o más factores de riesgo vascular. Los más frecuentes fueron sedentarismo, hipertensión arterial y tabaquismo (Tabla 2.1). En cuanto a la prevalencia de los factores de riesgo cerebral en relación al sexo, existieron diferencias significativas a

favor de los hombres en relación al sedentarismo, a la hipertensión arterial, a la obesidad, al consumo de alcohol y a la diabetes (Tabla 2.1).

**Tabla 2.1: Factores de riesgo vascular e historia de enfermedad cerebrovascular en pacientes con eventos isquémicos (población total y discriminada según sexo).**

|                                       | <b>Población total<br/>n = 269</b> | <b>Varones<br/>n =144</b> | <b>Mujeres<br/>n = 125</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------|
| <b>Hipertensión arterial</b>          | 104 (38,66 %)                      | 66 (45,83 %)              | 38 (30,4 %)                | 0,003    |
| <b>Diabetes</b>                       | 32 (11,89 %)                       | 25 (17,36 %)              | 7 (5,6 %)                  | 0,002    |
| <b>Tabaquismo</b>                     | 85 (31,59 %)                       | 52 (36,1 %)               | 33 (26,4 %)                | 0,099    |
| <b>Consumo de alcohol</b>             | 12 (4,46 %)                        | 10 (6,94 %)               | 2 (1,6 %)                  | 0,002    |
| <b>Sobrepeso/Obesidad</b>             | 69 (25,65 %)                       | 48 (33,33 %)              | 21 (16,8 %)                | 0,002    |
| <b>Sedentarismo</b>                   | 112 (41,63 %)                      | 69 (47,91 %)              | 43 (34,4 %)                | 0,043    |
| <b>Dislipemia</b>                     | 70 (26,02 %)                       | 44 (30,55 %)              | 26 (20,4 %)                | 0,258    |
| <b>Antecedente de ACV isquémico</b>   | 20 (7,43 %)                        | 13 (9,02 %)               | 7 (5,6 %)                  | 0,297    |
| <b>Antecedente de AIT</b>             | 17 (6,31 %)                        | 10 (6,94%)                | 7 (5,6%)                   | 0,667    |
| <b>Antecedente de ACV hemorrágico</b> | 6 (2,23 %)                         | 3 (2,08)                  | 3 (2,4%)                   | 0,852    |

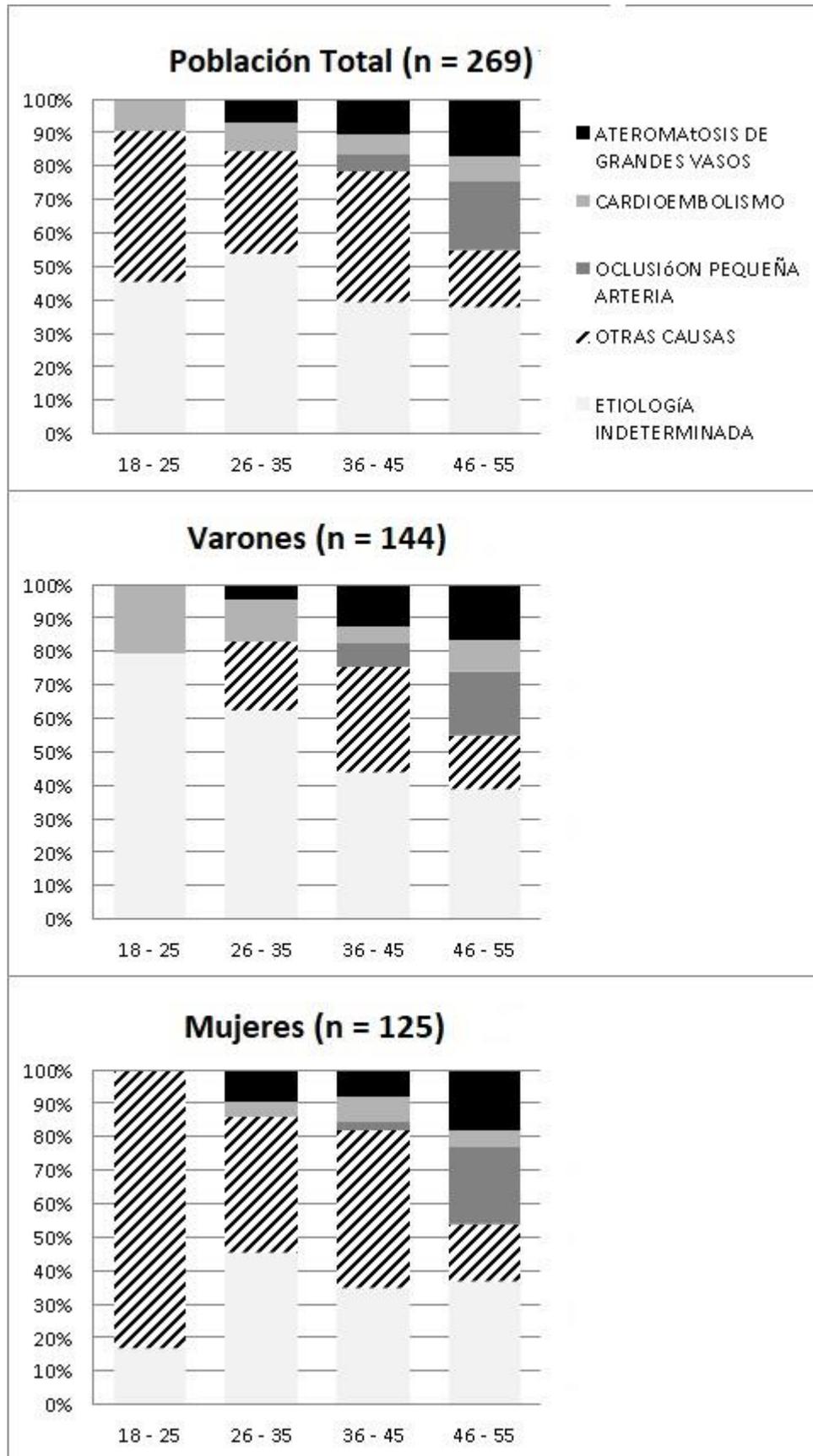
Referencias: ACV: ataque cerebral; AIT: ataque isquémico transitorio. Los valores se expresan en su número total y frecuencias, se realizó prueba de  $\chi^2$ , significancia ( $p < 0,05$ ).

### **Etiologías:**

Según la clasificación de TOAST se identificó: ateromatosis de grandes vasos en 33 casos (12,3 %), cardioembolismo en 20 (7,5 %), oclusión de pequeñas arterias en 31 (11,5 %), otras causas de vasculopatía no aterosclerótica en 73 (27,1 %) y etiología indeterminada en 112 (41,6 %). Dentro de los indeterminados, aquellos que presentaron dos o más causas fueron 16 pacientes (5,9 %), la evaluación fue negativa (criptogénicos) en 55 pacientes (20,4 %), e incompleta en 41 casos (15,2 %). Se observó

que a mayor edad hubo menor prevalencia de causas indeterminadas y mayor frecuencia de las enfermedades de grandes vasos y pequeñas arterias (Figura 2.3).

Figura 2.3: Clasificación de TOAST según sexo y edad.



Dentro de las causas menos habituales de ataque cerebral isquémico (incluyendo aquellos pacientes considerados en la clasificación de TOAST en las vasculopatías no ateroscleróticas y aquellos pacientes incluidos dentro del grupo de indeterminados por presentar más de una probable causa) encontramos: 31 pacientes con disecciones arteriales, 12 con trombosis venosas cerebrales, 3 presentaron infartos migrañosos, 24 tuvieron trombofilia con 2 casos en los cuales se observó alteración simultánea de 2 factores de la coagulación (síndrome antifosfolipídico 11 pacientes, factor V Leiden 8 pacientes, protombina 20210 4 pacientes, déficit de proteína C en 1 paciente, déficit de proteína S en 2 pacientes), 5 casos de vasculitis (Behcet, VIH, lupus eritematoso sistémico, vasculitis primaria del sistema nervioso central), en 12 pacientes los eventos vasculares fueron asociados a fármacos (vasoconstrictores y anticonceptivos), 1 paciente con enfermedad de CADASIL, 1 paciente con compresión carotídea extrínseca, 1 paciente con síndrome con Klippel – Trenaunay – Weber y 1 con enfermedad de Fabry.

Para evaluar si la distribución de los factores de riesgo, síntomas de presentación, antecedentes familiares y personales de enfermedad cerebrovascular y clasificación de TOAST fue homogénea en nuestra población, dividimos a los pacientes en 2 grupos según sus edades (< de 45 años y  $\geq$  de 45 años). Aquí se observaron diferencias significativas a favor de los pacientes mayores de 45 años en cuanto a frecuencia de hipertensión arterial, diabetes, sedentarismo, sobrepeso/obesidad, elevación de niveles de colesterol total, mayor prevalencia de enfermedad aterosclerótica y enfermedad de pequeños vasos. En los pacientes menores de 45 años se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en relación a un mayor consumo de

anticonceptivos orales, mayor presencia de foramen oval permeable y de etiologías no ateroscleróticas (Tabla 2.2).

**Tabla 2.2: Características clínicas, factores de riesgo y etiología según edad.**

|                             | Total de pacientes con eventos isquémicos | Pacientes < 45 años | Pacientes ≥ 45 años | p      |
|-----------------------------|---|---------------------|---------------------|--------|
|                             | 269(100 %)                                | 132 (49 %)          | 137 (51%)           |        |
| Sexo masculino              | 144 (53,5)                                | 65 (49,2)           | 79 (57,6)           | 0,18   |
| AIT                         | 27 (10,03)                                | 11 (8,3)            | 16 (11,6)           | 0,42   |
| Infarto cerebral            | 242 (89,9)                                | 121 (91,7)          | 121 (88,6)          | 0,42   |
| Síntomas motores            | 182 (67,6)                                | 85 (64,3)           | 97 (70,8)           | 0,32   |
| Síntomas sensitivos         | 75 (27,8)                                 | 35 (26,5)           | 40 (29,1)           | 0,68   |
| Pares craneales             | 31 (11,5)                                 | 15 (11,3)           | 16 (11,6)           | 1      |
| Hemianopsia                 | 37 (13,7)                                 | 21(15,9)            | 16 (11,6)           | 0,37   |
| Hemi -inatención            | 13 (4,8)                                  | 5 (3,7)             | 8 (5,8)             | 0,57   |
| Amaurosis fugaz             | 7 (2,6)                                   | 4 (3)               | 3 (2,1)             | 0,71   |
| Ataxia                      | 33 (12,2)                                 | 15 (11,3)           | 18 (13,1)           | 0,71   |
| Afasia                      | 53 (19,7)                                 | 26 (16,6)           | 27 (19,7)           | 1      |
| Disartria                   | 89 (33)                                   | 38 (28,7)           | 51 (37,2)           | 0,19   |
| Vértigo                     | 29 (10,7)                                 | 17 (12,8)           | 12 (8,7)            | 0,32   |
| Alteración de la conciencia | 25 (9,2)                                  | 14 (10,6)           | 11 (8)              | 0,53   |
| Hipertensión arterial       | 104 (38,6)                                | 26 (19,6)           | 78 (56,9)           | <0,001 |
| Diabetes                    | 32 (11,8)                                 | 3 (2,2)             | 29 (21,1)           | <0,001 |
| Tabaquismo                  | 85 (31,5)                                 | 36 (27,2)           | 49 (35,7)           | 0,15   |
| Abuso de alcohol            | 12(4,4)                                   | 6 (4,5)             | 6 (4,3)             | 1      |
| Sobrepeso/Obesidad          | 69 (25,7)                                 | 22 (16,7)           | 47 (34,3)           | 0,001  |

|  |            |           |           |        |
|--|------------|-----------|-----------|--------|
| Sedentarismo   | 112 (41,6) | 41 (31)   | 71 (51,8) | 0,001  |
| Colesterol total elevado                             | 62 (23)    | 18 (13,6) | 44 (32,1) | <0,001 |
| Colesterol LDL elevado                               | 27 (10)    | 12 (9)    | 15 (10,9) | 0,68   |
| Hipertrigliceridemia                                 | 13 (4,8)   | 8 (6)     | 5 (3,6)   | 0,40   |
| ACV isquémico previo                                 | 19 (7)     | 6 (4,5)   | 13 (9,4)  | 0,15   |
| AIT previo   | 17 (6,3)   | 7 (5,3)   | 10 (7,2)  | 0,61   |
| ACV hemorrágico previo                               | 4 (1,4)    | 1 (0,7)   | 3 (2,1)   | 0,62   |
| Anticonceptivos orales                               | 35 (13)    | 27 (20,4) | 8 (5,8)   | <0,001 |
| Drogas ilícitas                                      | 9 (3,3)    | 7 (5,3)   | 2 (1,4)   | 0,09   |
| Fármacos asociados a ACV                             | 16 (5,9)   | 9 (6,8)   | 7 (5,1)   | 0,61   |
| Antimigrañosos                                       | 6 (2,2)    | 4 (3,3)   | 2 (1,4)   | 0,43   |
| Drogas vasoconstrictoras<br>simpaticomiméticas       | 6 (2,2)    | 3 (2,2)   | 3 (2,1)   | 1      |
| Anorexígenos   | 1 (0,3)    | 1 (0,7)   | 0 ()      | 0,48   |
| Historia de migraña                                  | 39 (14,4)  | 24 (18,1) | 15 (10,9) | 0,11   |
| Migraña con aura                                     | 31 (11,5)  | 19 (14,3) | 12 (8,7)  | 0,18   |
| Trastornos cardiológicos<br>con potencial embolígeno | 27 (10)    | 12 (9)    | 15 (10,9) | 0,68   |
| Fibrilación auricular                                | 4 (1,4)    | 1 (0,7)   | 3 (2,1)   | 0,62   |
| Miocardiopatía dilatada                              | 5 (1,8)    | 0         | 5 (3,6)   | 0,06   |
| Foramen oval permeable                               | 5 (1,8)    | 5 (3,7)   | 0         | 0,027  |
| ASIA   | 2 (0,7)    | 1 (0,7)   | 1 (0,7)   | 1      |
| Antecedentes familiares de<br>enf. cardíaca          | 54 (20)    | 28 (21,2) | 26 (18,9) | 0,65   |
| Antecedentes familiares de<br>enf. Renal             | 12 (4,4)   | 5 (3,7)   | 7 (5,1)   | 0,77   |
| Antecedentes familiares de                           | 36 (13,3)  | 17 (12,8) | 19 (13,8) | 0,85   |

| ACV isquémico               |            |           |           |        |
|-----------------------------|------------|-----------|-----------|--------|
| Enfermedad de Grandes Vasos | 33 (12,2)  | 10 (7,5)  | 23 (16,7) | 0,025  |
| Cardioembolia               | 20 (7,4)   | 10 (7,5)  | 10 (7,2)  | 1      |
| Oclusión de pequeños vasos  | 31 (11,5)  | 4 (3,03)  | 27 (19,7) | <0,001 |
| Causas No ateroscleróticas  | 73(27,1)   | 49 (37,1) | 24 (17,5) | <0,001 |
| Indeterminada               | 112 (41,6) | 59 (44,6) | 53 (38,6) | 0,32   |
| Dos o más etiologías        | 16 (5,9)   | 7 (5,3)   | 9 (6,5)   | 0,79   |
| Criptogénica                | 55 (20,4)  | 29 (21,9) | 26 (18,9) | 0,55   |
| Evaluación Incompleta       | 41 (15,2)  | 23 (17,4) | 18 (13,1) | 0,39   |

Referencias: todos los valores se encuentran expresados en su número total y entre paréntesis sus frecuencias. ACV: ataque cerebrovascular; ASIA: aneurisma del septum interauricular; AIT: ataque isquémico transitorio. Se utilizaron Test de T y Chi<sup>2</sup>, significancia estadística p < 0,05.

#### **2.4. c. Análisis de los pacientes con hemorragia cerebral**

De los 293 pacientes incluidos, 24 fueron hemorrágicos, de los cuales el 58,3 % fueron varones. Los síntomas de presentación más frecuentes fueron motores (87,5 %), sensitivos (33,3 %) y alteración de la conciencia (20,8 %). Los factores de riesgo más relevantes fueron: hipertensión arterial (66,7 %), sedentarismo (33,3 %) y tabaquismo (29,2 %). Si comparamos los factores de riesgo de las hemorragias con los pacientes que sufrieron isquemias, se halló mayor prevalencia de hipertensión arterial (p = 0,009) y consumo de alcohol (p = 0,002) en el primer grupo. La localización más habitual de los hematomas fue a nivel de la profundidad cerebral (58,3 %) (Tabla 2.3).

**Tabla 2.3: Hemorragias cerebrales (n = 24). Características clínicas, factores de riesgo y localización.**

| Características          |                             | n (%)                 |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Sexo:                    | masculino                   | 14 (58,3)             |
| Síntomas:                | motores                     | 21 (87,5)             |
|                          | sensitivos                  | 8 (33,3)              |
|                          | pares craneales             | 2 (8,3)               |
|                          | hemianopsia                 | 4 (16,7)              |
|                          | negligencia                 | 1 (4,2)               |
|                          | afasia                      | 3 (12,5)              |
|                          | ataxia                      | 2 (8,3)               |
|                          | disartria                   | 6 (25)                |
|                          | vértigo                     | 2 (8,3)               |
|                          | alteración de la conciencia | 5 (20,8)              |
|                          | Factores de riesgo:         | hipertensión arterial |
| diabetes                 |                             | 4 (16,7)              |
| tabaquismo               |                             | 7 (29,2)              |
| alcoholismo              |                             | 6 (25)                |
| sobrepeso / obesidad     |                             | 5 (20,8)              |
| sedentarismo             |                             | 8 (33,3)              |
| colesterol total elevado |                             | 6 (25)                |
| colesterol ldl elevado   |                             | 2 (8,3)               |
| hipertrigliceridemia     |                             | 3 (12,5)              |
| migraña                  |                             | 1 (4,2)               |
| Antecedentes: personales | isquemia cerebral           | 1 (4,2)               |
|                          | hemorragia cerebral         | 2 (8,3)               |
|                          | familiares                  |                       |

|                  |                            |           |
|------------------|----------------------------|-----------|
|                  | enfermedad cardíaca        | 6 (25)    |
|                  | enfermedad renal           | 0         |
|                  | enfermedad cerebrovascular | 2 (8,3)   |
| Fármacos/drogas: | anticonceptivos            | 1 (4,2)   |
|                  | drogas ilícitas            | 3 (12,5)  |
|                  | drogas vasoconstrictoras   | 1 (4,2)   |
| Localización:    | lobar                      | 7 (29,2)  |
|                  | cerebral profundo          | 14 (58,3) |
|                  | cerebelo                   | 2 (8,42)  |
|                  | tronco cerebral            | 0         |
|                  | volcado intraventricular   | 4 (16,7)  |

Referencia: todos los valores se expresan como frecuencia y entre paréntesis sus porcentajes.

## 2.5 DISCUSIÓN

Los tres factores de riesgo vascular más frecuentes en nuestra población tanto para los eventos isquémicos como los hemorrágicos han sido: la hipertensión arterial, el sedentarismo, y el tabaquismo.

Uno de los hallazgos más relevantes de nuestro estudio fue la presencia de al menos 1 factor de riesgo vascular en 74 % de los pacientes con enfermedad isquémica, incrementándose el número de los mismos con el aumento de la edad. Por consiguiente, asociar únicamente la presencia de estos factores de riesgo vascular modificables con la población añosa como habitualmente se hacía puede ser erróneo<sup>12,23,197</sup>. Otros factores vinculados frecuentemente con el ataque cerebral como la diabetes y el alcoholismo<sup>198</sup> se encontraron en escasa proporción en nuestra serie, salvo en los pacientes con hemorragia en los cuales el consumo de alcohol fue

significativamente superior con respecto a los pacientes que sufrieron eventos vasculares isquémicos <sup>199</sup>. Estudios poblacionales recientes, han identificado al tabaquismo como uno de los más importantes factores de riesgo. En nuestra población el mismo afectó a casi un tercio de nuestros pacientes, siendo el más frecuente entre los menores de 45 años <sup>35,200</sup>. En concordancia con nuestros hallazgos, el reciente estudio Europeo de enfermedad cerebrovascular en jóvenes conocido con el nombre de “15 Ciudades”, demostró una elevada frecuencia de hipertensión arterial, dislipemia y tabaquismo en esta población, mientras que para el caso de la diabetes su presentación fue escasa <sup>11</sup>.

Observamos leve predominancia de mujeres entre los pacientes más jóvenes, la que podría estar en relación con factores de riesgo específicos del sexo femenino a esta edad, como la utilización de anticonceptivos orales, embarazo, puerperio, o migraña. En consonancia, hallamos mayor frecuencia de migraña y utilización de tratamientos hormonales y / o drogas relacionadas con el ataque cerebral en la población más joven <sup>11,12,23,35</sup>. Barinagarrementeria y colaboradores en un estudio de 130 mujeres mexicanas menores de 41 años describieron que los principales factores de riesgo de infarto en este grupo fueron la migraña (15 %), tabaquismo (15 %) y el uso de anticonceptivos orales (12 %) <sup>201</sup>. Así mismo otros autores han reportado que el riesgo de ataque cerebrovascular en pacientes migrañosos con aura menores de 45 años es el doble de aquellos sin aura <sup>202,203</sup> y que el consumo de cigarrillo asociado a la utilización de anticonceptivos incrementa el riesgo de ataque cerebral <sup>12,35</sup>.

Existen muy pocos estudios realizados con pacientes jóvenes con ataque cerebrovascular en América Latina <sup>38,204-210</sup>. La mayoría de ellos se han concentrado en

el estudio sobre el rol de las trombofilias hereditarias como la causa del evento cerebrovascular <sup>208,210</sup>. Un ensayo de 106 pacientes brasileños, con edades comprendidas entre 15 y 40 años, encontró que la tasa de ictus cerebrovascular isquémico fue del 86 %, y en solamente en 16 % de ellos la causa fue indeterminada <sup>209</sup>. Así mismo una cohorte mexicana más grande que incluyó 300 pacientes evaluados prospectivamente, encontró que el ataque cerebrovascular en pacientes jóvenes representaba aproximadamente el 19 % de todos los infartos cerebrales ingresados al hospital y que una etiología definida solo pudo demostrarse en el 68 % de la población estudiada <sup>207</sup>. Sin embargo, los diferentes estudios epidemiológicos aún no han podido establecer si el ictus cerebral en el paciente joven en América Latina es más o menos frecuente que en otras áreas geográficas.

El consumo de fármacos y / o drogas, muchas de ellas de amplia disponibilidad en el mercado, deberían ser elementos a rescatar entre los antecedentes que el paciente refiere, ya que los mismos podrían ser la única causa identificable para el evento cerebrovascular <sup>211</sup>.

En nuestro estudio uno de cada 4 pacientes jóvenes con isquemias cerebrales, y especialmente los más jóvenes, presentaron etiologías vasculares no ateroscleróticas, entre las que se destacan las disecciones arteriales cervicocefálicas, las trombosis venosas cerebrales y la trombofilia <sup>29,35</sup>; patologías que requieren un elevado índice de sospecha diagnóstica y estudios específicos, por lo que en ellas es más frecuente el sub-diagnóstico y el error, como se discutirá más adelante en un apartado especial (capítulo 3).

La mayoría de los ensayos de enfermedad cerebrovascular en pacientes jóvenes utilizaron la clasificación etiológica de TOAST <sup>23,212-215</sup>. Nuestra serie, como en la mayoría de los estudios de ataque cerebral en esta población, tiene una alta proporción de enfermos ubicados dentro de causas indeterminadas, así como también dentro del grupo de pacientes considerados como “otras causas”. En algunas publicaciones los infartos migrañosos, los asociados a consumo de drogas ilícitas y aquellos que ocurren durante el embarazo o puerperio fueron incluidos en la sección que considera otras causas identificables <sup>213</sup>, mientras que en otros trabajos estos infartos son considerados como de causa indeterminada. Por lo tanto, las variaciones entre los distintos reportes en las proporciones de pacientes en los diferentes subgrupos etiológicos son debidas a dos aspectos fundamentales: a los criterios operacionales utilizados en cada estudio, y a la profundidad de los exámenes complementarios realizados <sup>35</sup>. Así mismo se observa mayor frecuencia de causas indeterminadas en los pacientes más jóvenes, proporción que tiende a disminuir en los más añosos. Esto podría ser consecuencia, de la existencia de causas menos reconocidas <sup>46</sup> o de difícil diagnóstico (como por ejemplo las metabólicas o genéticas) en los más jóvenes; o bien a la posibilidad que la mayor representación de factores de riesgo vascular en los más añosos, hacen posible vincular la presencia de dichos factores con determinados mecanismos fisiopatológicos del ataque cerebrovascular <sup>12</sup>. Nuestro hallazgo de la alta presencia de factores de riesgo vascular clásicos en la población joven implica un verdadero desafío y simultáneamente una oportunidad para la implementación de políticas de salud pública destinadas a la prevención, modificación y control de los mismos.

## **2.6. CONCLUSIÓN**

Nuestro estudio constituye el primer análisis nacional, multicéntrico y prospectivo de ataque cerebral en pacientes jóvenes en Argentina, y los resultados obtenidos poseen múltiples implicancias para la práctica clínica diaria y en el desarrollo de políticas de salud pública para el manejo adecuado de esta patología. Al mismo tiempo demuestra que los factores de riesgo vascular son muy frecuentes en adultos jóvenes y obliga a considerar en este grupo estrategias de prevención primaria y secundaria similar a la de los adultos mayores.

## CAPÍTULO 3:

### ATAQUE CEREBROVASCULAR ISQUEMICO AGUDO

#### 3.1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de este capítulo evaluaremos tres aspectos relacionados con el tratamiento trombolítico en agudo: su utilización en nuestro país en la población joven, los errores diagnósticos que suceden en la sala de emergencia en el ictus y en tercer lugar la evolución de la presión arterial en las primeras horas del ataque cerebrovascular isquémico en el joven, un factor muy vinculado con las complicaciones hemorrágicas de esta práctica.

Veremos en primer lugar lo atinente al uso de esta terapia de reperfusión en pacientes jóvenes en nuestro país, analizaremos su disponibilidad, utilización y posibles complicaciones relacionadas con la misma en nuestro medio; también algunas de sus limitaciones para su adecuada implementación como son las dificultades diagnósticas del ataque cerebral en la urgencia y por último las implicancias de la elevación de la tensión arterial durante dicho periodo.

Vale la pena recordar, que como expusimos con anterioridad, hasta el momento no existen guías específicas de manejo para este grupo particular de pacientes (jóvenes), ya sea tanto en los aspectos de prevención primaria y/o secundaria, como en los tratamientos agudos de reperfusión cerebral, lo que constituye un verdadero desafío diagnóstico y terapéutico<sup>29</sup>. En los últimos años, numerosos estudios han demostrado un franco beneficio del uso de trombolíticos por vía sistémica y de los tratamientos por vía endovascular para el manejo del ataque cerebral isquémico en agudo, estas

terapéuticas han logrado disminuir de forma significativa el grado de secuela en estos enfermos <sup>30,216,217</sup>. El uso del activador tisular recombinante del plasminógeno (r-TPA), es la primera opción aprobada para el tratamiento del infarto cerebral agudo. Su utilización en la población general alcanza aproximadamente el 5 % (de acuerdo a los diferentes países o regiones), aunque estos porcentajes están en aumento en la medida que los criterios de inclusión y exclusión para su aplicación se han ido haciendo menos estrictos y la ventana terapéutica original de tres horas para su implementación, se ha extendido. La utilidad de la administración endovenosa del r-TPA en la ventana terapéutica de menos de 4,5 horas luego del comienzo del evento vascular cerebral, ha demostrado mejoría de los síntomas neurológicos <sup>160,163,218</sup>.

Sin embargo existe escasa información sobre la seguridad y eficacia de este tratamiento en los pacientes jóvenes; más aún sobre su uso y disponibilidad en nuestro país. <sup>219–224</sup>

Así mismo, el conocimiento disponible sobre la respuesta de este tratamiento de reperfusión de acuerdo al subtipo de evento vascular en los adultos jóvenes es limitado. Los trabajos pivotaes originales que demostraron el beneficio del tratamiento trombolítico consideraron poblaciones más añosas para su estudio, donde las causas más frecuentes son la enfermedad aterosclerótica, la cardioembolia y la enfermedad de pequeños vasos. Pero el espectro etiológico del ataque cerebrovascular en los jóvenes es claramente diferente en relación a los adultos mayores de 55 años <sup>35</sup>. La causa más frecuente es la disección arterial cervicocefálica, y como describíramos con anterioridad en casi un tercio de los pacientes evaluados con

ataques cerebrales no puede identificarse una etiología determinante a pesar de su evaluación completa, siendo considerados como de causa indeterminada <sup>225</sup>.

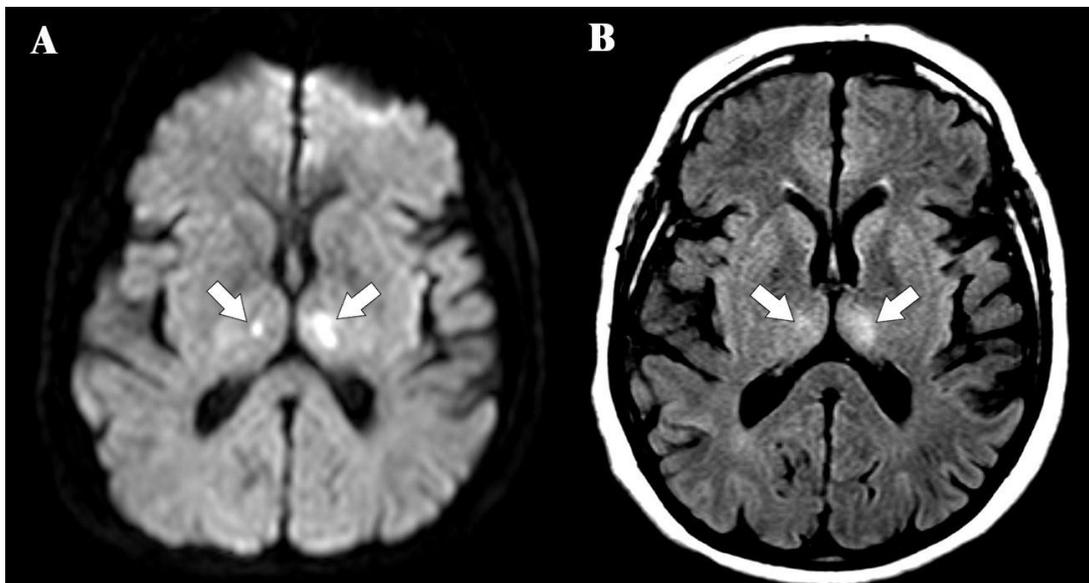
Entre otros aspectos del complejo manejo de estos pacientes debemos conocer algunos limitantes o barreras para la aplicación de las terapias de revascularización en agudo, como es la necesidad del cumplimiento de estrictos criterios de inclusión y exclusión (encontrándose a la hipertensión arterial aguda como uno de los más frecuentes) y las dificultades diagnósticas del infarto cerebral en la urgencia.

Como se expresó anteriormente, las terapias de reperfusión en el tratamiento agudo del infarto cerebral han demostrado claramente ser beneficiosas, pero su aplicación también puede producir complicaciones muchas de ellas severas. Esta situación hace que el diagnóstico preciso sea mandatorio, el mismo se fundamenta principalmente en el cuadro clínico del paciente y se basa en una detallada historia clínica y el examen físico. La evaluación clínica es crucial especialmente en el escenario del ataque cerebral hiperagudo donde en numerosas ocasiones los estudios por imágenes ya sea la tomografía cerebral y/o la resonancia magnética cerebral pueden resultar normales o presentar solo cambios sutiles. Debemos considerar, que cuando los pacientes consultan por la presentación aguda de síntomas neurológicos focales, el médico debe distinguir entre un ataque cerebral y otras causas que pueden simularlo. Como comentáramos, el diagnóstico rápido y preciso es crucial para la implementación de cualquier terapia tiempo dependiente sin embargo numerosos escenarios pueden complicar esa situación y dificultar el diagnóstico correcto. Entre algunas de estas circunstancias particulares que hacen más dificultoso el diagnóstico inicial podemos mencionar a aquellos pacientes con infartos pequeños, o los pacientes más jóvenes,

también aquellos que presentan eventos que comprometen el territorio vascular posterior o bien los déficits que no tienen compromiso motor o del lenguaje, situaciones que pueden conducir al médico al error diagnóstico y por consiguiente a la pérdida de la oportunidad para reperfundir el vaso ocluido<sup>226-229</sup>.

Los pacientes con ataque cerebral además, pueden presentarse con síntomas atípicos por múltiples razones. Para comenzar, se puede señalar que desde los primeros minutos hasta las primeras horas del evento vascular no siempre se encuentra disponible toda la información para que el médico interviniente pueda hacer el diagnóstico. Así mismo, los síntomas de los pacientes en numerosas ocasiones suelen evolucionar a lo largo del tiempo modificando la presentación clínica inicial y finalmente debemos tener en cuenta, que existe importante variabilidad individual anatómica en cuanto a los territorios vasculares que pueden resultar en manifestaciones inusuales de los síntomas (como por ejemplo el infarto en la arteria de Percheron<sup>230</sup>(Figura 3.1)

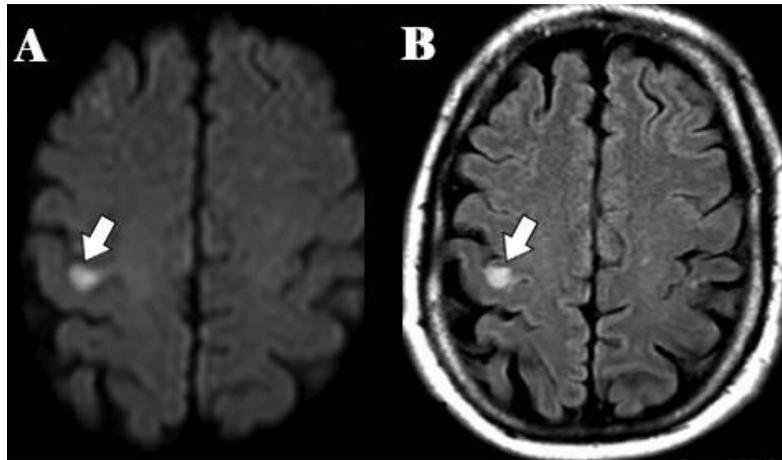
**Figura 3.1: Infarto bitalámico “Percheron” (flechas). RMN secuencias Difusión (A) y FLAIR (B).**



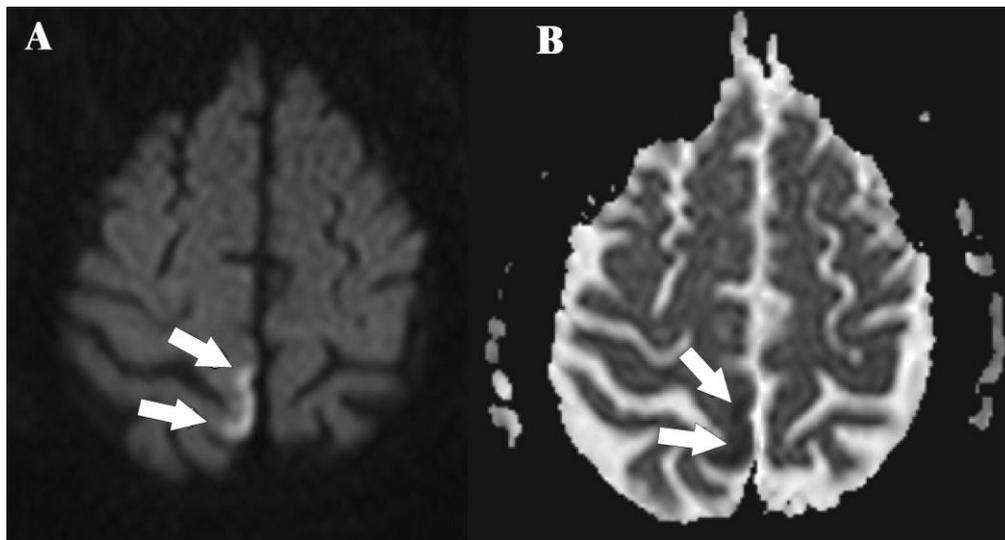
De igual forma, existen diferentes expresiones iniciales del ataque cerebral, ya sea por los síntomas o situaciones de presentación, en donde el infarto cerebral no siempre es adecuadamente reconocido como tal en la urgencia, fundamentalmente como consecuencia de sus características atípicas; a estos síntomas o situaciones inusuales se los pueden resumir en 6 grandes grupos:

1. **Síntomas no localizadores** (síntomas psiquiátricos, cuadros confusionales, trastornos de la conciencia);
2. **Movimientos anormales** (“Limb-shaking” asociado a ataque isquémico transitorio, convulsiones, síndrome de la mano ajena, espasmos hemifaciales aislados, desaparición de un temblor esencial previo, hemicorea);
3. **Síntomas del sistema nervioso periférico** (parálisis del tercer y séptimo par craneal, monoparesia aguda, síndrome cortical de la mano <sup>231</sup> (Figura 3.2), síndrome cortical del pie, síntomas sensitivos aislados);
4. **Síntomas atípicos** (disartria aislada, síntomas visuales aislados, síndrome de Anton, dolor <sup>232</sup> (Figura 3.3);
5. **Cefalea aislada** (disección carotídea, trombosis venosa cerebral, infarto cerebeloso);
6. **Estudio de Tomografía Axial Computada y/o Resonancia Magnética de Cerebro de cerebro negativos** para infarto cerebral agudo <sup>233</sup>.

**Figura 3.2: Monoparesia aislada secundaria a infarto cerebral agudo (flecha).** Paciente varón de 57 años con antecedentes de diabetes y sobrepeso que presentó déficit motor y sensitivo braquial izquierdo de inicio súbito. RMN secuencias Difusión (A) y FLAIR (B).



**Figura 3.3: Dolor agudo en miembro inferior izquierdo como manifestación inicial de infarto parietal agudo.** RMN secuencias Difusión (A) y ADC (B).



A estas dificultades en relación a la forma de presentación en la urgencia del ataque cerebral, se le debe sumar otra complicación diagnóstica más, y que la constituyen las numerosas y diversas situaciones clínicas que pueden ser confundidas en el momento inicial con un ataque cerebral y no son tales. A estos diagnósticos diferenciales que

debemos considerar en la emergencia se los reconoce habitualmente con el nombre de “simuladores”.

Algunos de dichos diagnósticos diferenciales a considerar son:

- convulsiones
  
- trastornos metabólicos
  
- hematoma subdural
  
- tumores
  
- lesiones desmielinizantes
  
- infecciones
  
- intoxicaciones
  
- cefalea
  
- trastornos psicógenos

Como hicieramos referencia en relación a las barreras para la administración de trombolíticos en la urgencia además de las dificultades diagnósticas, otra dificultad destacada la constituye la crisis hipertensiva que se puede observar en el evento cerebrovascular agudo. Es una situación muy habitual que los pacientes cursando un ataque cerebral agudo presenten cifras elevadas de tensión arterial al ingreso y persistan así durante las primeras horas del evento. En relación a esta situación debemos remarcar que la misma constituye una contraindicación relativa (si se la logra controlar) o bien puede ser un criterio definitivo de exclusión si no se logran los valores

de tensión arterial recomendados para la administración del fibrinolítico. Así mismo, se ha demostrado que la hipertensión arterial aguda en el momento del ataque cerebral tiene un gran impacto en la evolución de los pacientes, ya que su presencia aumenta el riesgo de complicaciones en la implementación de estas terapéuticas incrementando el riesgo de transformación hemorrágica del proceso isquémico <sup>30,234</sup>. A pesar de su relevancia en la práctica clínica diaria, la información disponible sobre el manejo adecuado de la elevación de la presión arterial en el evento cerebrovascular agudo, sigue siendo controvertida por la ausencia de estudios controlados y los fenómenos relacionados con la evolución natural de la tensión arterial durante las primeras horas de un infarto cerebral continúan ignorados. La “crisis hipertensiva” inmediatamente después de un ictus cerebrovascular agudo ha sido descrita como una “reacción fisiopatológica” muy frecuente, pudiendo afectar hasta el 80 % de los pacientes. Luego de los primeros días, la tensión arterial declina en muchos casos sin intervención médica; estas fluctuaciones en la tensión arterial durante el periodo agudo pueden afectar la perfusión cerebral en el área de la penumbra impactando en forma variable en el pronóstico funcional de estos pacientes críticos <sup>234-236</sup>.

Diferentes mecanismos fisiopatológicos se han relacionado con la respuesta de la tensión arterial durante las primeras horas de accidente cerebrovascular agudo, los más citados son:

- la edad,
- la presencia de antecedentes de hipertensión arterial,
- el aumento de la presión intracraneal,

- fenómenos de disfunción autonómica momentánea y,
- activación del eje neuroendócrino <sup>234-243</sup>.

El manejo de la tensión arterial en este contexto clínico, sigue siendo problemático <sup>234-243</sup>. Como comentáramos anteriormente, la presencia de hipertensión arterial al ingreso se ha asociado con un aumento de las complicaciones, ya sea en el riesgo de recurrencia de un nuevo ataque cerebrovascular, y fundamentalmente con un mayor riesgo de hemorragia después de los tratamientos de reperfusión cerebral (trombolisis sistémica). Sin embargo, a pesar de ello, no hay evidencia convincente que la disminución de la tensión arterial en el periodo agudo sea beneficiosa para estos pacientes, sobre todo en aquellos que no son candidatos a trombolisis. Por lo tanto, comprender los factores y mecanismos relacionados con la variabilidad de la tensión arterial durante las primeras horas de un ataque cerebral podría proporcionar las herramientas necesarias para el manejo más adecuado de esta condición en la práctica clínica <sup>235-237,244-249</sup>.

Así mismo, se puede inferir que el estudio de los pacientes jóvenes con ataque cerebral podría brindar algunas de las muchas respuestas faltantes para comprender el curso natural de la tensión arterial durante las primeras horas del evento vascular agudo <sup>234</sup>. Esta población joven, posee menos factores de riesgo vascular y menores afecciones médicas capaces de alterar la función del sistema nervioso autónomo y por lo tanto, modificar la tensión arterial en el periodo agudo <sup>234,248</sup>. Hasta donde tenemos conocimiento, no hay estudios previos que evalúen los cambios tempranos de la tensión arterial en esta población. En este contexto, el último de los objetivos de

nuestro estudio será investigar la evolución natural de la tensión arterial en pacientes jóvenes durante las primeras 48 horas de un infarto cerebral agudo.

### **3.2. UTILIZACION DE FIBRINÓLISIS ENDOVENOSA EN UNA MUESTRA DE PACIENTES JOVENES CON INFARTO CEREBRAL AGUDO**

#### **3.2.1. OBJETIVOS**

##### **General**

- Determinar la frecuencia de utilización del tratamiento trombolítico en una población joven de Argentina.

##### **Específicos**

- Describir las complicaciones de la trombolisis en esa población.
- Describir las limitaciones en la instrumentación de la terapia de reperfusión endovenosa con r-TPA en los pacientes adultos jóvenes de nuestro país.

#### **3.2.2. MATERIAL Y MÉTODOS**

##### **3.2.2. a. Diseño del estudio y selección de pacientes**

Se realizó un sub - análisis descriptivo de los pacientes tratados con trombolíticos endovenosos, en ventana terapéutica menor a 4,5 horas de comenzado los síntomas, enrolados en el estudio AISYF. Para ello se contó con los pacientes ingresados en el Hospital Británico de Buenos Aires y el Hospital Posadas. De los 242 pacientes enrolados hasta ese momento en el estudio (periodo desde enero de 2011 a octubre de 2014), se analizaron retrospectivamente 94 pacientes pertenecientes a ambos

centros que contaban con la información completa para este análisis, y que habían tenido diagnóstico confirmado de infarto cerebral.

### **3.2.2. b. Variables analizadas**

Se investigaron, las características clínicas, puntaje de severidad del evento cerebrovascular al ingreso y al egreso hospitalario medido de acuerdo a la escala de NIHSS, tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta la realización de la trombolisis, complicaciones (mortalidad, presencia de hemorragia intracerebral) y evolución a los 3 meses según la escala de Rankin Modificada.

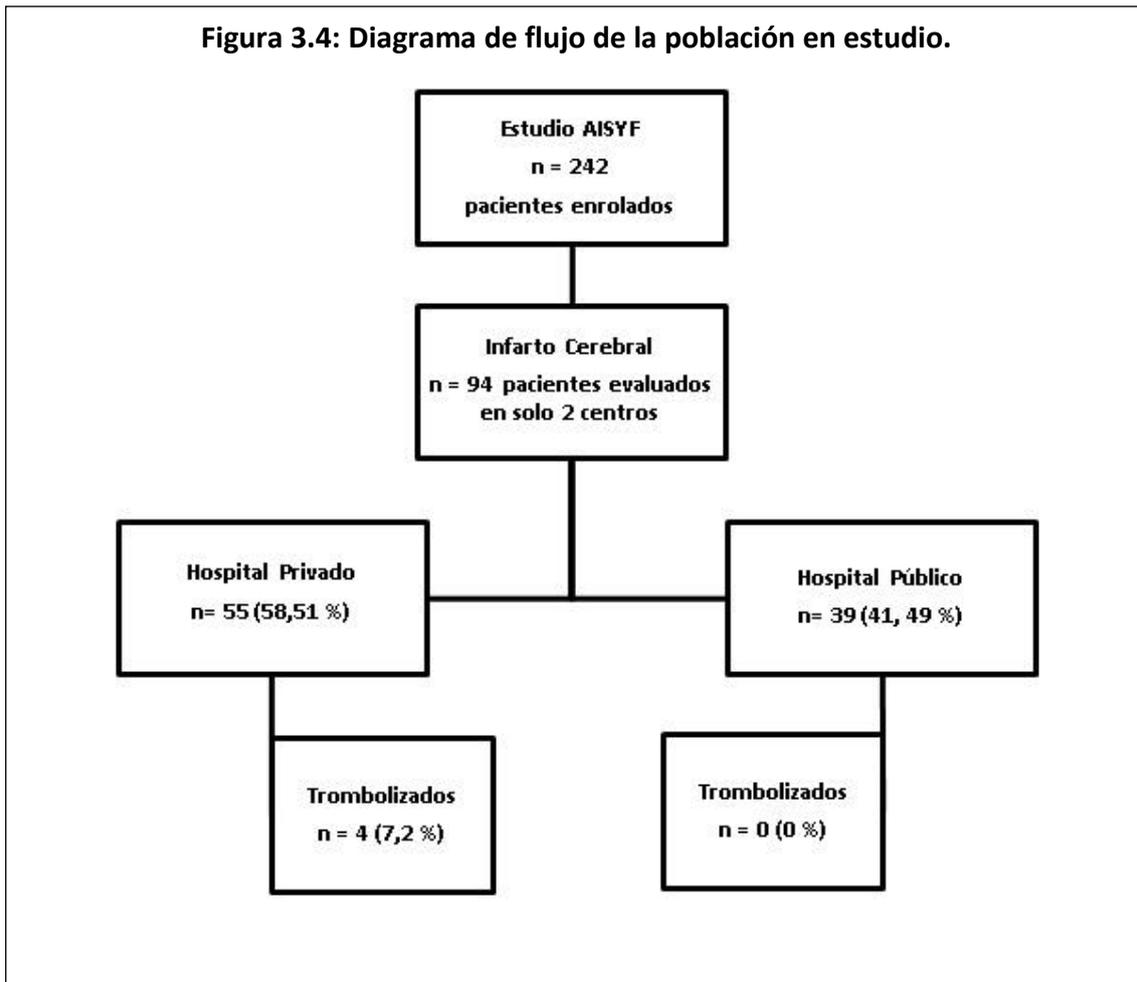
### **3.2.2. c. Análisis Estadístico**

Todos los datos se presentaron como frecuencia y porcentaje para las variables categóricas o como media y error estándar de la media para las variables numéricas.

### **3.2.3. RESULTADOS**

De un total de 94 pacientes evaluados, 4 (4,2 %) recibieron tratamiento trombolítico por vía endovenosa. Si se considera en forma independiente a la población estudiada de acuerdo al centro de atención (es decir si el mismo es de carácter público o bien privado) el porcentaje de trombolisis se modifica de manera manifiesta alcanzando un 7,2 % en el centro privado, versus un 0 % en el hospital público (Figura 3.4)

**Figura 3.4: Diagrama de flujo de la población en estudio.**

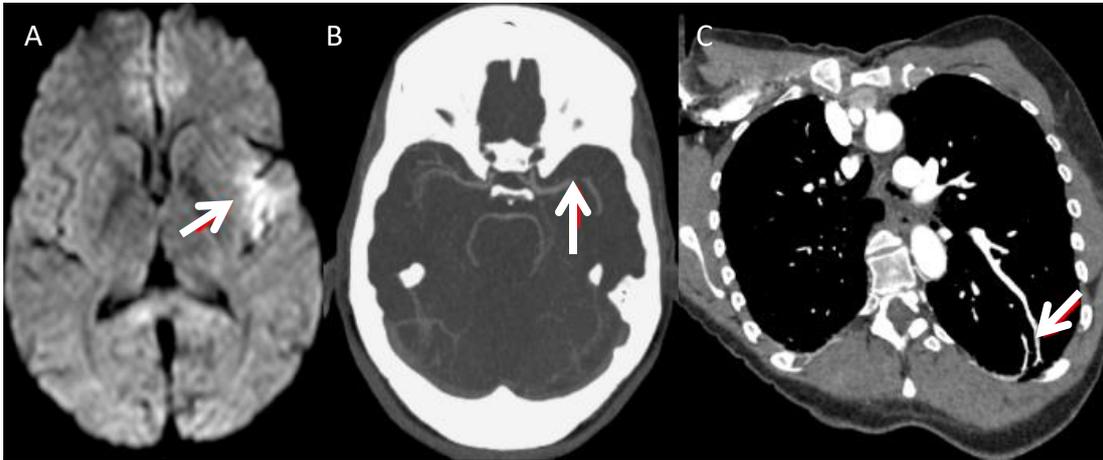


Dos de los 4 pacientes tratados fueron varones, la edad media fue de 48,5 años (rango: 44 – 52), el promedio de NIHSS al ingreso fue de 9,5 puntos (rango: 6- 16). En cuanto a las etiologías:

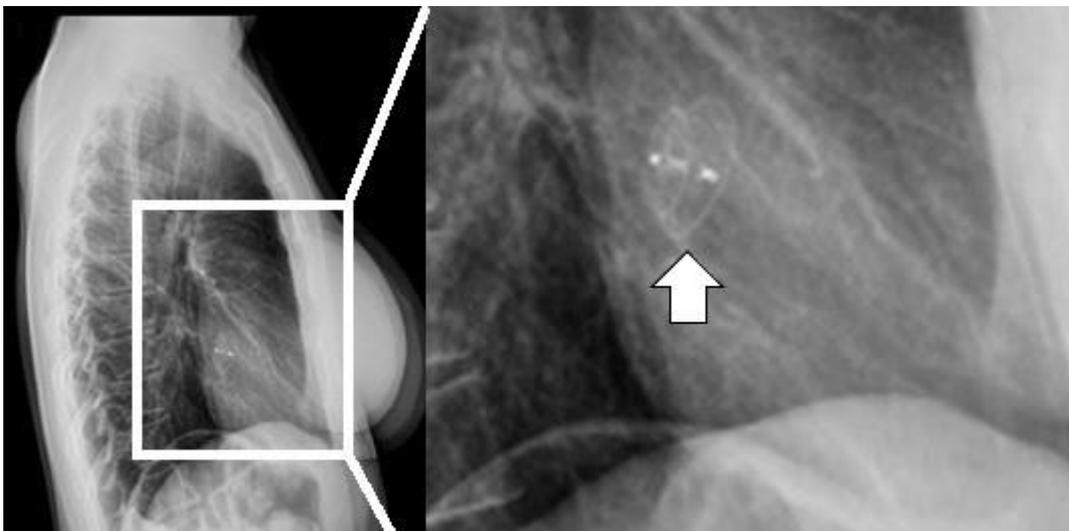
- Paciente 1: varón, presentó una disección de la arteria cerebelosa postero - inferior que a pesar del tratamiento trombolítico no desarrolló complicaciones relacionables con el r-TPA, tales como: incremento del hematoma intramural de la pared arterial, extensión de la disección, nueva embolia o hemorragia subaracnoidea,
- Paciente 2: mujer, sufrió una embolia de tipo paradójal secundaria a un foramen oval permeable, presentando en forma simultánea embolia cerebral y pulmonar (Figura

3.5); posteriormente en forma diferida se realizó el cierre de la comunicación cardíaca por vía endovascular, (Figura 3.6)

**Figura 3.5: Paciente número 2 que sufrió una embolia cerebral y pulmonar simultánea.** RMN de cerebro secuencia Difusión (A), Angio TAC de cerebro (B) y TAC Pulmonar (C). Se observa la presencia de un infarto en territorio de arteria cerebral media izquierda y embolia simultanea pulmonar (flechas).



**Figura 3.6: Radiografía de torax perfil de la paciente 2, y corte ampliado de la misma.** Se observa el dispositivo “Amplatzer” (flecha) de cierre del foramen oval permeable, realizado por vía endovascular.



- Paciente 3: mujer, cuya etiología del evento vascular fue de carácter indeterminado (criptogénico),

- Paciente 4: varón, sufrió un ataque cerebral secundario a cardioembolia, tenía como antecedente reciente un infarto agudo de miocardio, que había sido tratado con colocación de stent coronario.

De los pacientes no tratados (n=90) las causas fueron: no disponibilidad de la droga en 39 (43 %) pacientes; fuera de ventana terapéutica en 50 (56 %) casos y contraindicación médica para recibir el r-TPA en un solo paciente (1 %). Esta última causa fue mejoría de los síntomas, debe tenerse en cuenta que este criterio fue modificado con posterioridad a la realización de este estudio, y en las guías actuales de manejo agudo del accidente cerebrovascular ya no sería considerado un criterio de exclusión. Un análisis más detallado de cada uno de los casos se describe en la Tabla 3.1:

**Tabla 3.1. Descripción de cada caso.** Tiempo a la administración de la fibrinólisis, complicaciones y evolución a los 3 meses.

| Edad / Sexo | NIHSS al ingreso | Tiempo: inicio - aguja (en minutos) | NIHSS al egreso | Complicaciones      | Rankin a los 90 días |
|-------------|------------------|-------------------------------------|-----------------|---------------------|----------------------|
| 44 / V      | 7                | 120                                 | 1               | Hemorragia gingival | 0                    |
| 46 / M      | 6                | 160                                 | 1               | Sin complicaciones  | 0                    |
| 52 / M      | 16               | 90                                  | 3               | Sin complicaciones  | 1                    |
| 52 / V      | 9                | 90                                  | 5               | Angioedema lingual  | 1                    |

En relación a las complicaciones, relacionadas al r-TPA se observaron:

- 1 paciente presentó una hemorragia gingival autolimitada y,
- 1 paciente que desarrolló angioedema lingual inmediatamente antes de finalizar la infusión del r-TPA, requiriendo intubación por vía nasotraqueal de urgencia con restitución completa del cuadro en las 24 horas subsiguientes. Al momento del tratamiento se encontraba en tratamiento con doble antiagregación (combinación de aspirina y clopidogrel) por la colocación del stent cardíaco previo, y enalapril por su antecedente reciente de infarto agudo de miocardio.

Ninguno de los 4 pacientes que fueron tratados presentaron hemorragias intracraneales sintomáticas ni hubo mortalidad en esta serie.

En relación a la evolución, el promedio del puntaje de Rankin modificado a los 3 meses fue de 1 punto. Uno solo de los pacientes repitió 1 evento cerebrovascular de causa cardioembólica.

### **3.3. ERRORES DIAGNÓSTICOS EN LA URGENCIA**

#### **3.3.1. OBJETIVOS**

##### **General**

- Identificar las causas más frecuentes y prevenibles de error diagnóstico en los pacientes jóvenes con infarto cerebral.

##### **Específico**

- Comparar características clínicas entre pacientes con y sin error diagnóstico de infarto cerebral al ingreso.

### **3.3.2 MATERIAL Y MÉTODOS:**

#### **3.3.2. a. Diseño del estudio y selección de pacientes:**

Realizamos un estudio observacional, analítico, de corte transversal para el evaluar los errores diagnósticos en los pacientes jóvenes pertenecientes al estudio AISYF ingresados en el Hospital Británico de Buenos Aires.

Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes jóvenes ingresados al hospital con diagnóstico final de infarto cerebral confirmado por Tomografía Axial Computada y/o Resonancia Nuclear Magnética. Aquellos pacientes con ataque cerebral vascular hemorrágico o bien isquémico transitorio fueron excluidos del análisis.

Se consideró como error diagnóstico cuando el infarto cerebral no fuera identificado como tal ya sea como diagnóstico primario o bien considerado como diagnóstico diferencial en la evaluación inicial del paciente en el momento de su admisión al servicio de emergencia del hospital.

#### **3.3.2. b. Variables Analizadas:**

Evaluamos las características clínicas y demográficas de todos los pacientes incluyendo: presencia de factores de riesgo vascular, síntomas neurológicos al ingreso, los diagnósticos iniciales realizados en el departamento de emergencia, el territorio arterial involucrado en el infarto cerebral, la etiología del evento vascular de acuerdo a la clasificación de TOAST, la severidad del infarto de acuerdo a la escala de NIHSS; y la

discapacidad por las escalas de Rankin Modificada y por el Índice de Barthel para las actividades de la vida diaria.

Adicionalmente, realizamos una comparación de estas características entre los pacientes con error diagnóstico de infarto cerebral al ingreso, y aquellos que no lo presentaron.

### **3.3.2. c. Análisis Estadístico**

Todos los datos se presentaron como porcentaje para las variables categóricas o como media y error estándar de la media para las variables numéricas. La prueba no paramétrica de Mann-Whitney se utilizó para evaluar diferencias de medias entre sujetos con y sin error diagnóstico, mientras que para las variables categóricas se analizaron diferencias de proporciones entre sujetos con y sin error diagnóstico mediante el test de Fisher. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de dos colas de  $p < 0,05$ .

### **3.3.3. RESULTADOS**

Del total de 102 pacientes ingresados al hospital, 23 fueron excluidos del análisis por presentar una hemorragia cerebral o bien por haber sufrido un ataque isquémico transitorio.

Se incluyeron entonces 78 pacientes, de los cuales en 23 (15 mujeres, edad media: 43 años, rango: 26 – 55 años) se detectó error diagnóstico cuando fueron evaluados por primera vez en el servicio de guardia. En este grupo los síntomas neurológicos iniciales más frecuentes fueron: la cefalea y cervicalgia, seguidos por las náuseas, los vómitos y mareos (Tabla 3.2). La cefalea y el vértigo periférico fueron los diagnósticos erróneos

más frecuentes (15/23) (Tabla 3.2.). Los signos y síntomas inicialmente no reconocidos en la consulta en la emergencia y que fueron identificados posteriormente en la evaluación neurológica fueron: síndrome de Horner (9), debilidad focal leve (mono paresia o hemiparesia) (7), ataxia (5), nistagmus (3) y hemianopsia (2) (Tabla 3.2).

**Tabla 3.2: Características clínicas y demográficas de los pacientes con errores diagnósticos.**

| Nº paciente | Edad/Sexo | Síntomas iniciales                 | Diagnóstico al ingreso en la sala de emergencia | Hallazgos neurológicos | Diagnóstico final y territorio involucrado              |
|-------------|-----------|------------------------------------|---|------------------------|---|
| 1           | 50/F      | Defecto campo visual               | Retinitis                                       | Hemianopsia            | Trombosis de arteria cerebral posterior izquierda       |
| 2           | 27/F      | Cefaleas                           | Cefalea tensional                               | Hemiparesia            | Disección de arteria carótida izquierda                 |
| 3           | 26/F      | Cefaleas                           | Cefalea tensional                               | Hemiparesia            | Disección de arteria carótida derecha                   |
| 4           | 46/M      | Mareos, inestabilidad en la marcha | Vértigo periférico                              | Ataxia, Horner         | Disección arteria vertebral derecha                     |
| 5           | 45/M      | Dolor cervical                     | Cefalea tensional                               | Ataxia, Horner         | Disección arteria vertebral derecha                     |
| 6           | 52/M      | Cefalea                            | Tumor cerebral                                  | Horner                 | Trombosis de arteria cerebral posterior izquierda       |
| 7           | 36/F      | Cefalea                            | Migraña   | Hemianopsia            | Disección arteria cerebral posterior derecha            |
| 8           | 39/F      | Cefalea                            | Cefalea tensional                               | Ninguno                | Disección arteria cerebelosa postero inferior izquierda |

|    |      |   |                              |                                      |  |
|----|------|---|------------------------------|--------------------------------------|--|
| 9  | 44/M | Mareos, vómitos                           | Vértigo periférico           | Nistagmus, ataxia                    | Disección arteria vertebral izquierda      |
| 10 | 41/F | Disartria                                 | Psicogénico                  | Disartria                            | Infarto de pequeños vasos                  |
| 11 | 44/M | Cefalea, hipoestesia                      | Migraña                      | Ninguno                              | Disección arteria carótida izquierda       |
| 12 | 42/F | Dolor cervical                            | Cefalea Tensional            | Horner                               | Disección arteria vertebral derecha        |
| 13 | 52/F | Debilidad , confusión                     | Brote de esclerosis múltiple | Hemiparesia, hipoestesia, disartria  | Trombosis arteria cerebral media derecha   |
| 14 | 36/M | Vómitos                                   | Intoxicación alimentaria     | Ataxia, Horner                       | Disección arteria vertebral izquierda      |
| 15 | 36/F | Cefaleas                                  | Cefalea Tensional            | Horner                               | Disección arteria vertebral izquierda      |
| 16 | 49/F | Mareos, náusea inestabilidad de la marcha | Vértigo periférico           | Ataxia, nistagmus                    | Disección arteria vertebral izquierda      |
| 17 | 55/F | Amaurosis fugax                           | Retinitis                    | Ninguna                              | Estenosis de arteria carótida izquierda    |
| 18 | 50/F | Cefaleas, parestesias                     | Migraña                      | Monoparesia, Horner                  | Disección arteria carótida derecha         |
| 19 | 55/F | Confusión                                 | Epilepsia                    | Afasia de Wernicke                   | Infarto de pequeños vasos                  |
| 20 | 54/M | Mareo, náusea, caída                      | Vértigo periférico           | Nistagmus, Horner                    | Disección arteria vertebral derecha        |
| 21 | 39/F | Cefalea                                   | Cefalea tensional            | Hemiparesia, hipoestesia             | Infarto de pequeños vasos                  |
| 22 | 38/F | Cefalea, confusión                        | Psicogénico                  | Bradipsiquia, monoparesia, disartria | Trombosis arteria cerebral media izquierda |
| 23 | 41/M | Cefalea                                   | Cefalea Tensional            | Horner, hemiparesia                  | Disección arteria carótida derecha         |

Aquellos pacientes en los cuales no existió error diagnóstico frecuentemente presentaban una combinación de signos neurológicos con gran poder predictivo para ataque cerebral tales como: la hemiparesia (37), disartria o afasia (10), hipoestesia (12) y hemianopsia (9) (Tabla 3.3).

**Tabla 3.3. Comparación entre las características clínicas de los pacientes con y sin error diagnóstico.**

|                                    | Sin error (n=55)     | Con error (n=23)     | P     |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| Femenino n (%)                     | 22 (40%)             | 15 (65%)             | 0,05  |
| Edad                               | 43 (SEM $\pm$ 1,142) | 43 (SEM $\pm$ 1,735) | 0,864 |
| <b>Factores de riesgo vascular</b> |                      |                      |       |
| Hipertensión arterial n (%)        | 22 (40%)             | 4 (17,3%)            | 0,068 |
| Diabetes n (%)                     | 6 (10,9%)            | 1 (4,3%)             | 0,667 |
| Dislipemia n (%)                   | 13 (23,6%)           | 4 (17,3%)            | 0,765 |
| Tabaquismo n (%)                   | 15 (27,2%)           | 6 (26%)              | 1     |
| Sedentarismo n (%)                 | 20 (36,3%)           | 5 (21,7%)            | 0,289 |
| Obesidad n (%)                     | 9 (16,3%)            | 4 (17,3%)            | 1     |
| Alcohol n (%)                      | 1 (1,8%)             | 0                    | 1     |
| Migraña n (%)                      | 6 (10,9%)            | 1 (4,3%)             | 0,667 |
| Anticonceptivos n (%)              | 1 (1,8%)             | 1 (4,3%)             | 0,505 |
| ACI/AIT previo n (%)               | 7 (12,7%)            | 0                    | 0,098 |
| Infarto de miocardio n (%)         | 3 (5,4%)             | 1 (4,3%)             | 1     |
| 1 o más FRV n (%)                  | 37 (67,2%)           | 16 (69,5%)           | 0,457 |
| <b>Signos Neurológicos</b>         |                      |                      |       |

|  |            |            |         |
|--|------------|------------|---------|
| Hemiparesia n (%)                      | 37 (67%)   | 5 (21,7%)  | < 0,001 |
| Monoparesia n (%)                      | 3 (5,4%)   | 2 (8,6%)   | 0,628   |
| Hemianopsia n (%)                      | 9 (16,3%)  | 3 (13%)    | 1       |
| Parálisis de la mirada n (%)           | 3 (5,4%)   | 0          | 0,551   |
| Afasia n (%)                           | 4 (7,2%)   | 1 (4,3%)   | 1       |
| Disartria n (%)                        | 8 (14,5%)  | 3 (13%)    | 1       |
| Ataxia n (%)                           | 3 (5,4%)   | 5 (21,7%)  | 0,045   |
| Horner n (%)                           | 2 (3,6%)   | 9 (39,1%)  | < 0,001 |
| Compromiso de IX, X, XI, XII par n (%) | 5 (9%)     | 0          | 0,314   |
| Alteración sensitiva n (%)             | 12 (21,8%) | 2 (8,6%)   | 0,211   |
| Cambios mentales n (%)                 | 4 (7,2%)   | 1 (4,3%)   | 1       |
| <b>Circuito Arterial</b>               |            |            |         |
| Posterior n (%)                        | 6 (10,9%)  | 12 (52,1%) | < 0,001 |
| Anterior n (%)                         | 49 (89%)   | 11 (47,8%) | < 0,001 |
| <b>Etiología</b>                       |            |            |         |
| Diseccción n (%)                       | 8 (14,5%)  | 15 (65,2%) | < 0,001 |
| Trombosis venosa cerebral n (%)        | 0          | 1 (4,3%)   | 0,295   |
| Vasculitis n (%)                       | 4 (7,2%)   | 1 (4,3%)   | 1       |
| Grandes vasos n (%)                    | 5 (9%)     | 2 (8,6%)   | 1       |
| Pequeños vasos n (%)                   | 9 (16,3%)  | 1 (4,3%)   | 0,266   |
| Cardioembolia n (%)                    | 5 (9%)     | 0          | 0,314   |
| Indeterminado n (%)                    | 24 (43,6%) | 3 (13%)    | 0,01    |

| <b>Severidad del ACV</b> |                         |                         |       |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| NIHSS en admisión        | 4,42 (SEM $\pm$ 3,326)  | 4,22 (SEM $\pm$ 4,188)  | 0,487 |
| NIHSS a 6 meses          | 0,98 (SEM $\pm$ 0,187)  | 0,95 (SEM $\pm$ 0,428)  | 0,400 |
| Rankin al egreso         | 1,45 (SEM $\pm$ 0,178)  | 1,65 (SEM $\pm$ 0,348)  | 0,833 |
| Rankin a 6 meses         | 0,42 (SEM $\pm$ 0,102)  | 0,33 (SEM $\pm$ 0,187)  | 0,235 |
| Barthel al egreso        | 71,36 (SEM $\pm$ 2,952) | 69,13 (SEM $\pm$ 5,414) | 0,944 |
| Barthel a 6 meses        | 88,44 (SEM $\pm$ 0,497) | 85,71 (SEM $\pm$ 2,723) | 0,887 |

Referencias: Todos los datos se presentaron como frecuencias o como media (SEM). Se utilizaron las pruebas de Mann-Whitney el test de Fisher, significancia estadística:  $p < 0,05$ .

Los pacientes con error diagnóstico fueron más frecuentemente mujeres (65 %), como también aquellos que tuvieron disecciones (62 % vs. 14 %  $p < 0,0001$ ), síndrome de Horner (39,1 % vs. 3,6 %  $p < 0,001$ ), ataxia (21,7 % vs. 5,4 %  $p < 0,045$ ), e infarto que comprometía el territorio vascular posterior (52 % vs. 10 %  $p < 0,0001$ ) (Tabla 3.3). El diagnóstico erróneo en la urgencia fue realizado en su mayoría por médicos especializados en emergencias y por médicos residentes de clínica médica, mientras que solo en un paciente evaluado por un médico neurólogo al ingreso existió error diagnóstico.

Un 60% de los pacientes en ambos grupos presentaban 1 o más factores de riesgo vascular. El puntaje de la escala de NIHSS al ingreso fue menor en aquellos pacientes con error diagnóstico, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 3.3). Cinco pacientes (21,7%) del grupo con error diagnóstico fueron inicialmente dados de alta en la primera consulta a la emergencia, y 3 de ellos presentaban puntaje de NIHSS igual a cero y fueron re – ingresados al hospital en una segunda consulta por

persistencia de síntomas. Dos de los pacientes del grupo con error diagnóstico habían concurrido en ventana terapéutica para tratamiento trombolítico.

### **3.4. FLUCTUACIONES DE LA TENSIÓN ARTERIAL EN LAS PRIMERAS 48 HORAS DESDE EL INICIO DE LOS SINTOMAS**

#### **3.4.1. OBJETIVOS**

##### **General**

- Calcular la prevalencia de hipertensión arterial en las primeras horas del infarto cerebral en pacientes jóvenes.

##### **Específicos**

- Describir las características clínicas y de las imágenes en esta población de pacientes.
- Comparar características demográficas y clínicas en pacientes con y sin FR
- Describir las características de la respuesta de la tensión arterial en la población joven con evento cerebral isquémico agudo en las primeras horas.
- Establecer los factores y mecanismos vinculados con el comportamiento de la tensión arterial en las primeras horas del ictus cerebral agudo.
- Correlacionar el tamaño del infarto cerebral con los valores de TA en la hipertensión aguda.

### **3.4.2. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.4.2. a. Diseño del estudio y selección de pacientes**

Se realizó un análisis observacional y longitudinal de la tensión arterial durante las primeras horas del infarto cerebrovascular agudo como parte de un sub-estudio de la Iniciativa Argentina para el Estudio de pacientes jóvenes con enfermedad cerebrovascular y enfermedad de Fabry (AISYF) en nuestro centro.

Un total de 102 pacientes examinados fueron el objeto de análisis, ello fue debido a que la monitorización intensiva de la tensión arterial y la cuantificación de la severidad del ataque cerebrovascular no formaban parte del protocolo AISYF para todos los centros y solo se realizaron regularmente en nuestro hospital (Hospital Británico de Buenos Aires).

Todos los pacientes consecutivos con infarto cerebral ingresados dentro de las 24 horas posteriores al inicio de los síntomas fueron incluidos (Figura 3.7), el diagnóstico fue confirmado mediante Tomografía Axial Computarizada y/o Resonancia Magnética Nuclear <sup>2</sup>. Se registró información demográfica que incluyó edad, sexo, antecedentes de factores de riesgo vascular, infarto de miocardio previo, fibrilación auricular, infarto cerebral / ataque isquémico transitorio previos, enfermedad renal crónica y otras afecciones médicas que pueden modificar la función autonómica.

La escala de severidad del ataque cerebrovascular del Instituto Nacional de Salud (NIHSS) <sup>250</sup> se utilizó para evaluar la magnitud clínica del evento al ingreso. Los infartos cerebrales se clasificaron según los criterios de TOAST <sup>5</sup>. En aquellos pacientes en los cuales se pudo realizar una Resonancia Magnética Nuclear durante la hospitalización, además de la toma de medidas de la tensión arterial se realizó la medición del

volumen del infarto en la secuencia de difusión (DWI); dicha medición la efectuó un observador cegado de los valores de tensión arterial al ingreso. La medición del volumen del infarto se calculó en la primera resonancia empleando el método  $axbxcx0,5$  y para formas irregulares se utilizó la fórmula alternativa  $axbxcx0,33$  según descripciones previas<sup>251,252</sup>

Al horario de inicio del ataque cerebral se lo definió como el momento del comienzo del desarrollo del déficit neurológico agudo, o si este no estaba aún claro (por ejemplo, ocurriendo al despertar), se consideró la hora de inicio como la última vez en la cual el paciente estuvo libre de síntomas neurológicos.

#### **3.4.2. b. Medición y manejo de la tensión arterial**

Se analizaron las mediciones de tensión arterial (sistólica/diastólica) durante las primeras 48 horas desde el comienzo de los síntomas y se realizó un análisis longitudinal de dichas presiones, para definir su comportamiento. Se consideró como hipertensión arterial a la tensión arterial sistólica > 140 mmhg y/o tensión arterial diastólica > 90 mmhg, según criterios del JNC7<sup>253</sup>.

Se evaluaron los valores de tensión arterial al ingreso, y todos los siguientes registros fueron referidos a esta medición durante las 48 horas subsiguientes. Las medidas de tensión arterial se tomaron cada 8 horas durante los siguientes 2 días. Los registros se realizaron, en el brazo izquierdo o en el brazo no hemiparético. Cuando los pacientes estuvieron en salas generales, fueron registrados por enfermeras capacitadas o personal médico después de que los pacientes descansaron en posición supina o semi-supina usando un esfigmomanómetro de mercurio o aneroide convencional, con la tensión arterial diastólica tomada en la fase V de Korotkoff. En la sala de emergencias

o la unidad de cuidados intensivos, la medición se realizó utilizando un sistema de monitoreo automático no invasivo. Para ser considerados hipertensos, los pacientes debieron cumplir al menos uno de los siguientes criterios: presión arterial sistólica  $\geq$  140 mm Hg o presión arterial diastólica  $\geq$  90 mm Hg<sup>253</sup>.

Para analizar el rol de los diferentes factores que podrían afectar la variabilidad de la tensión arterial, dividimos a la población en dos grupos (Figura 3.7). Un primer grupo (al que de ahora en adelante denominaremos: FR) incluyó a todos los pacientes que tenían al menos un factor de riesgo vascular y/u otra afección médica con capacidad conocida de modificar la función autonómica, como el infarto agudo de miocardio, ictus cerebrovascular/ Ataque Isquémico Transitorio, fibrilación auricular y/o enfermedad renal crónica; el segundo grupo incluyó a todos los pacientes sin factores de riesgo (denominado de ahora en adelante como: no FR), compuestos por los sujetos restantes que no tenían ninguna de las condiciones previamente citadas.

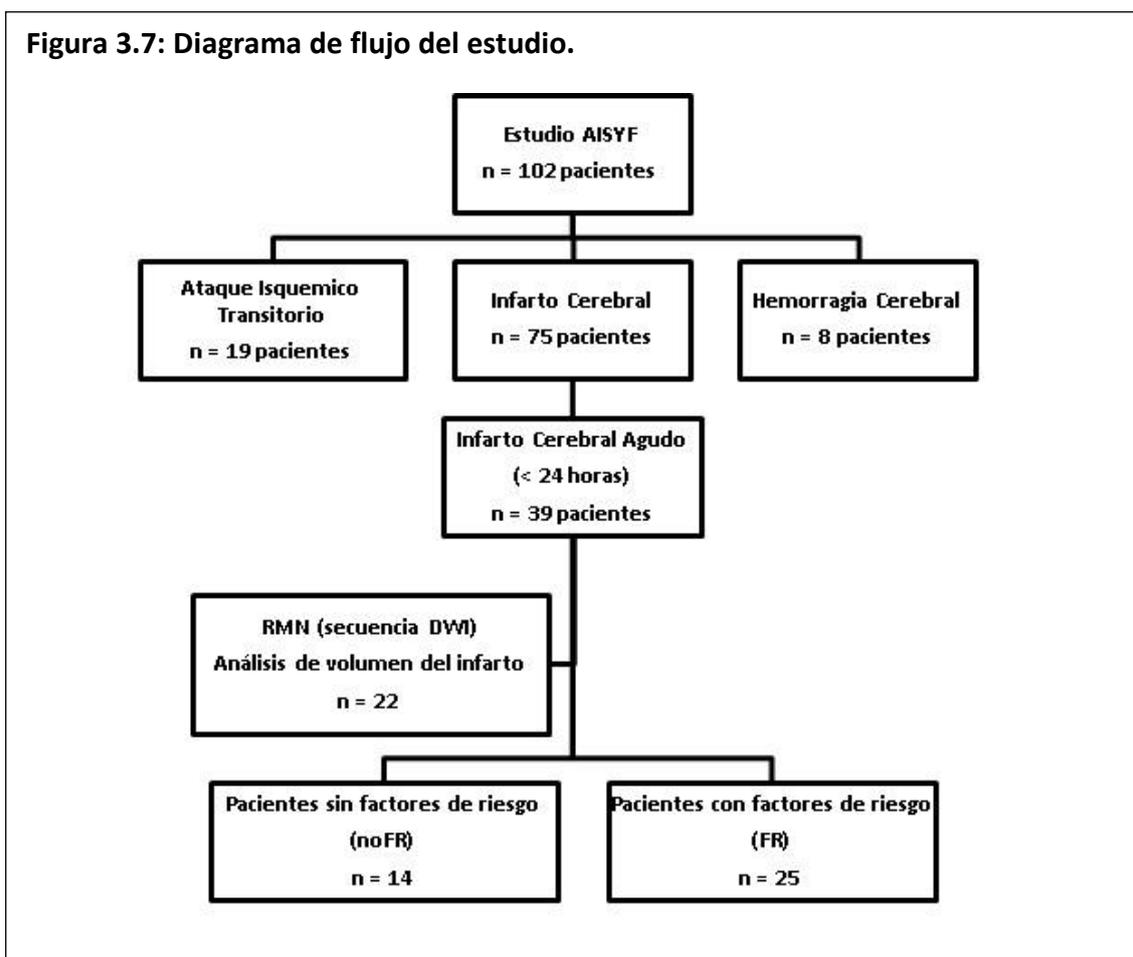
#### **3.4.2. c. Análisis estadístico**

Todos los datos se presentaron como frecuencia y porcentaje en el caso de las variables categóricas o como media y error estándar de la media para las variables numéricas. Para evaluar diferencias de las variables demográficas y clínicas entre los grupos de pacientes con y sin FR se utilizó las pruebas no paramétricas de Mann-Whitney para las variables numéricas y la prueba de Fisher para las variables categóricas. Para evaluar la correlación entre NIHSS y la tensión arterial se utilizó el test no paramétrico de Spearman. Para evaluar los cambios de la tensión arterial en función de los grupos de riesgo se utilizó un análisis de ANOVA de medidas repetidas (dos vías). Para evaluar la correlación entre la tensión arterial y el tamaño del infarto

se utilizó el test no paramétrico de Spearman. Un valor de dos colas de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico se llevó a cabo con el software SPSS22.0 (SPSS Inc.) y el Sigma Plot versión 11.0 (Systat Software Inc, 2008) se utilizó para realizar los gráficos.

### 3.4.3. RESULTADOS

De los 102 pacientes evaluados, 39 cumplieron con todos los criterios de inclusión (Figura 3.7).



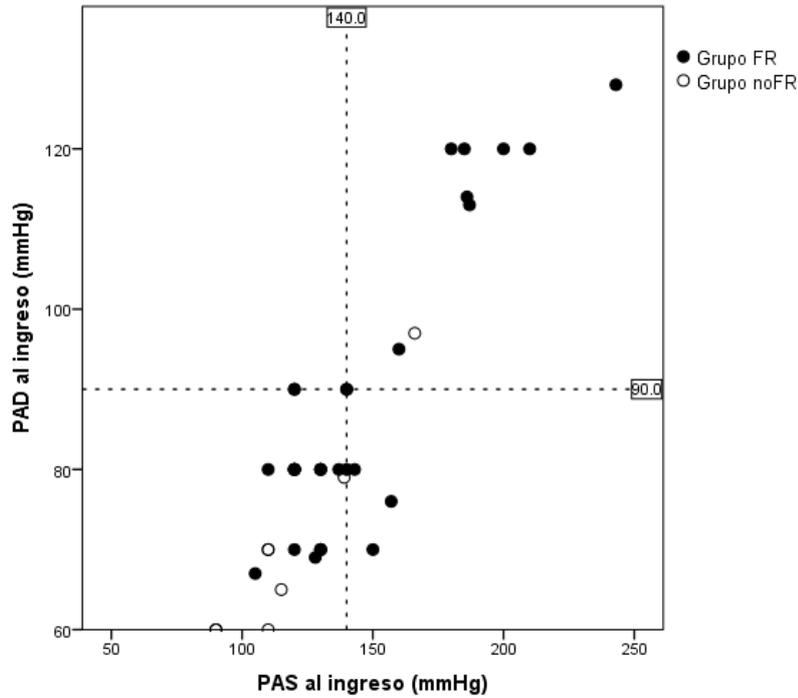
Referencias: FR: pacientes con factores de riesgo; noFR: pacientes sin factores de riesgo; RMN: resonancia magnética cerebral; DWI: secuencia de difusión.

Las características clínicas de la población seleccionada fueron: edad media  $44,26 \pm 1,17$  años (rango: 26 - 55), 21 (53,8 %) pacientes eran hombres. El tiempo medio desde

el inicio de los síntomas hasta el ingreso fue de  $7,01 \pm 1,18$  horas (rango: 1 - 23), el tiempo medio de hospitalización fue de  $13,74 \pm 2,33$  días (rango: 2 - 73) y el NIHSS medio al ingreso fue de  $4,97 \pm 0,78$  (rango: 0 - 18). En cuanto a la frecuencia de factores de riesgo vascular, 18 (46,2 %) pacientes tenían hipertensión, 4 (10,3 %) sujetos tenían diabetes, 11 (28,2 %) pacientes tenían dislipidemia, 18 (46,2 %) fumaban y 17 (43,6 %) pacientes presentaban sobrepeso. La frecuencia de otras afecciones médicas fue la siguiente: se observó ictus cerebrovascular previo en 7 (19,9 %) pacientes, 5 (12,8 %) sujetos tuvieron antecedentes de infarto agudo de miocardio previo y solo se encontró un caso con enfermedad renal crónica (2,7 %). Las etiologías del ataque cerebral isquémico según la clasificación de TOAST fueron las siguientes: enfermedad de las grandes arterias (n = 7, 17,9 %), cardioembólico (n = 4; 10,3 %), enfermedad de los vasos penetrantes (n = 9; 23,1%), otras etiologías de ictus determinadas (n = 10; 25,6 %) y causa desconocida de ataque cerebral (n = 9; 23,1 %).

Al ingreso, los valores de la tensión arterial sistólica media fue de  $139,77 \pm 5,35$  mm Hg (rango: 90 - 243) y de la diastólica fue de  $84,44 \pm 3,02$  mm Hg (rango: 60 - 128). Diecisiete (43,58 %) pacientes sufrieron hipertensión al ingreso, 11 (28,20 %) de ellos presentaron elevación tanto de la tensión sistólica como de la diastólica, en 4 (10,25 %) pacientes solo se elevó la primera, y en 2 (5,12 %) pacientes solo la última (Figura 3.8). No hubo correlación entre el valor de NIHSS al ingreso y la tensión sistólica (Spearman r: 0,113; p = 0,494), ni para el valor de NIHSS con la diastólica (Spearman r: -0,055; p = 0,741).

**Figura 3.8: Distribución de los pacientes en relación a sus valores de tensión arterial sistólica y la diastólica al ingreso.**



Referencias: PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

Después de comparar el grupo FR con el grupo noFR, observamos una mayor prevalencia de varones ( $p = 0,024$ ), un valor mayor de tensión arterial sistólica ( $p = 0,009$ ) y también de la diastólica ( $p = 0,011$ ) al ingreso para el primer grupo (tabla 3.4).

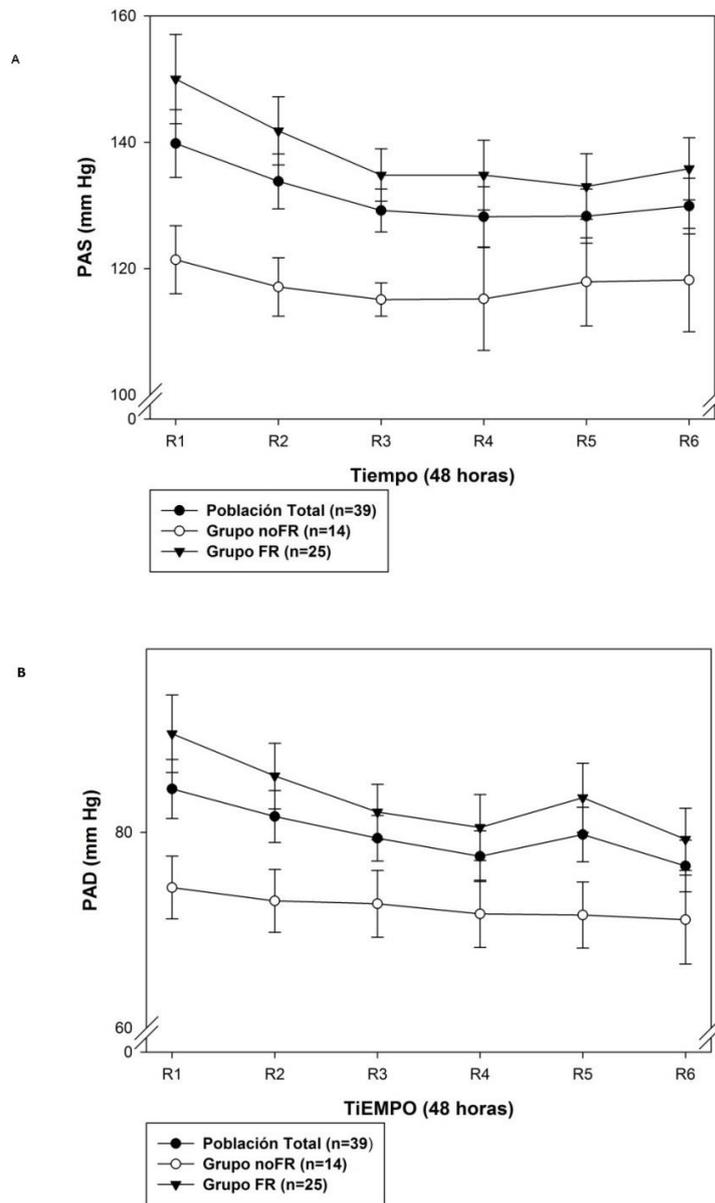
**Tabla 3.4: Características demográficas y clínicas de los pacientes de ambos grupos.**

|  | FR<br>(n = 25)        | noFR<br>(n = 14)      | p        |
|--|-----------------------|-----------------------|----------|
| <b>Edad (años)</b>   |                       |                       |          |
| Media / SEM  | 45,96 ± 1,16          | 41,21 ± 2,08          | 0,07     |
| Rango  | 27 - 54               | 26 - 55               |          |
| Pacientes < 45 años (n/%)  | 10 (40 %)             | 8 (57,14 %)           | 0,34     |
| Pacientes varones (n/%)  | 17 (68 %)             | 4 (28,57 %)           | 0,024(*) |
| <b>Tiempo de internación hospitalaria (días)</b>                       |                       |                       |          |
| Media / SEM  | 13,24 ± 2,02          | 14,69 ± 5,76          | 0,22     |
| Rango  | 2 - 45                | 2 - 73                |          |
| <b>Tiempo al momento de la medición de la tensión arterial (horas)</b> |                       |                       |          |
| Media / SEM  |                       |                       |          |
| Rango  | 6,99 ± 1,37<br>1 - 23 | 7,06 ± 2,35<br>2 - 23 | 0,95     |
| <b>NIHSS al ingreso</b>  |                       |                       |          |
| Media / SEM  | 4,48±0,81             | 5,86±1,65             | 0,85     |
| Rango  | 0 - 16                | 0 - 18                |          |
| <b>PAS al ingreso (mmHg)</b>   |                       |                       |          |
| Media / SEM  | 150,04±7,06           | 121,43±5,38           | 0,009(*) |
| Rango  | 105 - 243             | 90 - 166              |          |
| <b>PAD al ingreso (mmHg)</b>   |                       |                       |          |
| Media / SEM  | 90,08 ± 3,96          | 74,36 ± 3,20          | 0,011(*) |
| Rango  | 67 - 128              | 60 - 97               |          |

Referencias: FR (pacientes con factores de riesgo); noFR (pacientes sin factores de riesgo); PAS (tensión arterial sistólica); PAD (tensión arterial diastólica); SEM (error estándar de la media); NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Tests estadísticos utilizados: Mann-Whitney y prueba de Fisher; significancia estadística (\*) p < 0,05.

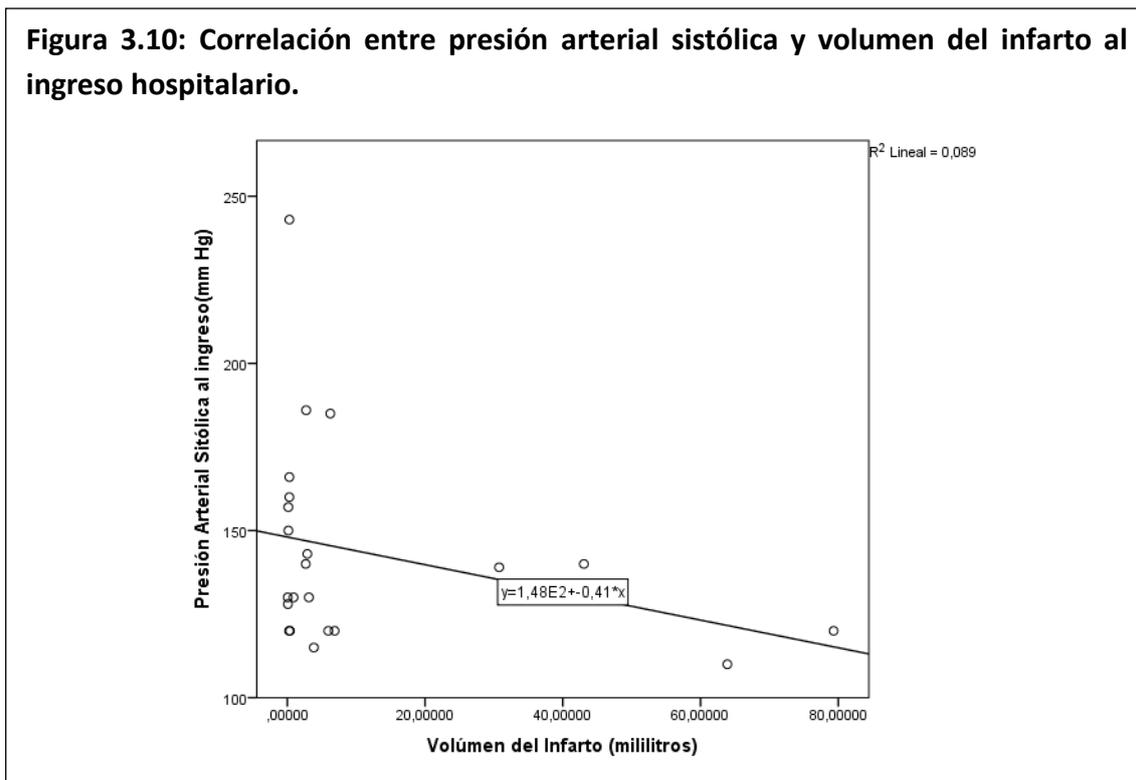
La evolución de la tensión arterial para toda la población ( $n = 39$ ) mostró una caída tanto para la presión sistólica como de la diastólica durante las primeras 48 horas, pero solo hubo una disminución significativa para el valor medio de la primera ( $p = 0,044$ ) en contraste con la diastólica ( $p = 0,296$ ). La comparación de las curvas de presión arterial entre ambos grupos mostró diferencias significativas para la presión sistólica ( $p = 0,004$ ) y la diastólica ( $p = 0,013$ ), con la presencia de valores de tensión arterial persistentemente más elevadas durante todo el seguimiento en el grupo con presencia de factores de riesgo. Aunque la pendiente de la curva de presión arterial impresionó ser más profunda en el grupo con factores de riesgo comparado con los pacientes sin factores de riesgo, la intersección entre el grupo y el tiempo no alcanzó significación estadística para la presión sistólica o la diastólica ( $p = 0,907$ ;  $p = 0,811$ , respectivamente) (Figura 3.9).

**Figura 3.9: Evolución de la presión arterial sistólica (A) y diastólica (B) en las primeras 48 horas del ataque cerebral.**



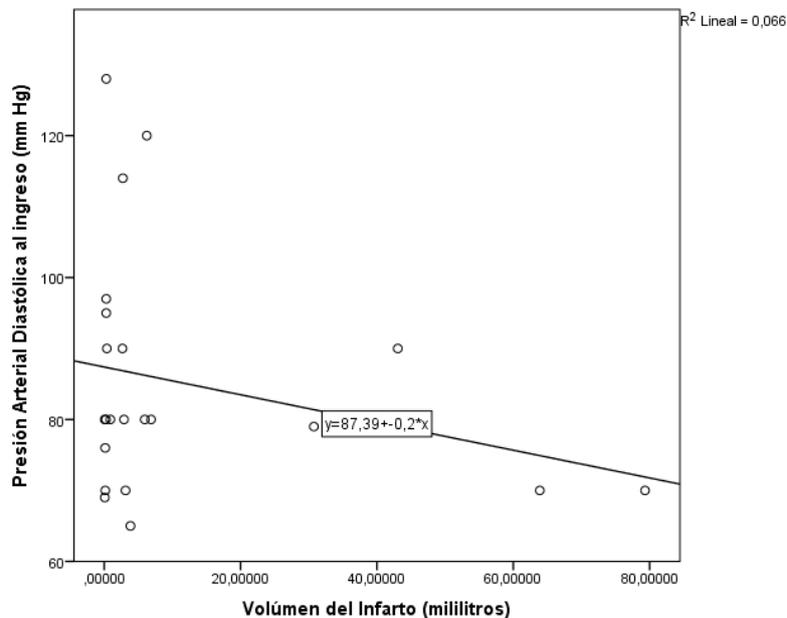
Referencias: PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; R1, R2, R3, R4, R5, R6: registros de presión arterial (media) desde el ingreso del paciente (R1) hasta la última toma a las 48 horas (R6) realizados en intervalos separados de 8 horas; FR: pacientes con factores de riesgo; noFR: pacientes sin factores de riesgo. Test estadístico utilizado ANOVA, Variación en la tensión arterial en la población total a las 48 horas: PAS ( $p = 0,044$ ) y PAD ( $p = 0,296$ ). Comparación del grupo noFR vs FR: PAS ( $p = 0,004$ ) y PAD ( $p = 0,013$ ), significancia estadística  $p < 0,05$ .

Para el análisis del volumen del infarto y su correlación con los valores de tensión arterial al ingreso, se analizaron 22 pacientes (12 hombres). Edad:  $44,64 \pm 1,62$  años; factores de riesgo vascular: 9 (40,9 %) tenían hipertensión, 9 (40,9 %) fumadores, 9 (40,9 %) sobrepeso, 5 (22,72 %) dislipidemia, 3 (13,63 %) diabetes, 3 (13,63 %) infarto / ataque isquémico transitorio previo y 2 (9,09 %) tenían antecedentes de infarto de miocardio. Clasificación TOAST: 1 (4,54 %) fue secundario a aterosclerosis de arteria grande, 3 (13,63 %) cardioembolismo, 4 (18,18 %) oclusión de vasos pequeños, 7 (31,81 %) otra etiología determinada y 7 (31,81 %) fueron indeterminados. NIHSS al ingreso:  $5,36 \pm 1,08$ , presión arterial sistólica:  $143,27 \pm 6,57$  mmHg, presión arterial diastólica:  $85,14 \pm 3,62$  mmHg, volumen del infarto:  $11,55 \pm 4,74$  ml. Correlaciones de Spearman: presión arterial sistólica y volumen de infarto:  $p = 0,151$   $r = -0,317$  (Figura 3.10); presión arterial diastólica y volumen de infarto:  $p = 0,738$   $r = -0,76$  (Figura 3.11).



Referencias: Test estadístico correlación de Spearman:  $p = 0,151$   $r = -0,317$ ; significancia estadística  $p < 0,05$ .

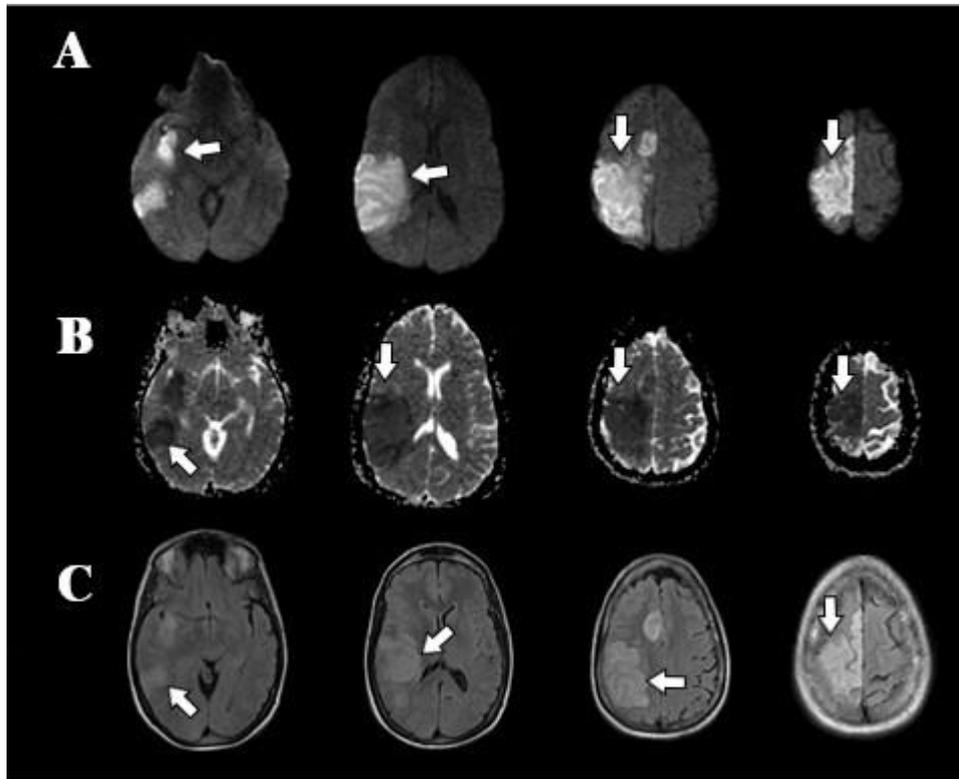
**Figura 3.11: Correlación de la presión arterial diastólica y el volumen del infarto al ingreso hospitalario.**



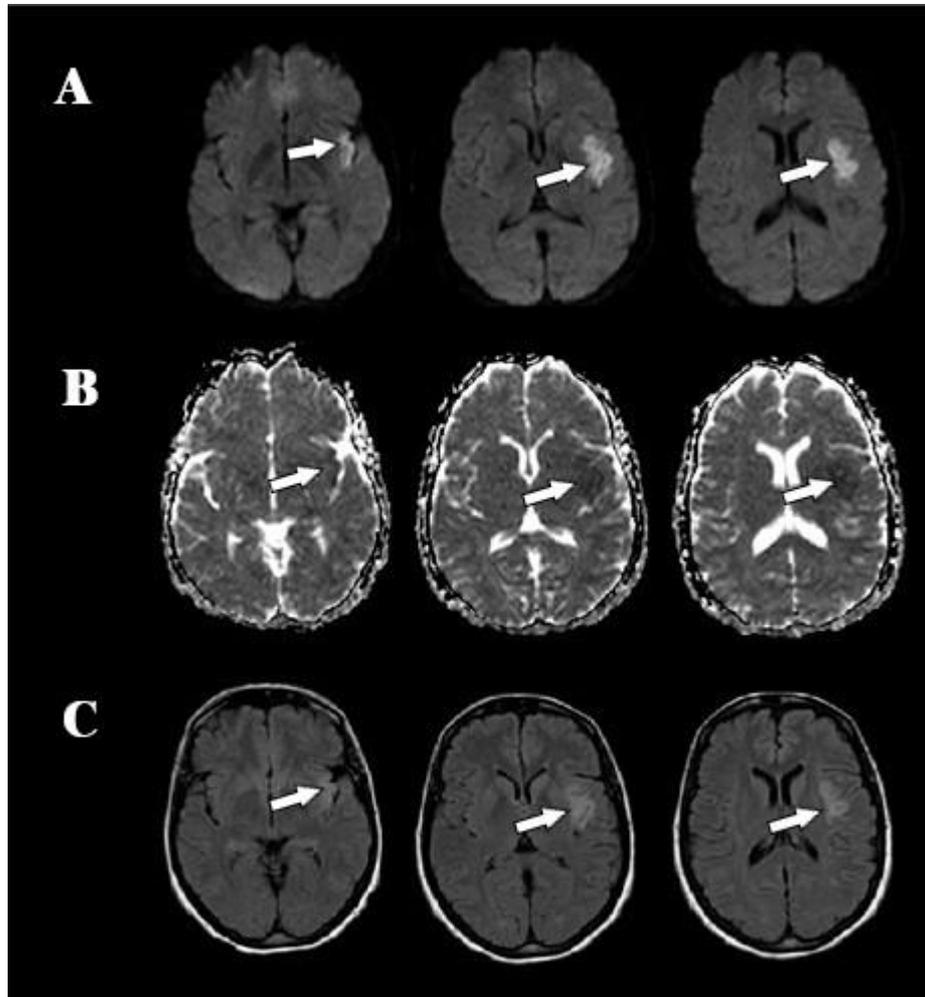
Referencias: Test estadístico correlación de Spearman:  $p = 0,738$   $r = -0,76$ ; significancia estadística  $p < 0,05$ .

Se muestran tres ejemplos (de pacientes incluidos en el estudio) donde se observa la ausencia de correlación entre el volumen del infarto y el grado de severidad del déficit neurológico en relación a los valores tensionales en el momento del ingreso hospitalario. Dos de los pacientes presentaron infartos extensos (uno con compromiso únicamente cortical y otro con afectación región cortico - subcortical) y presiones arteriales normales; y otro caso con una lesión isquémica de pequeño volumen y cifras elevadas de tensión arterial en la admisión (Figuras: 3.12, 3.13, 3.14).

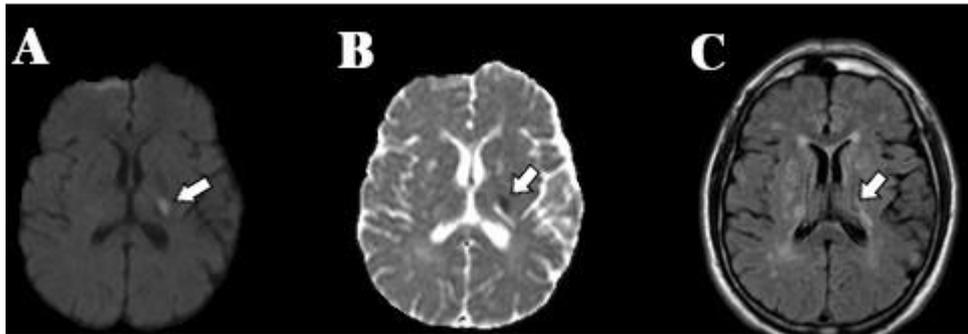
**Figura 3.12: Infarto extenso cortical - subcortical y gran volumen asociado a normotensión al ingreso hospitalario.** Paciente de sexo femenino, 46 años de edad (perteneciente al grupo noFR), NIHSS de ingreso: 17. Volumen del infarto: 30,75 ml. Tensión arterial sistólica al ingreso: 139 mmhg. Tensión arterial diastólica al ingreso: 79 mmhg. Recibió tratamiento con r-TPA. Infarto cortical – subcortical fronto – parieto - temporal derecho. RMN de 1,5 Tesla con secuencias: Difusión (A), ADC (B), FLAIR (C).



**Figura 3.13: Infarto cortical asociado a normotensión al ingreso hospitalario.** Paciente de sexo femenino, 46 años de edad (perteneciente al grupo noFR). NIHSS de ingreso: 2. Volumen del infarto: 6,87 ml. Tensión arterial sistólica al ingreso: 120 mmhg. Tensión arterial diastólica al ingreso: 80 mmhg. Recibió tratamiento con r-TPA. Infarto cortical frontal izquierdo. RMN de 1,5 Tesla con secuencias: Difusión (A), ADC (B), FLAIR (C).



**Figura 3.14: Infarto de pequeño volumen subcortical asociado a hipertensión arterial sistó – diastólica al ingreso hospitalario.** Paciente de sexo masculino, 54 años de edad (perteneciente al grupo FR). NIHSS de ingreso: 4. Volumen del infarto: 0,3 ml. Tensión arterial sistólica al ingreso: 243 mmhg. Tensión arterial diastólica al ingreso: 128 mmhg. Infarto subcortical frontal izquierdo. RMN de 1,5 Tesla con secuencias: Difusión (A), ADC (B), FLAIR (C).



### 3.5. DISCUSIÓN

Un total de 4,2 % de los pacientes de nuestro estudio recibieron tratamiento trombolítico. Sin embargo, esos porcentajes son marcadamente diferentes si se discrimina la población de acuerdo al centro al cual los enfermos acuden, no hubo pacientes trombolizados en un hospital público de referencia y por el contrario en un centro privado, el porcentaje de trombolisis superó el 7 %. Sin lugar a dudas, la mayor dificultad para la implementación de este tratamiento fue la no disponibilidad de la droga en el centro público al momento del estudio y en segundo lugar la consulta y/o diagnóstico tardío de los pacientes. A pesar que el número de pacientes trombolizados en nuestra serie es pequeña, todos los pacientes evolucionaron favorablemente (con mínima secuela), y ninguno de los tratados presentó hemorragias intracraneales como complicación; estos resultados son similares a lo descrito en relación al uso de trombolíticos en esta población joven. Debe tenerse en cuenta que desde el momento de la realización del presente análisis hasta la actualidad, se han flexibilizado

numerosos criterios de inclusión y exclusión para el uso de fibrinolíticos endovenosos, y se ha prolongado prolongar la ventana terapéutica para su uso en determinadas circunstancias; así mismo se ha adicionado al tratamiento de reperfusión cerebral el tratamiento por vía endovascular, permitiendo en este momento no solo tratar pacientes con un mayor periodo de tiempo desde el inicio de los síntomas, si no también repermeabilizar oclusiones de arterias cerebrales proximales y de cuello que en numerosas ocasiones eran refractarias al tratamiento por vía endovenosa (como describiera anteriormente en el apartado 1.6. ATAQUE CEREBRAL ISQUÉMICO AGUDO de la presente tesis al referirme a los tratamientos de reperfusión cerebral). Por lo tanto es esperable que en la actualidad el número de pacientes tratados debería ser aun mayor al calculado en este estudio teniendo en cuenta estos adelantos ocurridos recientemente en el tratamiento en agudo del ataque cerebrovascular.

La información disponible en la bibliografía actual, sobre el uso de la terapia trombolítica en Latinoamérica es limitada <sup>24,254</sup>. En lo que se refiere a nuestro país los datos sobre la utilización de r-TPA son también escasos, siendo en el estudio multicentrico y nacional ARENAS de 1,2 % <sup>191</sup>.

En el estudio RENACER, que incluyó 1991 pacientes con ataque cerebral isquémico de 74 centros de Argentina desde noviembre de 2004 a octubre de 2006, tan solo 79 % de los pacientes recibieron antitrombóticos en las primeras 48 horas del evento vascular y únicamente el 1 % de los pacientes fueron trombolizados; además escasamente un 5,7 % de los pacientes fueron admitidos a unidades de ataque cerebral. Como otra complicación descrita en relación al manejo de estos pacientes, se observó una alta

incidencia de neumonía intrahospitalaria que alcanzó hasta un 16,4 % en centros no académicos <sup>193</sup>.

En referencia a la información específica sobre la trombolisis en la población joven en cuanto al beneficio y las posibles complicaciones de este tratamiento es escasa. En las dos partes que constituyeron al estudio NINDS y que analizó el uso de r-TPA en forma sistémica en ventana terapéutica de menos de 3 horas, tan solo el 25 % (n = 156) de los pacientes ingresados eran menores de 60 años de edad. El análisis univariado de este estudio, demostró que los pacientes jóvenes tenían mejor evolución a los 3 meses comparado con los pacientes adultos mayores <sup>160,255</sup>.

Poppe y colaboradores analizaron los datos de una cohorte prospectiva canadiense, CASES (Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study), que incluyó 1120 pacientes con infartos cerebrales agudos tratados con r-TPA por vía sistémica. Compararon a aquellos menores de 50 años de edad (n = 99), con los mayores de 50 años (n = 1021), en relación a las características clínicas basales, la presencia de hemorragia sintomática intracerebral, estado funcional a los 3 meses y mortalidad. La mayoría de los pacientes jóvenes eran varones (40,4 % de mujeres) cuya edad media era  $42 \pm 6,1$  años (rango: 20 - 50), este grupo tenía mayor incidencia de tabaquismo activo, menor presencia de factores de riesgo vascular ( $p < 0,05$ ) y un menor puntaje en la escala de NIHSS al ingreso (13 vs. 15 puntos) con respecto a los pacientes adultos mayores. Describieron además que la edad menor de 50 años se asociaba a una disminución en el riesgo de mortalidad pero no así en el riesgo de hemorragia intracerebral <sup>224</sup>.

Putala y colaboradores evaluaron 48 pacientes con edades comprendidas entre 16 y 49 años con infarto cerebral hemisférico tratados con r-TPA endovenosa en un hospital

universitario en Helsinki entre los años 1994 y 2007. Para la comparación de los resultados seleccionaron 2 poblaciones control; una de 96 pacientes con características similares en cuanto a edad, sexo e infarto no tratado con trombolisis endovenosa y un segundo grupo control también de 96 pacientes, (con edades comprendidas entre los 50 y los 79 años) tratados con r-TPA por vía sistémica. Demostraron que los pacientes jóvenes tratados se beneficiaban de recibir la medicación con respecto a aquellos que no recibieron el tratamiento. Más de un cuarto de los pacientes tratados se recuperaron totalmente, un 40 % fue capaz de volver a trabajar, y un 82 % alcanzó un buen estado funcional a los 3 meses de seguimiento (no falleció ninguno de los pacientes y ninguno quedó postrado). Así mismo los pacientes jóvenes que recibieron terapia trombolítica no presentaron hemorragias intracerebrales<sup>220</sup>.

Un análisis retrospectivo de una población de 20 pacientes (11 mujeres) en Alemania, todos menores de 41 años; realizó una comparación con aquellos mayores de esa edad que también recibieron tratamiento trombolítico. Los pacientes jóvenes constituían el 4 % del total de pacientes de todo el registro y tenían una edad media de 32 años. A los 3 meses de seguimiento, 55 % de los pacientes tenían una puntaje en la escala de Rankin Modificada de 0 – 1 y 80 % eran totalmente independientes (score de Rankin Modificado de 0 – 2). De igual manera a lo reportado en los estudios previos, no observaron presencia de hemorragia cerebral sintomática<sup>219</sup>.

Más recientemente, el estudio que incluyó el mayor número de pacientes de jóvenes, fue el registro multicéntrico e internacional, SITS-ISTR. Este realizó un análisis retrospectivo donde demostró que la terapia trombolítica en ventana terapéutica de

menos de 4,5 horas, en pacientes menores de 50 años era beneficiosa y segura comparado con poblaciones de mayor edad. Para ello evaluaron la eficacia de la trombolisis sistémica en pacientes comprendidos entre los 18 y 50 años y los comparó con aquellos en edades comprendidas entre los 50 y 80 años. Analizaron 3.246 (11,7 %) pacientes menores de 50 años, y observaron en este grupo, menor presencia de hemorragia intracraneal (0,6 % de los casos vs. 1,9 % los pacientes mayores), la mortalidad también fue inferior en los más jóvenes (4,9 % vs. 14,4 %), mientras que la independencia funcional alcanzó al 72,1 % en esta población contra el 54,5 % en los adultos mayores. En un análisis multivariado la tensión arterial sistólica basal en los jóvenes fue el único factor independiente asociado a la hemorragia cerebral sintomática intracraneana ( $p= 0,04$ ). Es por ello que deben continuar los esfuerzos por aclarar cuales son los aspectos relacionados con las fluctuaciones de la tensión arterial en las primeras horas del ataque cerebral como analizaremos detalladamente más adelante en este capítulo. Entre los factores asociados a mayor mortalidad y peor pronóstico se describen: el puntaje basal de NIHSS, la glucemia y signos infarto en las imágenes cerebrales al momento del ingreso<sup>221</sup>.

Las guías para el uso de trombolíticos, no diferencia los criterios para su implementación de acuerdo a la edad. Entre los pacientes jóvenes y los adultos mayores; muchas de las causas del ataque cerebral son similares (tales como la cardioembolia, enfermedad de pequeño vaso o la enfermedad aterosclerótica). Sin embargo el aspecto etiológico es un elemento de relevancia a tener cuenta en los jóvenes, siendo la disección cervicocefálica la causa aislada más frecuente en esta población; también debemos considerar otros diagnósticos posibles como ser la presencia de foramen oval permeable (con el riesgo asociado de embolia paradójal),

trombofilia, vasculitis, uso de drogas lícitas o ilícitas y también tener en cuenta que un tercio de los casos son de causa indeterminada. Así mismo los adultos jóvenes con infartos extensos de la arteria cerebral media no tratados con trombolíticos, presentan un riesgo incrementado con respecto a los adultos mayores en desarrollar edema cerebral fatal<sup>223</sup>.

Ante este escenario planteado, la utilización de trombolíticos acarrea un riesgo adicional a estos pacientes y plantea otros desafíos en cuanto al manejo de situaciones particulares. En nuestra serie de pacientes trombolizados, uno de los casos descritos, sufrió un ataque cerebral y simultáneamente una embolia pulmonar subsegmentaria; este proceso embolígeno con afectación de 2 territorios vasculares distantes, estuvo favorecido en este caso particular, por la presencia del foramen oval permeable. Sin duda, estas situaciones especiales en la emergencia generan una escena clínica más compleja. Debido a las diferencias obvias que existen entre la embolia cerebral, coronaria y pulmonar el conflicto se presenta a la hora de decidir cuál protocolo de tratamiento utilizar y la experiencia en la literatura en estas situaciones clínicas se limita a series o reportes de casos<sup>256</sup>. Al respecto, las guías actuales son muy específicas para cada patología y no contemplan esta situación. En la mayoría de las ocasiones existe una causa subyacente que une ambos eventos trombóticos; entre los mecanismos fisiopatológicos se proponen a la embolia paradójica (como en nuestro caso con la comunicación de cavidades cardíacas) y la fragmentación del coágulo o estados protrombóticos. Recientemente hemos descrito una serie de 4 pacientes que se presentaron con embolias múltiples y simultáneas tratados con r-TPA endovenoso. En esta serie, para realizar la trombolisis en este contexto clínico especial, se utilizaron dos protocolos diferentes según cada caso:

- Para Tromboembolismo de Pulmón: r-TPA 100 mg en 120 minutos o 0,6 mg/Kg (máx. 50 mg) en 15 minutos seguido de infusión continua de heparina sódica.

- Para Ataque Cerebral: r-TPA 0,9 mg/Kg: 10% en bolo, 90% en infusión de 60 minutos. No se indicaron anticoagulantes ni antiagregantes hasta 24 horas luego de la infusión.

En esta serie, todos los pacientes fueron menores de 55 años (edad media: 43), 2 fueron varones. Dos casos presentaron compromiso respiratorio severo e inestabilidad hemodinámica, requiriendo asistencia mecánica respiratoria. En ambos enfermos se realizó trombolisis según protocolo de tromboembolismo pulmonar. La media NIHSS al ingreso fue de 18,25 puntos (rango: 2 - 29). Tres infartos fueron en territorio vascular de arteria cerebral media y uno en arteria cerebral posterior. Se observó transformación hemorrágica en 3 pacientes, ninguno requirió resolución neuroquirúrgica. El tiempo medio de internación fue de 17,25 días y 2 pacientes necesitaron derivación a centro de rehabilitación por secuelas neurológicas. El NIHSS medio a los 3 meses fue: 4,75 puntos. Todos los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante. Cuando existe sospecha de embolia paradójica, se deben estudiar minuciosamente todas las posibles fuentes de émbolos, y evaluar la perfusión distal de los territorios afectados. El tratamiento agudo puede requerir: anticoagulación, trombolisis sistémica, trombolisis intra-arterial, filtro de vena Cava inferior o trombectomía mecánica (cerebral o pulmonar). Más allá del desafío diagnóstico y terapéutico que significaron estos pacientes, los mismos presentaron mejoría clínica independientemente de la severidad del cuadro inicial o de la dosis y forma de administración del r-TPA <sup>257</sup>.

En un estudio realizado por Prefasi y colaboradores con el objetivo de analizar el beneficio de la trombolisis de acuerdo a la etiología del evento vascular y a la severidad del mismo, se analizaron 63 pacientes jóvenes menores de 55 años, tratados con terapia trombolítica endovenosa, en este ensayo observaron que los infartos moderados- severos tratados con r-TPA presentaron más beneficio que los leves, y que aquellos cuyo origen era cardioembólico también tenían mejor beneficio que los secundarios a otras causas<sup>225</sup>.

Sin dudas la mayor complicación de la trombolisis lo constituye la hemorragia intracraneal, pero en los pacientes con disección se agrega una preocupación inevitable, como es la posibilidad de expansión del hematoma intramural en la pared arterial. Uno de los pacientes varones tratados en nuestra serie, con síntomas de presentación clínica compatibles con lo que conocemos como síndrome de Wallemborg secundario a una disección de la arteria cerebelosa postero - inferior, evolucionó favorablemente y no tuvo complicaciones a nivel de la pared arterial, ni presentó otras como el pseudoaneurisma o sangrado subaracnoideo luego del tratamiento fibrinolítico endovenoso. Como esta descrito en la literatura, el diagnóstico de disección cervicocefálica es muchas veces dificultoso en la urgencia, y su presencia no debe ser una limitación para la aplicación de esta terapéutica de reperfusión ante el diagnóstico confirmado de infarto cerebral agudo. Un meta – análisis evaluó a 180 pacientes con disecciones cervicocefálicas, con una edad media de  $46 \pm 11$  años, de los cuales el 32 % de los pacientes eran varones y tenían un puntaje de severidad de NIHSS medio de ingreso de 16 puntos. En este estudio el 67 % fueron tratados con trombolíticos endovenosos y el resto por vía endovascular. La mayoría fueron disecciones carotídeas (73 %), se observó la presencia de extensión

intracraneana en 10 % de los casos estudiados. La mortalidad de la vía endovenosa fue del 6,7 %, y la presencia de hemorragia intracerebral fue de 3,3 %, siendo la recurrencia del ataque cerebral observada en 6,8 % de los pacientes. Teniendo en cuenta el carácter retrospectivo del estudio, y el escaso número de pacientes, el mismo concluye finalmente que las tasas de mortalidad y sangrado intracraneal, así como la evolución de los pacientes serían similares a lo descrito para pacientes con infarto cerebral tratados con trombolíticos por otras causas <sup>258</sup>.

Las drogas trombolíticas endovenosas como el activador recombinante tisular del plasminógeno (r-TPA), el Tenecteplase, urokinasa, y la estreptoquinasa son frecuentemente utilizadas para el tratamiento agudo del infarto cerebral, infarto agudo de miocardio y embolia pulmonar. Entre los eventos adversos se describen, las hemorragias intracerebrales, gastrointestinales, genitourinarias, retroperitoneales, y la pericárdica <sup>259</sup>; y las relacionadas a reperfusión como son las arritmias <sup>260</sup>. Sin embargo los eventos adversos alérgicos secundarios también al uso de trombolíticos no siempre se reconocen adecuadamente ni están suficientemente caracterizadas. Uno de nuestros pacientes, desarrolló como complicación durante la infusión de r-TPA (inmediatamente antes de finalizar la misma, shock anafiláctico con angioedema lingual), requiriendo intubación nasotraqueal de urgencia. El angioedema es un fenómeno que compromete el tejido subcutáneo y submucoso; es inmuno mediado y causado por el incremento de la permeabilidad vascular, la incidencia de este fenómeno adverso en pacientes con infarto cerebral tratados con r-TPA varía entre 1,3 – 5,9 % de acuerdo a diferentes publicaciones <sup>261-266</sup>. Típicamente se manifiesta como un edema leve transitorio hemifacial, de comienzo en la lengua, usualmente contralateral al hemisferio cerebral infartado y resuelve habitualmente en 24 horas <sup>267</sup>,

sin embargo el angioedema puede rápidamente progresar y causar la obstrucción de la vía aérea superior (como ocurrió en nuestro paciente), y en algunos casos ser fatal.

En una revisión de la base de datos de la FDA (Food and Drug Administration) entre los años 2004 y 2012, de 924 reportes de eventos adversos relacionados al uso trombolíticos sólo 12 pudieron ser atribuidos directamente a una reacción anafiláctica relacionada por la droga. Entre las diferentes posibilidades de reacciones alérgicas se describieron: el angioedema, el edema facial, la urticaria, el rash cutáneo, la hiperestesia cutánea, la hipotensión, el shock anafiláctico y la muerte. Del total de pacientes detallados, 11 recibieron alteplase (10 casos por presentar un infarto cerebral); 7 de ellos se encontraban en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, mientras que los 3 casos restantes no recibían ninguna medicación previa; en 6 de los pacientes se observó angioedema y sólo 2 requirieron intubación orotraqueal. La mayoría de las reacciones asociadas al alteplase resolvieron con el retiro de la droga y con la administración de difenhidramina y esteroides y/o epinefrina (como en nuestro caso). La única muerte reportada en esa serie fue en un paciente cuyo tratamiento trombolítico fue por presentar un infarto agudo de miocardio. A pesar que la composición del alteplase es idéntica al activador tisular endógeno del plasminógeno, este fármaco es el más frecuente generador de reacción alérgica entre los trombolíticos de uso actual, y este efecto adverso puede estar presente independientemente del uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina <sup>268</sup>.

En un estudio prospectivo de 923 pacientes consecutivos que recibieron tratamiento trombolítico para el infarto cerebral, evaluaron la lengua y los labios cada 15 minutos

durante la trombolisis, y compararon la evolución de acuerdo a la escala modificada de Rankin con aquellos pacientes que no presentaron angioedema lingual. En este estudio concluyeron que esta complicación fue observada en 20 pacientes (2,2 %) y este evento adverso fue más frecuente en aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento con inhibidores de la conversión de angiotensina, ocurrió durante la trombolisis en la mitad de los casos e inmediatamente al finalizar la misma en la otra mitad de los pacientes, fue más habitual en los infartos insulares, la mayoría comenzó en el lado opuesto a la lesión cerebral; además dependiendo de la definición utilizada aquellos pacientes con angioedema, presentaron o tenían mayor tendencia a desarrollar hemorragia intracraneal (que no se pudo explicar por las variaciones significativas de la tensión arterial) y finalmente a pesar de ser una complicación seria que pone en riesgo la vida del paciente, la evolución a largo plazo fue similar en aquellos que sufrieron el angioedema con respecto a aquellos que no lo tuvieron. De acuerdo al estudio, el angioedema ocurre en 1 de cada 50 pacientes trombolizados por vía endovenosa, pero esta proporción se incrementa a 1 de cada 10 pacientes con infarto insular y a 1 de cada 6 casos en aquellos casos que se encontraban en tratamiento previo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (como ocurriera en nuestro caso) <sup>269</sup>.

Entre las limitaciones para la implementación de la trombolisis endovenosa en nuestro estudio, los 2 factores hallados fueron, la no disponibilidad de la droga para su uso (situación observada únicamente en el caso del hospital de atención pública), y la demora en la consulta y/o en el diagnóstico (en ambos centros). En referencia al primer aspecto; en el registro ARENAS, que fue un estudio prospectivo observacional multicentricos en Argentina de 1235 pacientes con ataques cerebrovasculares en

ventana menor a 24 horas, el 61,4 % de los casos correspondió a eventos isquémicos y de ellos tan sólo 14 (1,9 %) pacientes recibieron tratamiento trombolítico. Entre los motivos más frecuentes por los cuales la tasa de trombolisis fue tan baja, se describieron: la no disponibilidad de la droga en 51,7 % de los pacientes, arribar al centro fuera de ventana terapéutica (16,6 %), existencia de signos de sangrado cerebral en TAC de ingreso (6,3 %), la presencia de síntomas isquémicos menores (3 %), la no disponibilidad de tomógrafo para realizar estudio de imágenes al ingreso (1,2 %), la edad (0,4 %) y otras causas (18, 8 %). Este registro así mismo, describió además que el tratamiento para fibrinólisis endovenosa, no estaba disponible en ninguno de los 34 centros públicos que participaron en el estudio y que tan solo estaba accesible en 10 de los 50 centros privados incluidos en el ensayo. Entre otros datos relevantes, hallaron que el 58 % de los pacientes llegaron al centro dentro de las 3 horas del comienzo de sus síntomas y que en más de la mitad de los pacientes se pudo realizar estudio por imágenes (TAC) dentro de ese periodo de tiempo, concluyendo que si el tratamiento estuviera ampliamente disponible, muchos más pacientes podrían ser pasibles de tratamientos de reperfusión endovenosa.<sup>191</sup>.

Este estudio, junto con el resto de los ensayos epidemiológicos realizados en nuestro país que evaluaron la prevalencia del ataque cerebral, no tuvieron en cuenta en su análisis los aspectos relacionados con los costos del manejo de la enfermedad cerebrovascular ni de las terapias de reperfusión <sup>25,191-193,270</sup>.

Según un trabajo transversal descriptivo de costos del tratamiento del ataque cerebral en la provincia de Rio Negro (valores al año 2015), solamente el gasto destinado a exámenes complementarios por paciente, alcanzaba en ese momento a \$ 7.327, a ello

se le debe agregar los relacionados a los días de internación (aproximadamente 8 días), siendo el monto por día de \$ 1.201.; mientras que el costo de la droga fibrinolítica al momento del estudio ascendía alrededor de \$ 16.500. Como conclusión, los autores, refirieron que la trombolisis encarece en una primera instancia la internación por los requerimientos de admisión hospitalaria en unidades de cuidados intensivos para el control tras las primeras 24 horas y por el valor monetario de la droga en sí misma, pero ese impacto inicial en el costo se balancea y disminuye por otro lado acotando los tiempos de internación, disminuyendo los gastos en rehabilitación y en pensiones por discapacidad y por último permite que el paciente pueda reinsertarse nuevamente en el ámbito laboral, siendo este un aspecto relevante en la población joven ya que se encuentra en los momentos más productivos de sus vidas <sup>271</sup>.

Otro aspecto relevante a tener en cuenta en relación a la no disponibilidad de los tratamientos trombolíticos en múltiples centros de nuestro país; lo constituye no solo el hecho de privar al paciente de una opción terapéutica de demostrado beneficio y recomendada en todas las guías actuales de manejo del ataque cerebral, sino que plantea también una disyuntiva ética moral. Como se hace referencia recientemente en un dictamen del comité de bioética de un Hospital de El Bolsón, donde concluyen que no ofrecer una alternativa terapéutica, considerada por la sociedad como buena, y negar el acceso a esa tecnología, resulta profundamente perturbador éticamente, no solo para el paciente sino también para el equipo profesional interviniente <sup>272</sup>.

Otra limitación relevante en administración de trombolíticos en nuestra serie, además de la no disponibilidad de la droga, fue la consulta demorada. Esta situación, puede ser consecuencia de la consulta tardía de los pacientes o bien como corolario de no haber

sido diagnosticados a tiempo por el personal de salud tratante o también un caso de error diagnóstico. Cuando analizamos esta última situación en nuestro estudio, observamos que casi 1 de cada 3 pacientes jóvenes con infarto cerebral fueron equivocadamente diagnosticados por el departamento de emergencia. Hasta el momento, la mayoría de los ensayos en pacientes jóvenes con ataque cerebral se han concentrado en caracterizar sus etiologías y pronóstico, sin embargo la información disponible en relación a errores diagnósticos en esta población es escasa <sup>227</sup>.

Diferentes trabajos que han analizado la demora en el tratamiento del ataque cerebral isquémico han demostrado que aproximadamente 30 – 56 % de los pacientes arriban al hospital dentro de las 3 horas de iniciado los síntomas. Sin embargo esta estimación es muy generosa, ya que muchas publicaciones han excluido para su análisis a aquellos pacientes que ingresaron más allá de las primeras 24 – 48 horas. Aproximadamente un 5 % de los pacientes con infarto cerebral agudo son candidatos a trombolisis sistémica, siendo la barrera más común para el tratamiento la demora en la consulta. Otros obstáculos incluyen las contraindicaciones médicas (como la hipertensión arterial), rechazo del paciente a recibir el tratamiento y la renuencia del médico tratante en utilizar r-TPA.

Debido a que la demora diagnóstica sigue siendo una de las barreras más frecuentes para la administración de trombolíticos, numerosos estudios se han diseñado para identificar los factores más relevantes que contribuyen a este retraso en la consulta. Entre los factores pre - hospitalarios se describen: dificultad en reconocimiento de los síntomas, fallas en la utilización de los servicios de emergencia médica, y el no reconocimiento de estos servicios en considerar al ataque cerebral como una

emergencia de máxima prioridad. Entre los factores que generan retraso intrahospitalario, se incluyen las dificultades diagnósticas en la emergencia por parte del personal médico (errores diagnósticos), la demora en la realización de los estudios complementarios (laboratorio e imágenes cerebrales) y el retraso en la evaluación neurológica.

El no reconocimiento del infarto agudo en la urgencia, representa una pérdida de oportunidad para la intervención aguda y pronta implementación de terapias de prevención secundaria con el consiguiente incremento en la mortalidad y morbilidad <sup>273-275</sup>.

En nuestro estudio, el sexo femenino fue el más afectado, lo que coincide con reportes previos de que las mujeres con infarto cerebral experimentan mayores demoras y más dificultades diagnósticas en el departamento de emergencia <sup>276</sup>. Además es frecuente que síntomas sensitivos, mareos o cefalea se interpreten como de origen psicossomático y no orgánico <sup>273</sup>.

El ataque cerebral isquémico, es menos sospechado en la población joven por la presunta ausencia de factores de riesgo vascular, sin embargo estudios recientes y nuestros hallazgos enfatizan que los factores de riesgo cardiovascular son más frecuentes de lo esperado en esta población <sup>12</sup>.

Tres situaciones se asociaron a la presencia de errores diagnósticos en nuestra serie: la afectación de la circulación vascular posterior, la presentación clínica con síntomas no específicos (cefalea, náuseas y mareos) y la falta de detección de signos neurológicos como el síndrome de Horner, ataxia y nistagmus durante la evaluación clínica.

El mayor compromiso del territorio posterior en el grupo de pacientes con error diagnóstico coincide con lo reportado previamente por Kuruvilla y colaboradores <sup>227</sup>, quienes describieron 8 pacientes con errores diagnósticos de los cuales 7 tuvieron compromiso de este sector vascular. En la mayoría de estos pacientes predominaron los síntomas de vértigo e inestabilidad de la marcha que se interpretaron como de origen periférico.

Las presentaciones clínicas inespecíficas aumentan el error diagnóstico como ha sido previamente reportado, lo que coincide con los datos de nuestra serie ya que la escala de NIHSS no considera síntomas tales como mareos, vómitos, cefaleas e inestabilidad en su puntuación, por lo tanto subestima la gravedad del infarto especialmente en aquellos del territorio posterior <sup>273,277-279</sup>.

Además las típicas manifestaciones localizadoras de los síndromes alternos motores-sensitivos, parálisis oculomotoras y defectos del campo visual <sup>277</sup> estuvieron presentes únicamente en el 30 % de los que tuvieron error diagnóstico; ocurriendo estos en menos del 20 % de los pacientes con infarto del circuito posterior <sup>278</sup>.

Las isquemias del cerebelo simulando vértigo periférico fueron causa de error en 4 de nuestros pacientes, esto sucede con frecuencia ya que el infarto en dicho territorio es habitualmente confundido en el contexto agudo <sup>280</sup>. Probablemente un mejor entrenamiento en las maniobras del test de impulso cefálico (HINTS) durante la evaluación en el departamento de emergencia reduzca las posibilidades de error, aún en presencia de estudios de neuroimágenes normales <sup>281,282</sup>.

La disección arterial fue el diagnóstico final más frecuente en el grupo de pacientes con error diagnóstico; cefalea y cervicalgia fueron los síntomas de presentación más

habituales. La cefalea es una manifestación cardinal de las disecciones y puede en muchas ocasiones ser el único síntoma de presentación, o bien acompañarse de signos sutiles al examen como la presencia de Horner requiriendo un alto índice de sospecha clínica <sup>283</sup>. Por lo tanto de no existir síntomas neurológicos focales el diagnóstico se hace más dificultoso en la urgencia favoreciendo la demora. Numerosos estudios que investigaron sobre la disección cervicocefálica han descrito la demora diagnóstica en esta patología <sup>284</sup>. En nuestro estudio retrospectivo que analizó 58 pacientes (39 varones) consecutivos con diagnóstico de disección cervicocefálica con edad media de  $48,52 \pm 13,20$  (rango: 26 - 76) años donde analizamos las características epidemiológicas, factores de riesgo, síntomas de presentación, tratamiento y evolución de esta población, la demora media en el diagnóstico fue de  $168,60 \pm 219,57$  (1 - 720) horas <sup>67</sup>.

El dolor que como hicieramos referencia anteriormente, puede constituir el único síntoma en las disecciones; puede a su vez tener características continuas o bien intermitentes dificultando aún más el contexto clínico del paciente en la emergencia. Como hemos descrito en un estudio sobre diferentes patrones de dolor en pacientes con disección vertebral; en la mitad de dichos pacientes el dolor se manifestó en forma de ataques recurrentes separados por periodos libres de dolor. El posible mecanismo postulado para esta presentación atípica del dolor en las disecciones vertebrales, sería similar a lo propuesto en el caso de la disección de la carótida interna, el fenómeno de ruptura de la pared arterial puede ocurrir en pasos y el dolor puede estar presente por días o recurrir incluso durante varias semanas, acompañados o no de eventos vasculares transitorios o infartos cerebrales asociados. En cada momento luego de ocurrido el desgarro inicial al aumentar el sangrado intramural expande su tamaño

generando una reagudización de los síntomas; este patrón intermitente de dolor en las disecciones vertebrales descrita en esta serie, fue observado más frecuentemente en pacientes jóvenes y se asoció más a una localización hemicraneal, a menor edad, a mayor demora diagnóstica (probablemente como consecuencia de los periodos libres de dolor), a extensión intracraneana de las disecciones vertebrales, y por lo tanto a peor pronóstico <sup>285</sup>.

Creemos que las limitaciones en el diagnóstico de infarto cerebral en los jóvenes en nuestra serie, pueden deberse a que la evaluación inicial de casi todos nuestros pacientes no fue realizada por neurólogos. Algunos estudios afirman que la temprana evaluación por un neurólogo en la emergencia reduce la posibilidad de error <sup>273</sup>.

Otro aspecto relevante en el periodo agudo del infarto cerebral lo constituye la hipertensión arterial aguda, la cual como describiéramos anteriormente no ha sido explorada en la población joven y los mecanismos implicados en el desarrollo de la misma aún son desconocidos. Optimizar el manejo de la tensión arterial durante la fase aguda podría tener implicancias funcionales en el futuro del paciente. En nuestro estudio hemos analizado la evolución de la tensión arterial en pacientes jóvenes en las primeras horas del infarto cerebrovascular agudo con o sin comorbilidades. Menos del 45 % de nuestra población presentó hipertensión al ingreso, la mayoría de estos pacientes mostraron un aumento concomitante tanto de la presión arterial sistólica como de la diastólica; la hipertensión y el tabaquismo fueron los factores de riesgo vascular más frecuentes en esta población. En nuestra serie, el grupo de pacientes con comorbilidades fueron predominantemente varones, y tenían una presión arterial sistólica y diastólica iniciales más elevadas al ingreso hospitalario.

Con respecto a la evolución de la tensión arterial, tanto la sistólica como la diastólica disminuyeron durante los primeros días, pero esta reducción ocurrió solo en forma significativa en el caso de la sistólica. Las curvas de evolución de la presión arterial fueron diferentes según la presencia o no de comorbilidades; el grupo con factores de riesgo, tuvo medidas de tensión arterial persistentemente más elevadas durante todo el seguimiento. Otro dato relevante fue que aunque los pacientes del grupo sin factores de riesgo no presentaron hipertensión arterial inicial, igual sufrieron una reducción progresiva y espontánea de la tensión arterial durante todo el período de observación, pero de manera menos notable que los enfermos con factores de riesgo.

Nuestros resultados demostraron, que los pacientes jóvenes con infarto cerebral agudo tienen una menor tendencia a presentarse hipertensos al inicio del ataque cerebral, que las fluctuaciones de la tensión arterial son menos pronunciadas que lo descrito anteriormente en las poblaciones de mayor edad<sup>238,242,243</sup> y que la presencia de condiciones pre - existentes pueden contribuir al incremento de la presión arterial en las primeras horas del evento cerebrovascular<sup>239,242,243</sup>. Nuestros resultados en el grupo sin factores de riesgo también sugieren que otros fenómenos podrían estar involucrados en la variabilidad de la tensión arterial durante las siguientes horas del ataque cerebral agudo y no solo la presencia de condiciones comórbidas; probablemente otros mecanismos como la disautonomía transitoria o la respuesta al estrés podrían suponerse responsables de este comportamiento<sup>241</sup>.

Otro aspecto a considerar es la potencial asociación entre el tamaño del infarto y su repercusión en la crisis hipertensiva, hasta el momento esta correlación ha presentado resultados contradictorios<sup>238,286-290</sup>.

Nuestros resultados demostraron que el mayor tamaño del infarto (ya sea medido a través del volumen del mismo, o bien por el grado de severidad neurológica medida por la escala de NIHSS), no se correlacionó con valores de tensión arterial más elevada al ingreso en esta población joven. Por el contrario, un mayor volumen del infarto se asoció con una presión arterial más baja al ingreso, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. De manera similar, otros estudios que evaluaron los mecanismos subyacentes de la hipertensión en el ataque cerebrovascular isquémico agudo no hallaron relación entre el tamaño del infarto cerebral y la presión arterial al ingreso <sup>238,286</sup>. Sykora y colaboradores en una cohorte de 55 pacientes con isquemia cerebral (edad media: 58 años), reportaron que ni el grado de severidad del infarto (medido según el puntaje de NIHSS), ni el volumen del infarto tenían correlación con la presión arterial al ingreso y postularon que la lesión de regiones cerebrales específicas y no el tamaño de la lesión podrían ser responsables de los cambios de la presión arterial durante el evento cerebrovascular isquémico agudo <sup>287</sup>. Christensen y colaboradores analizaron el curso de la presión arterial en el ictus cerebral agudo y su relación con la severidad del mismo en pacientes mayores, y encontraron que una caída en la presión arterial durante las primeras 4 horas después del ingreso se asoció con ataques cerebrovasculares más leves, mientras que una tensión arterial elevada y sostenida se relacionaba con eventos cerebrovasculares más severos. Los pacientes con un ataque cerebral de leve a moderado tienden a tener una presión arterial más alta al ingreso y esta tiende a disminuir dentro de las primeras horas <sup>288</sup>. Vemmos y colaboradores analizaron una cohorte anciana, y describieron que la gravedad del ataque cerebrovascular se correlacionaba con una presión arterial más alta durante las primeras 24 horas en todos los subgrupos isquémicos, con la excepción de los infartos

lacunares <sup>289</sup>. Sin embargo, Jørgensen y colaboradores en un estudio más amplio, que involucró a 1345 pacientes, demostraron que la presión arterial en pacientes con ataque cerebrovascular agudo no estaba relacionada con la gravedad inicial del mismo ni con el tamaño de la lesión <sup>290</sup>.

Por lo tanto, consideramos que el tamaño del infarto (analizado morfológicamente por estudio de imágenes o bien considerando la severidad del déficit neurológico) no sería tampoco un factor responsable de la hipertensión aguda en los pacientes jóvenes con infarto cerebral agudo.

Numerosos estudios previos, describieron que los antecedentes de hipertensión y sexo masculino eran condiciones frecuentes que podrían predisponer a valores de tensión arterial más elevados al ingreso. Sin embargo, la mayoría de estos estudios evaluaron poblaciones de mayor edad, incluyeron pacientes con ataques isquémicos transitorios y/o hemorragias cerebrales y en muchos de ellos el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el primer registro de la presión arterial fue más allá de las primeras 24 horas del evento <sup>239,242,291</sup>. Una publicación más reciente que evaluó la presencia de hipertensión en el infarto cerebral en la sala de emergencias informó una prevalencia de presión arterial sistólica y diastólica al ingreso de 76,5 % y 32,3 %, respectivamente. Sin embargo, en su análisis no se consideraron el tiempo de evolución del cuadro neurológico o el grado de severidad del déficit <sup>241</sup>.

Otros trabajos que analizaron la evolución de la presión arterial durante la fase aguda incluyeron eventos cerebrovasculares isquémicos y/o hemorrágicos ocurridos en la población de mayor edad. Wong y col. informaron que tanto la presión arterial

sistólica como la diastólica descienden en forma lineal durante las primeras 48 horas

238

Más recientemente Mustanoja y colaboradores evaluaron la relación entre la tensión arterial y la evolución a largo plazo en pacientes jóvenes con infarto cerebral. Los valores de presión arterial solo se midieron al ingreso del paciente en la unidad hospitalaria y a las 24 horas y encontraron que los niveles de tensión arterial descendían significativamente dentro de ese plazo de tiempo<sup>292</sup>.

El valor de nuestra investigación, reside en el análisis de la evolución de la presión arterial en una cohorte seleccionada (excluyendo aquellos pacientes con hemorragias o ataques isquémicos transitorios), constituida por pacientes jóvenes con y sin comorbilidades, ingresados después de un infarto cerebral dentro de las primeras 24 horas del ataque y seguidos intensivamente por un periodo de 48 horas.

### **3.5. CONCLUSIÓN**

Nuestros datos son los primeros en nuestro país sobre el uso de trombolisis endovenosa en pacientes jóvenes en un centro de atención público y en otro privado; presenta como limitaciones el número pequeño de pacientes que fueron finalmente tratados, y el carácter retrospectivo del mismo, pero a su vez destaca que el tratamiento es posible en nuestro medio si los recursos se encuentran disponibles, y que los resultados pueden ser similares a lo descrito en otros países. Un conocimiento más profundo de los obstáculos que interfieren en la aplicación de las terapias de reperfusión cerebral en los adultos jóvenes permitirá mejorar y sortear

esos impedimentos. El tratamiento en este grupo de pacientes es muy importante, para mejorar las chances de reinserción social y laboral de los enfermos. Nuestros resultados, como los de la mayoría de los estudios de trombolíticos en esta población sugieren que los pacientes jóvenes tienen mejor pronóstico que los pacientes más añosos con infartos cerebrales de iguales características. A pesar de la mayor prevalencia en este grupo etario de ciertas causas especiales de ataque cerebral (como por ejemplo la disección cervicocefálica), la información disponible señala que la trombolisis sería segura e igualmente beneficiosa en esta población. La reperusión rápida y eficaz sigue siendo el único enfoque probado para reducir la discapacidad en el ataque cerebrovascular isquémico también de estos enfermos. La trombectomía ha sido un gran avance y sus indicaciones continúan ampliándose; así como la versatilidad y originalidad de los dispositivos empleados en este novedoso paradigma. El ataque cerebrovascular leve, la oclusión distal y los pacientes con un núcleo isquémico grande son las fronteras actuales en las que se centran los ensayos aleatorizados.

La presencia de los errores diagnósticos ocurrió en un tercio de los pacientes. La demora o el error en la identificación del ataque cerebral en la urgencia puede tener serias consecuencias, ya que se trata de una condición que no diagnosticada a tiempo, puede empeorar el pronóstico de estos pacientes, perdiéndose la oportunidad de instaurar tratamientos de reperusión vascular, con el consiguiente incremento en la morbimortalidad. Las innovaciones en los sistemas de atención para acelerar el tratamiento son altamente alcanzables y de suma importancia en el objetivo de continuar reduciendo la discapacidad asociada con el infarto cerebral.

El comportamiento de la tensión arterial en pacientes jóvenes con infarto cerebrovascular agudo no ha sido suficientemente explorado; nuestro estudio constituye el primero que evalúa la evolución de la presión arterial en esta población. Consideramos que una cohorte de pacientes seleccionada, sin factores de riesgo vascular u otra condición que pudiera alterar la función autonómica podría ser un modelo de utilidad para estudiar la evolución natural de la tensión arterial durante las primeras horas del ataque cerebral, ya que esta población presenta menos factores distractores. En segundo lugar, nuestros resultados destacaron que la mayoría de los pacientes jóvenes con infarto cerebrovascular agudo se encontraron normotensos al ingreso, y que a pesar de los valores iniciales de presión arterial, presentaron igualmente un descenso espontáneo durante las siguientes horas de instaurado el ictus cerebral. Así mismo, la disminución de la presión arterial en esta población fue menos pronunciada que lo descrito por otros autores.

Finalmente, conocer los factores involucrados en la “crisis hipertensiva aguda” del infarto cerebral en los pacientes jóvenes, podría contribuir al desarrollo de estrategias para el manejo más racional de los pacientes en esta emergencia médica.

## CAPÍTULO 4

### ASPECTOS COGNITIVOS Y PSICOSOCIALES DEL PACIENTE JOVEN CON ACV

#### 4.1. INTRODUCCIÓN

En los jóvenes, como comentamos anteriormente, el ataque cerebral es relativamente infrecuente pero genera un alto impacto social y económico ya que las secuelas neurológicas sufridas afectan a las personas en los momentos más productivos de sus vidas en comparación con los eventos vasculares ocurridos en adultos mayores <sup>29</sup>.

Además de ser fundamental la identificación de los factores de riesgo vascular y las etiologías capaces de originar el evento vascular, también es de sumo interés conocer el pronóstico luego del ataque cerebral en especial desde la perspectiva de los pacientes jóvenes, ya que habitualmente los mismos poseen una larga expectativa de vida que puede incluso llegar a alcanzar varias décadas. Luego del ataque cerebral, los pacientes jóvenes deben repentinamente enfrentarse con numerosas inseguridades en cuanto a su futuro, especialmente por encontrarse en un periodo de la vida, donde se encuentran en los momentos más activos de sus carreras o actividades laborales, esto mismo sucede también con aquellos aspectos relacionados con la planificación familiar. Por consiguiente, la información en estos pacientes no solo debe limitarse a la búsqueda de los factores de riesgo o a las causas del evento vascular sino también se debe tener en cuenta las consecuencias que tendrá ese evento cerebrovascular en la vida del paciente <sup>293</sup>.

En los escasos estudios que han evaluado las consecuencias psicológicas y sociales del ataque cerebrovascular en pacientes en edad laboral, más allá de describirse las

dificultades en el retorno a su trabajo, existen algunas evidencias del impacto negativo en otros matices relacionados con la participación social del enfermo, incluidos los efectos en detrimento de su vida familiar, de sus necesidades financieras insatisfechas y en el deterioro de su vida sexual <sup>27</sup>.

Entre los aspectos muchas veces subestimados en los pacientes jóvenes con ataque cerebral se destaca la presencia de los trastornos psiquiátricos y dentro de ellos especialmente los cuadros de ansiedad y la depresión; siendo este último considerado como el más relevante por su mayor incidencia. Se lo define como cualquier estado depresivo existente luego del desarrollo de un evento cerebrovascular, independientemente del tiempo de inicio de los síntomas. Es importante destacar que aquellos enfermos que han sufrido un evento vascular cerebral tienen el doble de probabilidades de desarrollar depresión en comparación con la población general <sup>294,295</sup>. Se ha descrito la presencia de síntomas depresivos en 28 al 46 % de los pacientes jóvenes con ataque cerebral luego de un periodo de seguimiento de 6 a 12 años. Por otro lado, también se identificó a la ansiedad como otro trastorno psiquiátrico frecuente, aunque no existe clara información acerca de su influencia en la vida diaria del paciente.

Un registro de prevalencia de depresión que incluyó 3689 pacientes con ataque cerebral en el sur de Londres, evaluó a esta población durante un periodo de 5 años, y observó la presencia de este trastorno del ánimo en un 33 % de los pacientes a los 3 meses, 28 % al año, 32 % a los 3 años y 31 % a los 5 años. Cuarenta y ocho por ciento de los pacientes no presentaron depresión en ningún momento del periodo evaluado <sup>296</sup>. Según otro estudio, basado en una revisión sistemática sobre incidencia de

depresión, la misma puede alcanzar el 52 % dentro de los 5 años, con una prevalencia cercana al 29 % y continuaría permaneciendo estable a lo largo de un periodo de 10 años. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la presencia de depresión es variable en los distintos ensayos realizados debido a numerosas diferencias metodológicas, en cuanto a las características de la población estudiada, los criterios de inclusión/exclusión, el tiempo desde el evento así como el lugar en el cual la evaluación se llevó a cabo <sup>297</sup>.

Otro aspecto destacado lo constituye que esta asociación sería aún mayor en individuos menores de 65 años y no sufriría modificaciones al ajustarse por la presencia de comorbilidades tales como el tabaquismo, uso de alcohol, inhibidores de la recaptación de serotonina, apoyo social o adherencia al tratamiento médico <sup>298</sup>.

Se ha descrito, que la existencia de síntomas depresivos a su vez tendrían un gran impacto en el proceso de recuperación y en la vida diaria del paciente luego del evento vascular <sup>299-301</sup>. Se ha observado que los pacientes con antecedentes de ataque cerebral, tienen un riesgo aumentado de suicidio (alcanzando hasta un 7 %), o de ideación suicida (entre 6 – 15 %) ya sea tanto en la fase aguda como en la crónica, y esto se manifiesta especialmente en aquellos pacientes con trastornos actuales del ánimo o con antecedentes previos de depresión <sup>302,303</sup>.

Otros elemento a considerar en la evolución de estos pacientes, es la disfunción sexual. Un estudio de seguimiento a corto plazo sobre este problema en pacientes jóvenes con ataque cerebrovascular (de 18 a 45 años de edad), encontró una disminución de la función sexual en el 22,5 % de los casos <sup>304</sup>. En la población general con eventos cerebrovasculares, la disfunción sexual es causada por múltiples factores,

que varía desde déficits neurológicos (por ejemplo, negligencia hemisensitiva <sup>305</sup> o afasia) hasta problemas psicológicos como la depresión <sup>306</sup>. Se desconocen las contribuciones relativas y los efectos a largo plazo de los diversos factores en la población joven con ataque cerebrovascular. Así mismo la hipersexualidad también podría ser un problema después de un ictus cerebrovascular en el joven. Un estudio describió esta complicación solo en uno de los 71 pacientes jóvenes evaluados con ataque cerebrovascular, aunque este resultado podría haber sido una subestimación, ya que no se investigó la opinión de las parejas de los pacientes <sup>304</sup>. Se sospecha que esta complicación podría ser como resultado de la desinhibición debida a lesiones en los circuitos frontostriatales y también del lóbulo temporal, después de un evento cerebrovascular.

El regreso al trabajo de un joven después del ataque cerebral es un determinante importante de la satisfacción con la vida, <sup>307,308</sup> e incluso es una necesidad para muchas personas para sustentarse económicamente. Además de las implicancias personales para los pacientes, la incapacidad de volver al trabajo después de un evento cerebrovascular impone una carga económica para la sociedad en general, debido a la pérdida de años productivos de empleo <sup>309</sup>. Sin embargo, solo unos pocos estudios han abordado este tema tan importante. La información hasta la fecha indica que aproximadamente el 50 al 80 % de los pacientes con ataques cerebrovasculares regresaron a trabajar después de un seguimiento máximo de 4 años <sup>189,310-313</sup>.

Hasta la actualidad no existen trabajos que evalúen la prevalencia de depresión, y el impacto psico social en la población joven con ataque cerebral en nuestro país, como así como tampoco en Latinoamérica y la información a nivel mundial es aun también

escasa y no concluyente debido a las diferencias metodológicas desarrolladas en los diferentes estudios.

## **4.2. OBJETIVOS**

### **General**

- Determinar la prevalencia de depresión en una población ambulatoria de sujetos jóvenes afectados por un infarto cerebral.

### **Especificos**

- Estimar la severidad de la depresión clasificándola en leve, moderada o severa y determinar su frecuencia relativa.

- Determinar la frecuencia de síntomas depresivos menores.

- Evaluar el impacto en la relación de pareja del ataque cerebrovascular

- Establecer el grado de reinserción laboral

- Calcular el grado de recurrencia de nuevos eventos vasculares en la población con infarto cerebral.

- Comparar las características clínicas entre aquellos pacientes que desarrollaron depresión luego del ataque cerebral con aquellos que no lo presentaron.

- Determinar si existe una correlación entre el grado de severidad del evento cerebrovascular y / o el grado de discapacidad y la depresión.

### **4.3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **4.3. a. Diseño del estudio:**

Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal en el que se evaluó a todos los pacientes con antecedentes de infarto cerebrovascular en seguimiento ambulatorio por el Servicio de Neurología del Hospital Británico de Buenos Aires. Se evaluó la presencia de depresión a partir de un instrumento validado, estandarizado y auto-administrado (Beck Depression Inventory, BDI) <sup>314</sup>, se administró el test de Folstein (Mini-Mental State Examination) <sup>315</sup> para la evaluación de las funciones cognitivas. Se clasificó el grado de discapacidad del paciente de acuerdo al índice de Barthel <sup>316</sup> y a la escala de Rankin modificada <sup>317</sup> y se obtuvieron variables clínico-demográficas a partir de un cuestionario y el análisis de la historia clínica. Este trabajo contó con la aprobación del comité de ética y revisión institucional del Hospital Británico. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar.

Para el análisis se incluyeron pacientes adultos jóvenes (entre 16 y 55 años) con antecedentes de un infarto cerebral confirmado por un estudio de neuroimagen como resonancia magnética de cerebro y/o tomografía computada. Se excluyeron aquellos pacientes con ataque isquémico transitorio, y aquellos con alteraciones en la comunicación que impidieran la realización de los cuestionarios administrados (ej.: disminución severa en el nivel de la conciencia, afasia severa, trastornos cognitivos graves), o que no pudieran concurrir a la entrevista por su grado de discapacidad.

#### **4.3. b. Definición de depresión y grado de severidad**

Se consideró depresión cuando el paciente presentó cualquier valor mayor o igual a 10 puntos en la escala BDI, si el paciente había sido previamente diagnosticado de

depresión en la historia clínica o si se encontraba en tratamiento antidepresivo. Asimismo, se consideró como no-deprimidos a los individuos con un BDI entre 0 - 9. En cuanto a la severidad de la depresión, los rangos de BDI fueron los siguientes: leve 10-18, moderada 19 - 29 y severa mayor a 30. Se consideró que los pacientes con resultados de BDI entre 5 - 9 puntos presentaban síntomas depresivos menores.

#### **4.3. c. Variables a analizar y su definición**

- Edad al momento del ataque cerebral y la edad al momento de realización del cuestionario.
  
- Años de escolaridad, sexo, estado civil (casado, soltero o divorciado) según lo referido por el paciente.
  
- Antecedentes:
  
- Tabaquismo previo o actual, definido como el consumo de al menos un cigarrillo diario durante un transcurso de un año referido por el paciente o registrado en la historia clínica.
  
- Hipertensión arterial, definida como si fue diagnosticada previamente por un médico, reportada en la historia clínica o si el paciente se encontrara en tratamiento con una droga antihipertensiva.
  
- Dislipemia, definida como si fue diagnosticada por un médico previamente o reportada en la historia clínica o si el paciente se hallara en tratamiento con una droga hipolipemiente.

- Diabetes, definida como si fue diagnosticada por un médico previamente, reportada en la historia clínica o si el paciente se encuentra en tratamiento con una droga hipoglucemiante.
- Enfermedad coronaria, definida como si fue diagnosticada por un médico previamente o reportada en la historia clínica.
- Antecedente de ataque cerebral previo, definido como si fue diagnosticado por un médico previamente o reportado en la historia clínica.
- Enfermedad psiquiátrica previa o actual, definida como trastorno psiquiátrico mayor referido por el paciente con necesidad de tratamiento psiquiátrico o seguimiento por especialista de salud mental y/o consignada en la historia clínica.
- Duelo reciente, definido como la presencia de fallecimiento en los últimos 3 meses de un familiar próximo o de una persona significativa de acuerdo a la valoración del paciente.
- Tratamiento antidepresivo o estabilizador del ánimo previo o actual, definido como referido por el paciente o consignado en la historia clínica.

Se clasificó al subtipo etiológico del evento cerebrovascular de acuerdo a la clasificación de TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment Subtype Classification) <sup>5</sup>. Se evaluó la lateralización de la lesión vascular aguda (izquierda, derecha o bilateral) según como fue consignado en la historia clínica. La severidad del ataque cerebral al momento del ingreso hospitalario definido por el valor en puntos de la escala NIHSS <sup>250</sup> y recurrencia del mismo. La discapacidad neurológica al momento

de realización de la evaluación definida según el valor de la escala de Rankin modificada y según el valor del índice de Barthel.

Se analizó el compromiso de las funciones cognitivas de acuerdo al resultado de MMSE según las siguientes categorías: sin compromiso ( $\geq 25$ ) leve (20-24), moderado (11-20) o severo (0-10) (en puntos, variable cuantitativa discreta).

Se indagó la existencia de cambio de actividad laboral definida como si el paciente no se encontrara realizando la misma actividad laboral que realizaba previamente al ictus cerebral porque se halla desocupado o ha debido modificar su trabajo producto del ataque cerebral. Su relación de pareja, donde se consideró que existió una separación o ruptura luego del ataque cerebrovascular si el paciente se divorció o se separó de una pareja significativa de acuerdo a la valoración del enfermo.

#### **4.3. d. Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se analizaron como media y desvío estándar y las variables categóricas como porcentajes. Se desarrolló un análisis bivariado comparando las características demográficas y clínicas de los pacientes que desarrollaron o no depresión. La comparación de variables continuas se realizó con test de student o Mann Whitney según distribución y las variables categóricas con el test de Chi cuadrado. Las correlaciones se evaluaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

#### 4.4. RESULTADOS

##### 4.4. a. Características clínico-demográficas de la población

Se incluyeron en el análisis 34 pacientes jóvenes con infarto cerebral; el 67% (n=23) de los casos fueron mujeres. La edad media de la población al momento del ataque cerebrovascular fue de  $41,76 \pm 9,28$  años (rango: 17 - 55). La edad promedio al momento de completar el cuestionario de depresión fue de  $45,53 \pm 9,78$  años (rango: 21 - 59). El tiempo transcurrido entre el evento cerebrovascular índice y la realización del BDI fue de 3,8 años (rango: 0,06 - 14 años).

La frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular fue la siguiente: tabaquismo 44 % (n = 15), hipertensión arterial 20 % (n = 7), dislipemia 20 % (n = 7) y diabetes mellitus 11 % (n = 4). En cuanto al subtipo etiológico del ataque cerebral: el 35 % (n = 12) de los eventos fue secundario a otras causas determinadas (ej.: disección carotídea, trombosis venosa, etc.), en el 29 % (n = 10) de los casos no se pudo determinar la causa del ataque cerebral, el 17 % (n = 6) fue de causa cardioembólica, el 14 % (n = 5) fue por oclusión de pequeño vaso (infarto lacunar) y el 2 % (n = 1) fue debido a enfermedad aterosclerótica de gran vaso.

La escolaridad media de la población fue de  $13,9 \pm 3,23$  años (rango: 7-21 años).

En cuanto a los antecedentes psiquiátricos de la población, un 14 % (n = 5) presentaba historia previa de depresión así como un 5 % (n = 2) de trastorno de pánico. Al momento de la administración del cuestionario de depresión un 14 % (n = 5) se encontraba atravesando un duelo reciente. El 2 % (n = 1) de la población se encontraba recibiendo tratamiento con fármacos antidepresivos. El 50 % (n=17) de las lesiones afectaron el lado izquierdo del cerebro, el 38 % (n=13) el derecho y en 11 % (n=4) las

lesiones fueron bilaterales. La media de NIHSS al ingreso hospitalario fue de  $6,68 \pm 8,23$  puntos (rango: 0 - 31), el mRS medio fue de  $1,03 \pm 1,17$  (rango: 0 - 4), el índice de Barthel promedio fue de  $95,15 \pm 12,68$  (rango: 35 - 100) y la media de MMSE fue de  $29,03 \pm 1,29$  (rango: 25 - 30). El valor medio de la escala BDI fue de  $7,47 \pm 5,90$  puntos (rango: 0-23). En cuanto al estado civil, el 52 % (n=18) se encontraba casado, el 32 % (n = 11) soltero y el 14 % (n = 5) divorciado.

Un resumen de las principales características clínico-demográficas de la población se describe en la Tabla 4.1.

**Tabla 4.1: Características clínico-demográficas de 34 pacientes jóvenes con infarto cerebral.**

| Variable                           | n (%) o media $\pm$ SEM (rango) |
|------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Edad al ACV (años)</b>          | 41,76 $\pm$ 1,593 (17 - 55)     |
| <b>Edad al cuestionario (años)</b> | 45,53 $\pm$ 1,679 (21 - 59)     |
| <b>Educación (años)</b>            | 13,94 $\pm$ 0,555 (7 - 21)      |
| <b>Mujer</b>                       | 23 (67,6)                       |
| <b>Estado civil</b>                |                                 |
| Casado                             | 18 (53)                         |
| Soltero                            | 11 (32,3)                       |
| Divorciado                         | 5 (14,7)                        |
| <b>Factores de riesgo</b>          |                                 |
| Tabaquismo                         | 15 (44,1)                       |
| Hipertensión arterial              | 7 (20,6)                        |
| Dislipemia                         | 8 (23,5)                        |
| Diabetes mellitus                  | 4 (11,8)                        |
| <b>Otros antecedentes</b>          |                                 |
| Enfermedad coronaria               | 2 (5,9)                         |
| ACV previo                         | 1 (2,9)                         |

|                                    |                          |
|------------------------------------|--------------------------|
| <b>Antecedentes psiquiátricos</b>  | 6 (17,6)                 |
| Depresión                          | 5 (2)                    |
| Duelo reciente                     | 5 (14,7)                 |
| Uso de antidepresivos              | 1 (2,9)                  |
| <b>Regreso al trabajo habitual</b> | 17 (50)                  |
| <b>Separación pareja</b>           | 5 (14,7)                 |
| <b>NIHSS</b>                       | 6,68 ± 1,412 (0 - 31)    |
| <b>mRS</b>                         | 1,03 ± 0,199 (0 - 4)     |
| <b>Indice de Barthel</b>           | 95,15 ± 2,145 (35 - 100) |
| <b>MMSE</b>                        | 29,03 ± 0,219 (25 - 30)  |
| <b>BDI</b>                         | 7,47 ± 0,999 (0 - 23)    |

Referencias: ACV: ataque cerebral; NIHSS: National Institutes of Stroke Scale; mRS: modified Rankin Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; BDI: Beck Depression Inventory.

#### 4.4. b. Prevalencia de depresión

Al momento de la evaluación, once pacientes (33 %) presentaban depresión. La depresión fue de grado leve en 9 de los casos y moderada en 2. No hubo casos de depresión severa. El resto de la población no presentó síntomas de depresión. El único sujeto que presentó 2 eventos cerebrovasculares no se encontraba deprimido al momento de la evaluación.

La frecuencia de depresión en relación al tiempo transcurrido desde el evento cerebrovascular hasta la evaluación fue: 33 % en pacientes con menos de 1 año de evolución, en aquellos evaluados en el intervalo de 1 a 5 años fue de 35 % y en aquellos pacientes con más de 5 años de transcurrido el evento vascular fue de 37 %.

Se compararon las diferentes características de aquellos pacientes deprimidos versus aquellos que no presentaron síntomas de la misma, en relación a la edad al momento del cuestionario, al nivel de educación, presencia de factores de riesgo vascular, grado

de discapacidad, localización del infarto, relación de pareja y retorno a la actividad laboral habitual (Tabla 4.2). Se observó un incremento en la proporción de pacientes del sexo femenino, una mayor frecuencia de ruptura de relación de parejas y un mayor grado de déficit neurológico medido en las diferentes escalas de discapacidad en el grupo con depresión pero carente de significancia estadística; y solo existieron diferencias significativas en relación a un mayor consumo de tabaco en aquellos pacientes del grupo con depresión.

La distribución de los diferentes subtipos de eventos cerebrovasculares según la clasificación de TOAST fue la siguiente: en los sujetos deprimidos 27 % correspondió a otras causas determinadas, 27 % eran indeterminados, 18 % cardioembólicos, 18 % lacunares y 9 % fueron secundarios a aterosclerosis de gran vaso. En los individuos no-deprimidos la distribución fue la siguiente: 39 % fueron de otra causa determinada, 30 % indeterminados, 17 % cardioembólicos y 13 % lacunares.

No hubo diferencias en la frecuencia de depresión en los sujetos con historia previa de depresión o ansiedad comparando con los individuos sin antecedentes psiquiátricos (33 % vs 32 %).

Únicamente el 36 % (n = 4) de los sujetos deprimidos se encontraba casado, el 45 % (n = 5) era soltero y el 18 % (n = 2) divorciado. En cambio, el 60 % (n = 14) de los individuos no-deprimidos estaba casado al momento de la evaluación, el 26 % (n = 6) era soltero y el 13 % (n = 3) estaba divorciado. Por otra parte, al analizar la tasa de depresión de acuerdo al estado civil, el 22 % (n = 4) de los sujetos casados se deprimió, el 45 % (n = 5) de los solteros y el 40 % (n = 2) de los divorciados.

**Tabla 4.2: Comparación de las características demográficas y clínicas entre sujetos deprimidos y no-deprimidos.**

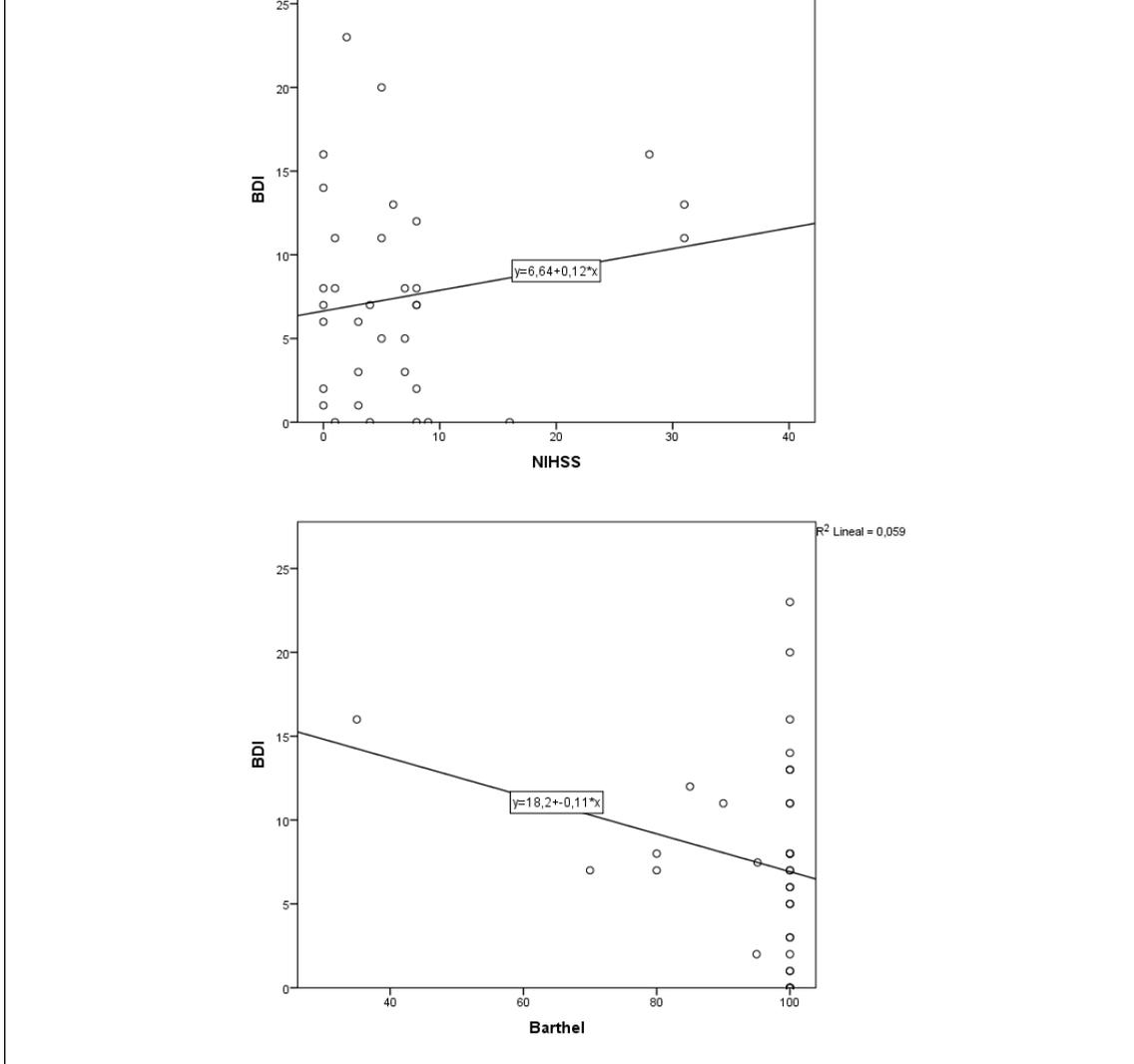
| <b>Variable</b>                     | <b>Deprimidos n (%)</b><br>o media ± SEM<br>(rango) | <b>No-deprimidos n (%)</b><br>o media ± SEM (rango) | <b>p</b> |
|-------------------------------------|---|---|----------|
| <b>Edad al ACV ( años)</b>          | 42,64 ± 2,619 (26 – 55)                             | 41,35 ± 2,027 (17 -55)                              | 0,70     |
| <b>Edad al cuestionario ( años)</b> | 45,73 ± 2,216 (33 – 58)                             | 45,43 ± 2,276 (21 – 59)                             | 0,92     |
| <b>Educación (años)</b>             | 14,27 ± 1,045 (9 – 21)                              | 13,78 ± 0,665 (7 – 20)                              | 0,69     |
| <b>Mujer</b>                        | 9 (81,8)  | 14 (60,9)   | 0,27     |
| <b>Factores de riesgo CVR:</b>      |   |   |          |
| Tabaquismo                          | 8 (72,7)  | 7 (30,4)  | 0,03     |
| Hipertensión arterial               | 1 (9,1)   | 6 (26,1)  | 0,38     |
| Dislipemia                          | 3 (27,3)  | 5 (21,7)  | 1        |
| Diabetes mellitus                   | 1 (9,1)   | 3 (13)  | 1        |
| Enfermedad coronaria                | 1 (9,1)   | 1 (4,3)   | 1        |
| ACV previo                          | 0 (0)   | 1 (4,3)   | 1        |
| <b>Duelo reciente</b>               | 3 (27,3)  | 2 (8,7)   | 0,3      |
| <b>Regreso al trabajo habitual</b>  | 5 (45,5)  | 12 (52,2)   | 1        |
| <b>Separación de pareja</b>         | 3 (27,3)  | 2 (8,7)   | 0,30     |
| <b>NIHSS</b>                        | 10,64 ± 3,834 (0 – 31)                              | 4,78 ± 0,848 (0 – 16)                               | 0,53     |
| <b>mRS</b>                          | 1,27 ± 0,428 (0 – 4)                                | 0,92 ± 0,226 (0 -3)                                 | 0,56     |
| <b>Índice de Barthel</b>            | 91,82 ± 5,888 (35 – 100)                            | 96,67 ± 1,710 (70 -100)                             | 0,53     |
| <b>MMSE</b>                         | 29,36 ± 0,244 (28 – 30)                             | 28,88 ± 0,310 (25 -30)                              | 0,50     |
| <b>BDI</b>                          | 14,55 ± 1,186 (7 – 23)                              | 4,23 ± 0,656 (0 – 8)                                | < 0,001  |

Referencias: ACV: ataque cerebral; NIHSS: National Institutes of Stroke Scale; mRS: modified Rankin Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; BDI: Beck Depression Inventory, CVR: cardiovascular, SEM: error estandar de la media. Tests estadísticos utilizados: Mann Whitney y test de Chi cuadrado, significancia estadística:  $p < 0,05$ .

No se observó correlación en relación al grado de depresión y el déficit neurológico (BDI versus NIHSS) (coeficiente de correlación: -0.008,  $p=0.96$ ), así como tampoco

entre el puntaje de la escala de Beck y el valor del índice de Barthel (coeficiente de correlación: 0,21, p=0,22) (Figura 4.1).

**Figura 4.1: Correlaciones entre la severidad de la depresión de acuerdo al puntaje del inventario de Beck y severidad del ataque cerebral según el puntaje de la NIHSS y grado de discapacidad de acuerdo al índice de Barthel.**



Referencias: BDI: Beck depression inventory, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale. Test estadístico utilizado: correlación de Spearman. Comparación de BDI versus NIHSS:  $r: -0,008, p=0,96$ ; comparación de escala de Beck y el valor del índice de Barthel:  $r: 0,21, p=0,22$ ; significancia estadística:  $p < 0,05$ .

#### **4.4. c. Impacto laboral y familiar y recurrencia del evento cerebrovascular isquémico**

El 50 % de la población no pudo continuar con su actividad laboral habitual, pudiendo estar desocupado al momento de la evaluación o teniendo que haber modificado su ocupación por actividades de menor exigencia o responsabilidad. Una comparación entre sujetos deprimidos y no deprimidos no mostró diferencias en cuanto a esta variable entre ambos grupos (54 % vs 47 %).

El 15 % de la población se divorció o se separó de su pareja luego del evento vascular. Esto resultó más frecuente en los sujetos deprimidos (27 %) a comparación de los no-deprimidos (8 %).

Tasa de recurrencia de un nuevo evento cerebrovascular en esta población fue de 3 %. Una paciente mujer con enfermedad de sustancia blanca que presentó un evento menor en el primer episodio con recuperación ad integrum, sufrió un segundo evento que generó una secuela severa motora (hemiplejia faciobraquiocrural derecha). La paciente sufrió progresivo deterioro cognitivo sin recuperación de su déficit funcional motor (como describiéramos anteriormente, esta paciente no presentaba signos o síntomas de depresión).

#### **4.5. DISCUSIÓN**

Nuestro estudio es el primero en Argentina que evalúa la prevalencia de depresión, el impacto laboral y familiar en una población joven con historia de infarto cerebral.

De acuerdo a nuestros resultados podemos evidenciar que al menos 1 de cada 3 individuos que han sufrido un infarto cerebral antes de los 55 años se encuentra

deprimido. Esta prevalencia de depresión es ciertamente superior a la reportada en nuestro medio en individuos sanos de la población general. En un estudio transversal realizado en Buenos Aires con 1335 sujetos de la población general, con una media de edad similar a nuestro estudio ( $40,7 \pm 16,1$  años), se reportó una prevalencia de depresión (BDI >13 puntos) del 20 %<sup>318</sup>.

La prevalencia de depresión en nuestro estudio es similar a lo descrito previamente en la bibliografía para cohortes adultas en general (31 % en una revisión sistemática)<sup>319</sup> pero es el doble a la descrita en la mayor serie específica de adultos jóvenes con ataque cerebral (16,8 %)<sup>188</sup>.

Es necesario a la hora de analizar estos resultados tener en cuenta que la frecuencia de depresión varía significativamente en los distintos estudios de acuerdo a la metodología implementada para su medición. Independientemente de estas diferencias resulta necesario destacar que el 34 % de nuestra población, aunque no cumplió criterios de depresión mayor, sí informó la presencia de síntomas depresivos menores (BDI 5 - 9 puntos). Se ha reportado que los sujetos que presentan síntomas depresivos menores padecen un nivel de malestar psicológico superior al que puede experimentar la población general y presentan así mismo un peor funcionamiento psicosocial<sup>320</sup>. Por lo tanto, los resultados de nuestro trabajo evidencian que más del 60 % de los individuos jóvenes que sufrieron un ataque cerebral presentan algún tipo de sintomatología depresiva. Por último, debemos tener en cuenta que la prevalencia reportada podría ser aún mayor si uno considera que ciertos pacientes fueron excluidos de nuestro estudio por no poder comprender los cuestionarios administrados (individuos con afasia severa o trastornos cognitivos graves) o bien porque el paciente presentaba un grado de incapacidad que le impidiera poder asistir

a la entrevista, así como también fueron excluidos los pacientes con eventos isquémicos transitorios. Por lo cual es razonable pensar que las tasas podrían ser aún más elevadas.

La mayoría de los pacientes evaluados en nuestro estudio fueron mujeres y, comparando ambos sexos, éstas presentaron el doble de depresión que los varones. Se ha descrito que las mujeres tienen 1,7 veces más probabilidades de desarrollar depresión a lo largo de la vida comparando con los hombres y que tanto factores socio-económicos (abuso, menores ingresos económicos y nivel de educación), así como factores biológicos (diferencias hormonales) podrían explicar estas diferencias <sup>321</sup>. La mayor frecuencia de mujeres en nuestra población probablemente se explique debido a que el ataque cerebral isquémico es más frecuente en el sexo femenino en pacientes menores de 35 años (el promedio de edad de nuestra población evaluada fue apenas un poco por encima de esos valores); siendo esto debido a factores de riesgo específicos inherentes al sexo y a la edad reproductiva (uso de anticonceptivos, puerperio) <sup>11</sup>. Por otro lado esta mayor frecuencia de mujeres en nuestra población podría haber incrementado la tasa de depresión general de la muestra.

La información disponible en adultos mayores sugiere que las tasas de depresión en pacientes con ataque cerebral varían significativamente de acuerdo al tiempo desde el evento, siendo más elevadas al año del mismo para luego decaer progresivamente <sup>319</sup>. Este comportamiento se cree que podría estar vinculado al proceso de adaptación psicológica vital luego del ataque cerebral <sup>320</sup>. En nuestra población de pacientes jóvenes, sin embargo, no evidenciamos este fenómeno ya que las tasas de depresión fueron similares independientemente del tiempo transcurrido del evento cerebral,

observándose de hecho una tendencia a una mayor prevalencia de depresión con el paso del tiempo.

La fisiopatología de la depresión asociada al ataque cerebral es compleja y de origen multifactorial, puede variar significativamente en relación al tiempo transcurrido desde el evento y sería producto de una combinación entre la disfunción neurobiológica inducida por la isquemia y un componente de *distress* psicosocial. Es necesario considerar dentro de los factores etiológicos la inter-relación entre el déficit monoaminérgico, la neuroinflamación, la activación secundaria al estrés del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal así como la alteración de la plasticidad neuronal secundaria al proceso isquémico. Se cree que dentro de estas variables, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*) cumpliría un rol central <sup>322</sup>. Entre los factores que podrían predecir el desarrollo de depresión se han asociado, a la discapacidad física, la severidad del ataque cerebral, la existencia de depresión previa al evento y el deterioro cognitivo. Entre otros factores descritos se destacan, la ausencia de apoyo familiar o social luego del ataque cerebral y la presencia concomitante de síntomas de ansiedad <sup>323</sup>.

Numerosas revisiones sistemáticas han identificado que la discapacidad física, la severidad del ataque cerebral, la presencia de depresión previa al evento vascular y el deterioro cognitivo se asociarían de forma significativa con el desarrollo de depresión. Otros factores analizados tales como mayor edad, sexo femenino, diabetes mellitus, subtipo del evento cerebrovascular, nivel de educación, vivir solo y tener antecedentes de ataque cerebral no han mostrado una asociación consistente <sup>324,325</sup>. En nuestra población, el único factor que se asoció significativamente con la depresión fue la

presencia de tabaquismo activo. Más de dos tercios de los sujetos deprimidos eran fumadores al momento de realizar el estudio. Esta cifra es llamativa y preocupante teniendo en cuenta el conocido impacto del tabaquismo en la salud cardiovascular y en el riesgo de desarrollo de cáncer así como de muerte prematura <sup>326</sup>. Estudios previos han demostrado que los sujetos con trastornos mentales fuman significativamente más que la población general así como presentan mayores tasas de tabaquismo pesado. Existe amplia evidencia de que la mayor tasa de enfermedad cardiovascular, cáncer y muerte prematura debido a enfermedad física en los sujetos deprimidos podría atribuirse a una mayor prevalencia de hábitos no saludables, particularmente al consumo de tabaco <sup>327</sup>.

En cuanto a la severidad y la discapacidad neurológica del evento cerebrovascular y su asociación con la depresión, pudimos observar como es esperable que los sujetos deprimidos presentaban un grado de severidad del ataque cerebral al ingreso hospitalario mayor al doble que el de los sujetos no-deprimidos, y mayor discapacidad posterior. Aunque debe tenerse en cuenta que estas diferencias, no han llegado a ser significativas estadísticamente posiblemente como consecuencia de la limitación en el número de pacientes evaluados en nuestro estudio.

Otro dato que vale la pena mencionar en nuestra población, es que pudimos evidenciar desarrollo de sintomatología depresiva *de novo* en pacientes sin antecedentes de historia psiquiátrica. Finalmente, es necesario mencionar que únicamente un paciente se encontraba recibiendo tratamiento antidepresivo al momento de realizar este estudio lo que apoya el consenso general que la depresión luego del ataque cerebral se encuentra frecuentemente subdiagnosticada y subtratada

<sup>328,329</sup>. En un estudio poblacional realizado en Suecia con una media de edad de 76 años se ha evidenciado que al menos la mitad de los pacientes que reportan sintomatología depresiva no se encuentra recibiendo tratamiento antidepresivo a los 3 meses del evento cerebrovascular. Los autores consideran que dentro de las causas que podrían explicar este fenómeno se encuentran un inadecuado seguimiento de los pacientes luego del egreso hospitalario, dificultades para reconocer y diagnosticar la depresión luego del evento cerebrovascular y una actitud “expectante” entre los profesionales que finalmente logran diagnosticarla <sup>330</sup>. En vista de esta información, resulta por lo tanto preocupante la tasa de tratamiento antidepresivo en nuestra población, no solo por ser sensiblemente inferior a la reportada en otras poblaciones sino por el extenso tiempo de seguimiento de nuestros pacientes y la prolongada expectativa de vida de esta población.

Como hicieramos referencia anteriormente, entre otros aspectos relevantes a considerar luego de un ataque cerebral son el impacto en la re - inserción laboral y en la vida social del enfermo. Los estudios que han analizado el impacto social del evento cerebral en la vida del paciente han descrito resultados muy variables en varios de ellos debido a los diferentes criterios metodológicos utilizados para su evaluación, sin embargo en todos ellos se ha demostrado una afectación en varios aspectos de la vida del paciente, con un regreso a su actividad laboral muy variable (0 % a 100 %), una seria repercusión negativa en la relaciones familiares (5 % a 54 %), deterioro en la vida sexual (5 % a 76 %), y las dificultades económicas afectando entre 24 % a 33 % de los casos <sup>27,215</sup>.

En nuestra población, independientemente de la presencia de depresión, el 50 % de los sujetos no pudo retornar a su trabajo habitual, ya sea por no haber podido regresar a la actividad laboral que desempeñaba antes del evento vascular o bien por encontrarse trabajando en tareas de menor intensidad o complejidad. Este dato es aún más relevante si se tiene en cuenta que la mayoría de nuestros pacientes analizados no presentaban ningún grado de discapacidad residual o esta era muy menor (puntaje en la escala de Rankin modificada menor a 1); por lo tanto esta dificultad para regresar al trabajo no se explicaría necesariamente por limitaciones funcionales secundarias a secuelas neurológicas severas.

Estos resultados son similares a lo descrito en otras poblaciones. A pesar que la mayoría de los pacientes sobrevivientes a un ataque cerebral son capaces de alcanzar un buen resultado en términos de realizar tareas o actividades físicas básicas de la vida diaria <sup>331</sup> a menudo experimentan un deterioro más sutil y persistente en otros dominios, como la cognición y el estado de ánimo, que afectan su capacidad para participar plenamente en la sociedad <sup>332</sup> y se postula que estas alteraciones podrían dificultar el retorno a la actividad laboral <sup>333</sup>. A pesar de ser poco o nada el déficit residual físico, el retorno al trabajo es bajo en la mayoría de los estudios realizados entre los pacientes jóvenes con ataque cerebral <sup>331</sup>. Si a su vez se tiene en cuenta que reanudar el mismo es un importante indicador de recuperación para estos pacientes <sup>334</sup>, esta situación tiene un significativo impacto en el bienestar subjetivo y en la satisfacción con la vida para el enfermo. Esta incapacidad o renuencia de los pacientes para volver al trabajo, a pesar de la buena recuperación física, genera una barrera para lograr un óptimo funcionamiento y una mejor calidad de vida en esta población particular de pacientes.

En general, los estudios sugieren un aumento de las tasas de retorno al trabajo a lo largo del tiempo, al menos de dos a cuatro años. Dentro de esta tendencia general, sin embargo, hay un alto grado de variabilidad, la cual se debería probablemente a las diferencias metodológicas entre los diferentes estudios <sup>335</sup>.

En una publicación de 265 pacientes consecutivos que sobrevivieron a un infarto cerebral, seguidos por un periodo de tiempo de 3 años, 12 pacientes perdieron su actividad laboral que desarrollaban previo al ataque cerebral a pesar de la buena evolución ulterior (8 pacientes con un puntaje de discapacidad de 0, y 4 pacientes con 1 punto, en la escala de Rankin); cabe destacar que los 12 enfermos tenían una escolaridad entre 8 y 11 años <sup>215</sup>

Un análisis retrospectivo, evidenció que únicamente el 42 % de los individuos jóvenes que sufrieron un ataque cerebral pudieron regresar a una actividad laboral plena luego de un seguimiento promedio de 12 años <sup>300</sup>. Hackett y colaboradores evaluaron una cohorte de pacientes (entre 17 y 65 años de edad) en un periodo de 12 meses y analizaron que factores tempranos se asociaban a la posibilidad de retornar a su actividad laboral. El objetivo principal del estudio fue determinar la capacidad de retornar a una actividad laboral paga dentro de los 12 meses de ocurrido el ataque cerebral. De los 441 pacientes incluidos en 20 centros que participaron del estudio, 218 estaban realizando actividad laboral en horario completo, y 53 en horario parcial inmediatamente previo al evento cerebral. De ellos solo el 75 % (n= 202) retornaron a la actividad laboral total o parcial. Entre los factores descriptos que favorecieron el retorno a la actividad laboral se destacaron: ser de sexo masculino, ser más joven, poseer un seguro de salud privado y ser independiente para las actividades de la vida

diaria durante el primer mes del ataque cerebral (siendo este último aspecto el más significativo de todos). Este último motivo al ser el predictor más importante para el retorno a la actividad laboral, refuerza la importancia en reducir la discapacidad e incrementar la independencia en los pacientes jóvenes con ataque cerebral <sup>336</sup>.

En un registro de 769 pacientes jóvenes con ataque cerebral isquémico y puntaje de severidad menor o igual a 15 puntos en Finlandia, solo un 62,4 % de los enfermos retornó al trabajo luego de un año del evento vascular. Los factores relacionados a esta dificultad fueron: la presencia de infartos anteriores extensos, que el infarto fuera secundario a aterosclerosis de grandes arterias, que los pacientes tuvieran alto riesgo de cardioembolismo; aquellos pacientes que poseían otras causas infrecuentes (excluyendo a las disecciones) también tenían menor posibilidad de retornar a la actividad laboral; así mismo entre otros factores asociados a la dificultad en retornar a la actividad laboral, se destacaron la presencia de afasia, déficit motor o visual o peor estatus socio-económico. La existencia de estas variables clínicas durante la hospitalización aguda por el ataque cerebral estaban estrechamente relacionadas con la no reinserción laboral <sup>337</sup>.

La trombolisis sistémica <sup>218</sup>, las terapias de reperfusión endovascular <sup>338</sup> y las unidades de ictus cerebral <sup>339</sup>, están todas asociadas a un mayor grado de independencia funcional en los pacientes. Sin embargo la información disponible sobre el efecto de alguna de estas terapias sobre el retorno a la actividad laboral es escasa. A pesar que el retorno al trabajo, podría ser considerado un resultado importante como medición de eficacia terapéutica principalmente en esta población especial de pacientes con ataque cerebral, solo un estudio ha evaluado el efecto de las terapias en agudo y el

impacto de su implementación en el retorno laboral. El mismo, fue un estudio de cohorte que incluyó 279 pacientes con ataque cerebral isquémico agudo, que comparó a 146 pacientes tratados con r-TPA endovenoso versus 133 que no recibieron el tratamiento; todos los pacientes se encontraban desarrollando alguna actividad laboral remunerada en el periodo inmediatamente previo al ataque cerebral. El objetivo principal del estudio fue el retorno a la actividad laboral a lo largo de un periodo medio de seguimiento de 3 años (con un rango de 1 a 7 años). La prevalencia de los pacientes que retornaron a la actividad laboral fue de 42,1 % en aquellos pacientes tratados con trombolíticos endovenosos, mientras que en aquellos pacientes no tratados el regreso laboral fue de 33,3 %. Luego del ajuste por las diferentes variables, concluyeron que la trombolisis endovenosa era un predictor independiente para el regreso a la actividad laboral de tiempo completo <sup>340</sup>.

Con relación al estado civil y las relaciones afectivas, la depresión fue doblemente más frecuente en los individuos solteros o divorciados en comparación con los casados. Asimismo, la posibilidad de presentar una separación de pareja luego del ataque cerebral (divorcio o separación de pareja significativa) fue también más frecuente en los sujetos deprimidos. Estos resultados se encuentran en línea con los estudios que demuestran la existencia de una relación entre la depresión y el estado civil. Los individuos casados gozan de una mejor salud mental que aquellos solteros, viudos, separados o divorciados. Esta relación entre depresión y matrimonio sería bidireccional <sup>341</sup>. El estado marital, además, se ha asociado de forma significativa con la supervivencia luego de un ataque cerebral, siendo la mortalidad posterior al mismo superior en aquellos sujetos que nunca se han casado, en casados en segundas nupcias, divorciados y viudos en comparación con aquellos que han permanecido

casados de forma continua <sup>342</sup>. Aunque es necesaria más investigación para comprender la naturaleza de esta asociación, el conocer esta información puede resultar de utilidad a la hora de evaluar pacientes individuales con ataque cerebral en riesgo de desarrollar depresión luego del evento.

En nuestra serie la tasa de recurrencia de eventos fue baja, la misma fue un objetivo secundario en el estudio, por lo cual podría estar subestimada ya que dentro de los criterios de selección del estudio, se excluyeron aquellos pacientes con un grado de discapacidad tal que impidiera la realización completa de los tests (por ejemplo se excluyeron aquellos con afasia o con una discapacidad que impidió a muchos pacientes concurrir a realizar la entrevista como citáramos anteriormente), sin embargo, por otro lado no se incluyeron accidentes isquémicos transitorios en el análisis.

El estudio de Leys y colaboradores, evidenció una recurrencia de ataque cerebral en 10 pacientes (3,5 %), uno secundario a enfermedad arterial, uno a cardioembolia, 2 por otras causas definidas y 6 eran indeterminados. De los 10 pacientes, 4 (1,4 %) ocurrieron el primer año y 3 cada uno de los 2 años siguientes <sup>215</sup>.

#### **4.6. CONCLUSION**

Al menos uno de cada tres pacientes que sufrieron un ataque cerebrovascular antes de los 55 años se encontró deprimido y más del 60 % presentó algún síntoma depresivo clínicamente significativo, ya sea un trastorno depresivo definido o síntomas depresivos menores. Así mismo observamos que la depresión puede extenderse de manera persistente luego de varios años de ocurrido el evento cerebrovascular, de igual forma una proporción no menor de pacientes no pudo re-insertarse en su actividad laboral habitual y el evento vascular también impactó de manera importante

en sus relaciones afectivas (vida de pareja). Debido a la elevada frecuencia y al impacto de la depresión en la mortalidad, en el pronóstico funcional, en la reinserción laboral y en la calidad de vida de los pacientes jóvenes con ataque cerebral resulta fundamental su consideración en esta población para facilitar el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado.

Actualmente la información disponible sobre las consecuencias psicosociales a largo plazo y el impacto en las actividades de la vida diaria de los pacientes jóvenes con ataque cerebral son limitadas. Son necesarios más estudios con el foco de atención en la influencia de estos factores psicosociales en la vida diaria y tratar de encontrar predictores clínicos y demográficos más precisos que puedan anticiparlos. Estos predictores podrían, a su vez, proporcionar información sobre los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a estas consecuencias psicosociales.

Además, se deben desarrollar estrategias de tratamiento y cuantificar sus efectos en ensayos clínicos. Los pacientes jóvenes con ataque cerebral tienen objetivos de rehabilitación diferentes a sus contrapartes mayores, y se deben desarrollar programas específicos que se ajusten a las necesidades específicas de estos pacientes jóvenes.

El ataque cerebral en los jóvenes es una patología aguda, pero los efectos y consecuencias que afectan la vida de estos pacientes a largo plazo están siendo recientemente identificados. El tratamiento y acompañamiento teniendo en cuenta una expectativa a largo plazo deben ser considerados y ofrecidos a estos pacientes con el objetivo de alcanzar la más alta calidad de recuperación posible luego del ataque cerebral.

## CAPÍTULO 5

### CONCLUSION

A lo largo de estos capítulos he investigado algunos aspectos vinculados con el impacto del ataque cerebrovascular en la población joven en nuestro país. Desde sus características epidemiológicas, los factores de riesgo implicados y su diferentes etiologías. También he analizado los beneficios y su vez los diferentes desafíos que implica el tratamiento en agudo de esta enfermedad, para por último concluir con los aspectos relacionados a su repercusión en los aspecto psico - sociales.

Los principales resultados dan cuenta que:

- El reconocimiento de las diferentes etiologías involucradas en la etiología del ataque cerebral, como así también la alta prevalencia de factores de riesgo vascular entre pacientes jóvenes con ataque cerebral. Hasta no hace pocos años la presencia de dichos factores de riesgo vascular era considerada como solo propia de poblaciones más añosas, ahora hemos podido documentar que se encuentran presentes en esta población, y más aun afectando también a los pacientes más jóvenes. Hasta hace apenas algunos años atrás solo se consideraba que los pacientes adultos jóvenes presentaban su ataque cerebral como consecuencia casi exclusiva de la presencia de una causa inhabitual (como por ejemplo las disecciones arteriales cervicocefálicas, o etiologías protrombóticas entre otras), sin embargo el reconocimiento actual reflejado en nuestros hallazgos y observado también en otras poblaciones principalmente de origen europeo, sobre la alta prevalencia de factores de riesgo vascular en los adultos jóvenes con ataque cerebral es de suma importancia. Estos hallazgos nos obligan a

considerar en este grupo de pacientes estrategias de prevención primaria y secundaria similares a las empleadas en los adultos mayores. La presencia de una alta prevalencia de factores de riesgo vascular en esta población implica desarrollar políticas de salud pública con el objetivo de incrementar las medidas de prevención primaria y fortalecer aquellas de prevención secundaria para evitar la recurrencia de un nuevo evento cerebrovascular.

- El segundo aspecto relevante que he expuesto en este manuscrito son aquellos vinculados con el ataque cerebral en agudo. Entre los resultados más relevantes vale la pena destacar: primero el limitado uso de terapias de reperfusión vascular endovenosa en nuestro país, pero especialmente la enorme diferencia observada en la disponibilidad de estos tratamientos en relación a la salud pública o privada, aunque que esta limitación iría en lenta disminución en los últimos años como producto de una mayor disponibilidad de la misma y de la flexibilización de los criterios estrictos de inclusión y exclusión para poder implementarla. Adicionalmente, otro de los limitantes en la implementación de esta terapia de reperfusión cerebral aguda, lo constituyeron la consulta tardía de numerosos pacientes y una elevada tasa de error diagnóstico de esta en la emergencia y por consiguiente una pérdida de oportunidad para dichos pacientes de acceder a una terapia trombolítica. Esto fue mas frecuente especialmente en aquellos pacientes con disección de arterias cervicocefálicas, compromiso del territorio vascular posterior y en aquellos con síntomas de presentación inespecífica. Todo ello sigue ocurriendo a pesar de las innumerables campañas públicas de concientización sobre el diagnóstico y manejo precoz del ictus cerebral llevada a cabo por diferentes organizaciones en los últimos años.

- Otro aspecto significativo que he analizado en el periodo del infarto cerebral en agudo lo constituye las fluctuaciones de la tensión arterial en ese momento crítico del ataque cerebral. Nuestros resultados refuerzan el concepto que la tensión arterial en ese periodo presenta características propias de acuerdo a la población en la cual se analice, siendo nuestro estudio el primero en evaluar a la población joven en esta condición. Demostramos que la mayoría de nuestros pacientes se presentaron normotensos al ingreso e independientemente de los valores iniciales de tensión arterial, también sufrieron una caída espontánea de la tensión arterial en las siguientes 48 horas. Pero más allá del análisis de las oscilaciones propias de la presión en este particular grupo etéreo, considero mucho más importante, que esta población joven, y especialmente aquellos pacientes carentes de factores de riesgo u otros factores capaces de modificar el sistema nervioso autónoma pueden constituir un modelo para profundizar y aclarar aquellos mecanismos subyacentes implicados en la fluctuación de la tensión arterial en las primera horas del ataque cerebral. Es posible que el manejo a futuro de la tensión arterial en el ictus cerebral agudo deba adecuarse a las características clínicas de cada población.

- Por último y no por ello menos relevante, he analizado el aspecto vinculado con la repercusión psicosocial de esta patología en el largo plazo. Detectamos que un porcentaje destacado de pacientes presentaban síntomas depresivos a largo plazo y más aún en muchos casos estos síntomas no habían sido reconocidos por los médicos tratantes y por lo tanto no se encontraban recibiendo un tratamiento adecuado. Así mismo otro dato destacado de nuestro estudio, demostró que un número no despreciable de pacientes no lograron reinsertarse en su actividad laboral habitual y/o también sufrieron cambios en sus relaciones afectivas. Estos hallazgos, cuyos

mecanismos involucrados en su génesis aún no se encuentran suficientemente esclarecidos, fueron significativos al momento de evaluar la vida funcional de estos pacientes luego de ocurrido un ataque cerebral.

Para concluir entonces vale la pena remarcar que el ataque cerebrovascular es una de las enfermedades generadoras de mayor mortalidad y discapacidad en el mundo, y que de todos los eventos aproximadamente un 15 % ocurren en personas menores de 55 años de edad. A la gravedad de esta situación se le añade el hecho que numerosos estudios recientes han sugerido un aumento en la incidencia del ataque cerebral en esta población joven (lo que está en contraste con la disminución observada de ese índice en los pacientes adultos mayores), y ello a pesar de las numerosas y recientes mejoras en la prevención y en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular de los últimos años. Necesitamos por lo tanto urgentemente identificar los factores principales que han llevado a este incremento en la incidencia con el fin de contrarrestar esta tendencia preocupante. Las nuevas investigaciones tendrían que focalizarse principalmente sobre los elementos desencadenantes, los factores de riesgo específicos en las mujeres y las causas genéticas entre otras causas.

El continuo aumento de los eventos cerebrovasculares en adultos jóvenes requiere a su vez, el pronto desarrollo de estrategias de salud pública para ampliar el grado de alerta en la sociedad (tanto en la población en general, como en los agentes de salud) sobre los riesgos de la enfermedad (por ejemplo a través de programas de difusión pública y de formación profesional). En estos programas se debería concientizar acerca de los factores de riesgo de la enfermedad vascular (especialmente de aquellos considerados como modificables); alertar sobre la detección precoz de los signos y

síntomas de la enfermedad para promover la consulta temprana a los servicios de emergencia y entonces aplicar las terapias agudas de reperfusión cerebral. Así mismo se debería procurar optimizar la capacitación del personal médico y paramédico para mejorar el manejo de esta patología en sus diferentes niveles, ya sea en la emergencia, en el manejo interno hospitalario y posteriormente en la rehabilitación de aquellos pacientes que lo requieran con la finalidad de disminuir lo más posible la mortalidad y el grado de discapacidad de estos pacientes.

Las consecuencias del ataque vascular cerebral en los jóvenes son significativas debido a su larga supervivencia posterior, y sus secuelas tienen entonces trascendentes implicancias debido a que frecuentemente cuando sucede el evento, este grupo particular de pacientes se encuentran en un momento especial de sus vidas con familias jóvenes, carreras exigentes y numerosas interacciones sociales que luego del ataque vascular pueden sufrir un permanente deterioro con un importante impacto en las décadas siguientes. Además, de los aspectos físicos, y psico - sociales, la carga económica del ataque cerebrovascular en los jóvenes es alta, considerando el número de años productivos que se pueden perder.

Finalmente, cabe destacar que estos apartados se desarrollaron con el objetivo de cubrir los aspectos más relevantes del problema, y no pretenden dar por concluído el estudio del tema, sino por el contrario sentar las bases para el conocimiento futuro de esta patología en nuestro país.

## APÉNDICE

**1a. Nivel de conciencia:**

Alerta: 0

Somnolencia: 1

Obnubilación: 2

Coma: 3

**1b. Nivel de conciencia:** Preguntas verbales ¿En qué mes vivimos? ¿Qué edad tiene?:

Ambas respuestas son correctas: 0

Una respuesta correcta: 1

Ninguna respuesta correcta: 2

**1c. Nivel de conciencia.** Órdenes motoras: 1 Cierre los ojos, después ábralos. 2. Cierre la mano, después ábrala.

Ambas respuestas son correctas: 0

Una respuesta correcta: 1

Ninguna respuesta correcta: 2

**2. Mirada conjugada.** Si lesión de un nervio periférico: 1punto.

Normal: 0

Paresia parcial de la mirada: 1

Paresia total o desviación forzada: 2

**3. Campo visual (por confrontación):** Si ceguera bilateral de cualquier causa: 3 puntos.

Si extinción visual: 1 punto

Normal: 0

Hemianopsia parcial: 1

Hemianopsia completa: 2

Ceguera bilateral: 3

#### **4. Paresia facial**

Normal: 0

Paresia leve (asimetría al sonreír): 1

Parálisis total de músculo facial inferior: 2

Parálisis total de músculo facial superior e inferior: 3

**5. Paresia de extremidades superiores.** Se explora 1º la extremidad superior no parética. Debe elevar el brazo extendido a 45º (en posición decúbito) o bien a 90º (en posición sentado). Extremidad amputada o inmovilizada: no puntúa.

Mantiene la posición 10 segundos: 0

Claudica en menos de 10 segundos sin llegar a tocar la cama: 1

Claudica y toca la cama en menos de 10 segundos: 2

Hay movimiento pero no vence gravedad: 3

Parálisis completa: 4

**6. Paresia de extremidades inferiores.** Nuevamente se explora primero el lado no parético.

Debe elevar la pierna extendida y sostenerla a 30º. Extremidad amputada o inmovilizada: no puntúa.

Mantiene la posición 5 segundos: 0

Claudica en menos de 5 segundos sin llegar a tocar la cama: 1

Claudica y toca la cama en menos de 5 segundos: 2

Hay movimiento pero no vence gravedad: 3

Parálisis completa: 4

**7. Ataxia de las extremidades.** Dedo-nariz y talón-rodilla. Si existe presencia de déficit motor que impide medir la disimetría: 0 punto.

Normal: 0

Ataxia en una extremidad: 1

Ataxia en dos extremidades: 2

**8. Sensibilidad.** Si se encuentra obnubilado evaluar la retirada al estímulo doloroso. Si presenta déficit bilateral o coma: 2 puntos.

Normal: 0

Leve o moderada hipoestesia: 1

Anestesia: 2

**9. Lenguaje.** Si se encuentra en coma: 3 puntos. Si se encuentra intubado o existe anartria: explorar el lenguaje por medio de la escritura.

Normal: 0

Afasia leve o moderada: 1

Afasia grave, no posible entenderse: 2

Afasia global o en coma: 3

**10. Disartria.** Si presenta afasia: 3 puntos. Si esta Intubado: no puntúa.

Normal: 0

Leve (se logra comprender al paciente): 1

Grave, ininteligible o anartria: 2

**11. Extinción-Negligencia-Inatención.** Si se encuentra en coma: 2 puntos.

Normal: 0

Inatención - extinción en una modalidad: 1

Inatención - extinción en más de una modalidad: 2

**PUNTAJE TOTAL:**

## ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (MRS) <sup>317</sup>

### **0: Asintomático.**

1: Incapacidad no significativa pese a persistencia de síntomas. Capaz de realizar tareas **diarias y actividades habituales.**

**2: Incapacidad leve.** No realiza todas sus actividades previas, pero no precisa ayuda para las actividades diarias. Puede quedarse solo en casa durante períodos moderados sin problema (una semana o más).

**3: Incapacidad moderada.** Requiere alguna ayuda, pero puede caminar sin asistencia

Por ejemplo: Utiliza bastón para movilizarse. Si bien puede vestirse, asearse o alimentarse por su cuenta, requiere ayuda para actividades más complejas como ir de compras, cocinar o limpiar. Necesita ser visitado más frecuentemente que una vez por semana.

**4: Incapacidad moderada-grave.** Requiere de ayuda para caminar y para atender sus necesidades. No puede quedarse solo regularmente en períodos largos durante el día.

**5: Incapacidad grave.** Postrado en cama. Incontinente. Requiere cuidado y atención permanente.

**6: Muerte.**

## INDICE DE BARTHEL <sup>316</sup>

### Actividades básicas de la vida diaria

#### - Comer:

- Totalmente independiente: 10 puntos
- Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.: 5 puntos
- Dependiente: 0 puntos

#### - Lavarse:

- Independiente: entra y sale solo del baño: 5 puntos
- Dependiente: 0 puntos

#### - Vestirse:

- Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos: 10 puntos
- Necesita ayuda: 5 puntos
- Dependiente: 0 puntos

#### - Arreglarse:

- Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.: 5 puntos
- Dependiente: 0 puntos

#### - Deposición intestinal (se debe valorar la semana previa):

- Continencia normal: 10 puntos
- Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas: 5 puntos
- Incontinencia: 0 puntos

#### - Micción (se debe valorar la semana previa)

- Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta: 10 puntos
- Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda: 5 puntos
- Incontinencia: 0 puntos

**- Usar el retrete**

- Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa: 10 puntos
- Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo: 5 puntos
- Dependiente: 0 puntos

**- Trasladarse**

- Independiente para ir del sillón a la cama: 15 puntos
- Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo: 10 puntos
- Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo: 5 puntos
- Dependiente: 0 puntos

**- Deambular**

- Independiente, camina solo 50 metros: 15 puntos
- Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros: 10 puntos
- Independiente en silla de ruedas sin ayuda: 5 puntos
- Dependiente: 0 puntos

**- Escalones:**

- Independiente para bajar y subir escaleras: 10 puntos
- Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo: 5 puntos
- Dependiente: 0 puntos

**Puntaje Total:**

Máxima puntuación: 100 puntos (90 si va en silla de ruedas)

Grado de dependencia:

**Total:** menos de 20 puntos.

**Grave:** entre 20 y 35 puntos.

**Moderado:** entre 40 y 55 puntos.

**Leve:** mayor o igual a 60 puntos.

**Independiente:** si posee 100 puntos.

## INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK<sup>343</sup>

El paciente debe seleccionar un ítem de cada grupo, el que mejor describa el modo como se ha sentido las últimas dos semanas, incluyendo el día de la entrevista. Si varios enunciados de un mismo grupo le parecen igualmente apropiados, debe marcar el número más elevado.

### **1. Tristeza**

0 No me siento triste.

1 Me siento triste gran parte del tiempo

2 Me siento triste todo el tiempo.

3 Me siento tan triste o soy tan infeliz que no puedo soportarlo.

### **2. Pesimismo**

0 No estoy desalentado respecto del mi futuro.

1 Me siento más desalentado respecto de mi futuro que lo que solía estarlo.

2 No espero que las cosas funcionen para mí.

3 Siento que no hay esperanza para mi futuro y que sólo puede empeorar.

### **3. Fracaso**

0 No me siento como un fracasado.

1 He fracasado más de lo que hubiera debido.

2 Cuando miro hacia atrás, veo muchos fracasos.

3 Siento que como persona soy un fracaso total.

### **4. Pérdida de Placer**

0 Obtengo tanto placer como siempre por las cosas de las que disfruto.

1 No disfruto tanto de las cosas como solía hacerlo.

2 Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar.

3 No puedo obtener ningún placer de las cosas de las que solía disfrutar.

### **5. Sentimientos de Culpa**

0 No me siento particularmente culpable.

1 Me siento culpable respecto de varias cosas que he hecho o que debería haber hecho.

2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.

3 Me siento culpable todo el tiempo.

### **6. Sentimientos de Castigo**

0 No siento que este siendo castigado

1 Siento que tal vez pueda ser castigado.

2 Espero ser castigado.

3 Siento que estoy siendo castigado.

### **7. Disconformidad con uno mismo.**

0 Siento acerca de mí lo mismo que siempre.

1 He perdido la confianza en mí mismo.

2 Estoy decepcionado conmigo mismo.

3 No me gusta a mí mismo.

### **8. Autocrítica**

0 No me critico ni me culpo más de lo habitual

1 Estoy más crítico conmigo mismo de lo que solía estarlo

2 Me critico a mí mismo por todos mis errores

3 Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede.

### **9. Pensamientos o Deseos Suicidas**

0 No tengo ningún pensamiento de matarme.

1 He tenido pensamientos de matarme, pero no lo haría

2 Querría matarme

3 Me mataría si tuviera la oportunidad de hacerlo.

#### **10. Llanto**

0 No lloro más de lo que solía hacerlo.

1 Lloro más de lo que solía hacerlo

2 Lloro por cualquier pequeñez.

3 Siento ganas de llorar pero no puedo.

#### **11 Agitación**

0 No estoy más inquieto o tenso que lo habitual.

1 Me siento más inquieto o tenso que lo habitual.

2 Estoy tan inquieto o agitado que me es difícil quedarme quieto

3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar siempre en movimiento o haciendo algo.

#### **12 Pérdida de Interés**

0 No he perdido el interés en otras actividades o personas.

1 Estoy menos interesado que antes en otras personas o cosas.

2 He perdido casi todo el interés en otras personas o cosas.

3 Me es difícil interesarme por algo.

#### **13. Indecisión**

0 Tomo mis propias decisiones tan bien como siempre.

1 Me resulta más difícil que de costumbre tomar decisiones

2 Encuentro mucha más dificultad que antes para tomar decisiones.

3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión.

#### **14. Desvalorización**

0 No siento que yo no sea valioso

1 No me considero a mí mismo tan valioso y útil como solía considerarme

2 Me siento menos valioso cuando me comparo con otros.

3 Siento que no valgo nada.

### **15. Pérdida de Energía**

0 Tengo tanta energía como siempre.

1. Tengo menos energía que la que solía tener.
2. No tengo suficiente energía para hacer demasiado
3. No tengo energía suficiente para hacer nada.

### **16. Cambios en los Hábitos de Sueño**

0 No he experimentado ningún cambio en mis hábitos de sueño.

- 1a. Duermo un poco más que lo habitual.
- 1b. Duermo un poco menos que lo habitual.
- 2a. Duermo mucho más que lo habitual.
- 2b. Duermo mucho menos que lo habitual
- 3a. Duermo la mayor parte del día
- 3b. Me despierto 1-2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme

### **17. Irritabilidad**

0 No estoy tan irritable que lo habitual.

- 1 Estoy más irritable que lo habitual.
- 2 Estoy mucho más irritable que lo habitual.
- 3 Estoy irritable todo el tiempo.

### **18. Cambios en el Apetito**

0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito.

- 1a. Mi apetito es un poco menor que lo habitual.
- 1b. Mi apetito es un poco mayor que lo habitual.
- 2a. Mi apetito es mucho menor que antes.
- 2b. Mi apetito es mucho mayor que lo habitual
- 3ª. No tengo apetito en absoluto.

3b. Quiero comer todo el día.

### **19. Dificultad de Concentración**

0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.

1 No puedo concentrarme tan bien como habitualmente

2 Me es difícil mantener la mente en algo por mucho tiempo.

3 Encuentro que no puedo concentrarme en nada.

### **20. Cansancio o Fatiga**

0 No estoy más cansado o fatigado que lo habitual.

1 Me fatigo o me canso más fácilmente que lo habitual.

2 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer muchas de las cosas que solía hacer.

3 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer la mayoría de las cosas que solía

### **21. Pérdida de Interés en el Sexo**

0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.

1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estarlo.

2 Estoy mucho menos interesado en el sexo.

3 He perdido completamente el interés en el sexo.

**Puntaje Total:**

## MINI MENTAL TEST <sup>315</sup>

### - Orientación:

Cuál es el (día) (fecha) (mes) (estación) (año)?:(5 puntos)

Dónde estamos: (lugar) (piso) (calle) (barrio) (ciudad)?: (5 puntos)

### - Registro

Se enuncian lentamente 3 palabras y se le pide al paciente las repita. (3 puntos)

### - Atención:

Se le solicita al paciente que cuente de 7 en 7 en forma inversa o bien que deletree la palabra MUNDO en sentido inverso. (5 puntos)

### - Memoria

Se le solicita al paciente que evoque los 3 objetos enunciados en la etapa de registro.  
(3 puntos)

### - Lenguaje

Denominar lápiz y reloj. (2 puntos)

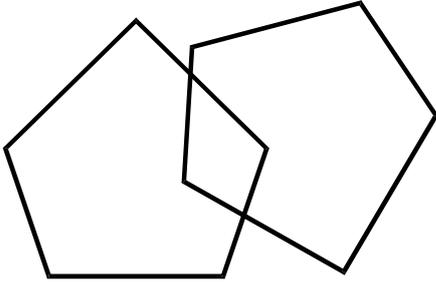
Repita la siguiente frase: "Séptimo batallón de Infantería". (1 punto)

Se le da una orden al paciente: "Tome un papel con su mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el piso". (3 puntos)

Se escribe una orden, el paciente debe leerla y cumplirla: "Cierre los ojos". (1 punto)

Se le solicita al paciente que escriba una oración. (1 punto)

Se le solicita al paciente que copie el siguiente diseño. (1 punto)



**Puntaje Total:** (máximo 30 puntos)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-2089. doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca
2. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. 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 Cardio. *Stroke*. 2009;40(6):2276-2293. doi:10.1161/STROKEAHA.108.192218
3. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS V. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472-495. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398
4. Hankey GJ. Stroke. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10069):641-654. doi:10.1016/S0140-6736(16)30962-X
5. Adams HPJ, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. 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(1):35-41. doi:10.1161/01.str.24.1.35
6. Rannikmae K, Woodfield R, Anderson CS, et al. Reliability of intracerebral

- hemorrhage classification systems: A systematic review. *Int J Stroke*. 2016;11(6):626-636. doi:10.1177/1747493016641962
7. Fernández Pardal MM, Bonardo P. Enfermedad Cerebrovascular Isquémica. In: *Neurología 2ª Edición*. Panamericana; 2010:39-67.
  8. Von Sarnowski B, Putaala J, Grittner U, et al. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the stroke in young fabry patients study. *Stroke*. 2013;44(1):119-125. doi:10.1161/STROKEAHA.112.665190
  9. Aarnio K, Siegerink B, Pirinen J, et al. Cardiovascular events after ischemic stroke in young adults: A prospective follow-up study. *Neurology*. 2016;86(20):1872-1879. doi:10.1212/WNL.0000000000002689
  10. Griffiths D, Sturm J. Epidemiology and etiology of young stroke. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:209370. doi:10.4061/2011/209370
  11. Putaala J, Yesilot N, Waje-Andreassen U, et al. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke: the 15 cities young stroke study. *Stroke*. 2012;43(10):2624-2630. doi:10.1161/STROKEAHA.112.662866
  12. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke*. 2013;44(2):340-349. doi:10.1161/STROKEAHA.112.663708
  13. Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016;45(12 Pt 2):e391-e398.

doi:10.1016/j.lpm.2016.10.003

14. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol.* 2016;15(9):913-924. doi:10.1016/S1474-4422(16)30073-4
15. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin.* 1992;10(1):113-124.
16. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke.* 1988;19(9):1083-1092. doi:10.1161/01.str.19.9.1083
17. You RX, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Thrift AG, Donnan GA. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke.* 1997;28(10):1913-1918. doi:10.1161/01.str.28.10.1913
18. Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(2):191-195. doi:10.1136/jnnp.2004.040543
19. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke.* 1997;28(9):1702-1709. doi:10.1161/01.str.28.9.1702
20. 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(1):52-56. doi:10.1161/01.str.32.1.52

21. Kittner SJ, McCarter RJ, Sherwin RW, et al. Black-white differences in stroke risk among young adults. *Stroke*. 1993;24(12 Suppl):I13-5; discussion I20-1.
22. Jacobs BS, Boden-Albala B, Lin I-F, Sacco RL. Stroke in the young in the northern Manhattan stroke study. *Stroke*. 2002;33(12):2789-2793.  
doi:10.1161/01.str.0000038988.64376.3a
23. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195-1203. doi:10.1161/STROKEAHA.108.529883
24. Avezum A, Costa-Filho FF, Pieri A, Martins SO, Marin-Neto JA. Stroke in Latin America: Burden of Disease and Opportunities for Prevention. *Glob Heart*. 2015;10(4):323-331. doi:10.1016/j.ghheart.2014.01.006
25. Melcon CM, Melcon MO. Prevalence of stroke in an Argentine community. *Neuroepidemiology*. 2006;27(2):81-88. doi:10.1159/000094978
26. Putaala J, Curtze S, Hiltunen S, Tolppanen H, Kaste M, 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(8):2698-2703.  
doi:10.1161/STROKEAHA.109.554998
27. Daniel K, Wolfe CDA, Busch MA, McKeivitt C. What are the social consequences of stroke for working-aged adults? A systematic review. *Stroke*. 2009;40(6):e431-40. doi:10.1161/STROKEAHA.108.534487
28. Maaijwee NAMM, Rutten-Jacobs LCA, Arntz RM, et al. Long-term increased risk of unemployment after young stroke: a long-term follow-up study. *Neurology*.

- 2014;83(13):1132-1138. doi:10.1212/WNL.0000000000000817
29. Singhal AB, Biller J, Elkind MS, et al. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology*. 2013;81(12):1089-1097. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a4a451
  30. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. doi:10.1161/STR.0000000000000158
  31. Rudd AG, Bowen A, Young GR, James MA. The latest national clinical guideline for stroke. *Clin Med*. 2017;17(2):154-155. doi:10.7861/clinmedicine.17-2-154
  32. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. doi:10.1159/000131083
  33. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, et al. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology*. 1998;50(4):890-894. doi:10.1212/wnl.50.4.890
  34. Martin PJ, Enevoldson TP, Humphrey PR. Causes of ischaemic stroke in the young. *Postgrad Med J*. 1997;73(855):8-16. doi:10.1136/pgmj.73.855.8
  35. Ferro JM, Massaro AR, Mas J-L. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1085-1096. doi:10.1016/S1474-4422(10)70251-9

36. Putaala J, Haapaniemi E, Metso AJ, et al. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2010;68(5):661-671.  
doi:10.1002/ana.22091
37. Toffol GJ, Biller J, Adams HPJ. Nontraumatic intracerebral hemorrhage in young adults. *Arch Neurol*. 1987;44(5):483-485.  
doi:10.1001/archneur.1987.00520170013014
38. Ruiz-Sandoval JL, Cantu C, Barinagarrementeria F. Intracerebral hemorrhage in young people: analysis of risk factors, location, causes, and prognosis. *Stroke*. 1999;30(3):537-541. doi:10.1161/01.str.30.3.537
39. Moussa R, Harb A, Menassa L, et al. Etiologic spectrum of intracerebral hemorrhage in young patients . *Neurochirurgie*. 2006;52(2-3 Pt 1):105-109.  
doi:10.1016/s0028-3770(06)71204-8
40. Singhal AB, Singhal BS, Ursekar MA, Koroshetz WJ. Serial MR angiography and contrast-enhanced MRI in chickenpox-associated stroke. *Neurology*. 2001;56(6):815-817. doi:10.1212/wnl.56.6.815
41. Kuker W, Gaertner S, Nagele T, et al. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(1):23-29.  
doi:10.1159/000135649
42. Swartz RH, Bhuta SS, Farb RI, et al. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology*. 2009;72(7):627-634.  
doi:10.1212/01.wnl.0000342470.69739.b3
43. Silbert PL, Mokri B, Schievink WI. Headache and neck pain in spontaneous

- internal carotid and vertebral artery dissections. *Neurology*. 1995;45(8):1517-1522. doi:10.1212/wnl.45.8.1517
44. Pacha M, Bando L, Chertcoff A, et al. Cervicocephalic arterial dissection in a Latin-American cohort: Are there any differences throughout the various stages of life? (P6.253). *Neurology*. 2017;88(16 Supplement):P6.253.  
[http://n.neurology.org/content/88/16\\_Supplement/P6.253.abstract](http://n.neurology.org/content/88/16_Supplement/P6.253.abstract)
45. Arnold M, Kappeler L, Georgiadis D, et al. Gender differences in spontaneous cervical artery dissection. *Neurology*. 2006;67(6):1050-1052.  
doi:10.1212/01.wnl.0000237341.30854.6a
46. Bonardo P, Bando L, Chertcoff A, Pantiu F, Masenga G. Capsular warning syndrome as a manifestation of isolated middle cerebral artery dissection in a Latin American patient. *Int J Stroke*. 2017;12(4):NP10-NP11.  
doi:10.1177/1747493017701155
47. Soo OY, Chan YL, Wong KS. Carotid artery dissection after prolonged head tilting while holding a newborn baby to sleep. *Neurology*. 2004;62(9):1647-1648.  
doi:10.1212/01.wnl.0000123016.81648.b6
48. Badawi RA, Birns J, Ramsey DJ, Kalra L. Hiccups and bilateral carotid artery dissection. *J R Soc Med*. 2004;97(7):331-332. doi:10.1258/jrsm.97.7.331
49. Rothwell DM, Bondy SJ, Williams JI. Chiropractic manipulation and stroke: a population-based case-control study. *Stroke*. 2001;32(5):1054-1060.  
doi:10.1161/01.str.32.5.1054
50. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis,

- and outcome. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):668-678. doi:10.1016/S1474-4422(09)70084-5
51. Debette S, Markus HS. The genetics of cervical artery dissection: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(6):e459-66. doi:10.1161/STROKEAHA.108.534669
  52. Fisher CM. The headache and pain of spontaneous carotid dissection. *Headache*. 1982;22(2):60-65. doi:10.1111/j.1526-4610.1982.hed2202060.x
  53. Baumgartner RW, Arnold M, Baumgartner I, et al. Carotid dissection with and without ischemic events: local symptoms and cerebral artery findings. *Neurology*. 2001;57(5):827-832. doi:10.1212/wnl.57.5.827
  54. Mokri B, Silbert PL, Schievink WI, Piepgras DG. Cranial nerve palsy in spontaneous dissection of the extracranial internal carotid artery. *Neurology*. 1996;46(2):356-359. doi:10.1212/wnl.46.2.356
  55. Arnold M, Kurmann R, Galimanis A, et al. Differences in demographic characteristics and risk factors in patients with spontaneous vertebral artery dissections with and without ischemic events. *Stroke*. 2010;41(4):802-804. doi:10.1161/STROKEAHA.109.570655
  56. Phan T, Huston J 3rd, Bernstein MA, Riederer SJ, Brown RDJ. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the cervical vessels: experience with 422 patients. *Stroke*. 2001;32(10):2282-2286. doi:10.1161/hs1001.096046
  57. Leclerc X, Lucas C, Godefroy O, et al. Helical CT for the follow-up of cervical internal carotid artery dissections. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(5):831-837.

58. Eljovich L, Kazmi K, Gauvrit JY, Law M. The emerging role of multidetector row CT angiography in the diagnosis of cervical arterial dissection: preliminary study. *Neuroradiology*. 2006;48(9):606-612. doi:10.1007/s00234-006-0100-5
59. Markus HS, Levi C, King A, Madigan J, Norris J. Antiplatelet Therapy vs Anticoagulation Therapy in Cervical Artery Dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Randomized Clinical Trial Final Results. *JAMA Neurol*. 2019;76(6):657-664. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0072
60. Derex L, Nighoghossian N, Turjman F, et al. Intravenous tPA in acute ischemic stroke related to internal carotid artery dissection. *Neurology*. 2000;54(11):2159-2161. doi:10.1212/wnl.54.11.2159
61. Georgiadis D, Lanczik O, Schwab S, et al. IV thrombolysis in patients with acute stroke due to spontaneous carotid dissection. *Neurology*. 2005;64(9):1612-1614. doi:10.1212/01.WNL.0000159548.45013.C1
62. Sheikh SI, Singhal AB. Extension of “roller coaster dissection” after tissue plasminogen activator. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(1):E4. doi:10.3174/ajnr.A1895
63. Engelter ST, Rutgers MP, Hatz F, et al. Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke*. 2009;40(12):3772-3776. doi:10.1161/STROKEAHA.109.555953
64. Baracchini C, Tonello S, Meneghetti G, Ballotta E. Neurosonographic monitoring of 105 spontaneous cervical artery dissections: a prospective study. *Neurology*. 2010;75(21):1864-1870. doi:10.1212/WNL.0b013e3181feae5e

65. Lee VH, Brown RDJ, Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology*. 2006;67(10):1809-1812.  
doi:10.1212/01.wnl.0000244486.30455.71
66. Weimar C, Kraywinkel K, Hagemester C, et al. Recurrent stroke after cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(8):869-873.  
doi:10.1136/jnnp.2009.192153
67. Bonardo P, Salazar Salazar Z, Mazziotti J, Napoli G, Quintana J, Reisin R FPM. Long Term Follow up of Cervicocephalic Artery Dissections in Argentina. *Neurology*. 2007;68(1 Supplement):A 133.
68. Mettinger KL, Ericson K. Fibromuscular dysplasia and the brain. I. Observations on angiographic, clinical and genetic characteristics. *Stroke*. 1982;13(1):46-52.  
doi:10.1161/01.str.13.1.46
69. Call GK, Fleming MC, Sealton S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke*. 1988;19(9):1159-1170.  
doi:10.1161/01.str.19.9.1159
70. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):34-44.  
doi:10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00007
71. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser M-G. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain*. 2007;130(Pt 12):3091-3101.  
doi:10.1093/brain/awm256

72. Williams TL, Lukovits TG, Harris BT, Harker Rhodes C. A fatal case of postpartum cerebral angiopathy with literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;275(1):67-77. doi:10.1007/s00404-006-0194-3
73. Singhal AB, Bernstein RA. Postpartum angiopathy and other cerebral vasoconstriction syndromes. *Neurocrit Care*. 2005;3(1):91-97. doi:10.1385/NCC:3:1:091
74. Ducros A, Fiedler U, Porcher R, Boukobza M, Stapf C, Bousser M-G. Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. *Stroke*. 2010;41(11):2505-2511. doi:10.1161/STROKEAHA.109.572313
75. Bando L, Rausch A, Saucedo M, et al. Convexity Subarachnoid Hemorrhage Secondary to Adalimumab in a Patient with Ulcerative Colitis. *J Vasc Interv Neurol*. 2018;10(2):62-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30746014><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6350865>
76. Singhal AB. Postpartum angiopathy with reversible posterior leukoencephalopathy. *Arch Neurol*. 2004;61(3):411-416. doi:10.1001/archneur.61.3.411
77. Edlow BL, Kasner SE, Hurst RW, Weigle JB, Levine JM. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2007;7(3):203-210. doi:10.1007/s12028-007-0058-0
78. Singhal AB, Kimberly WT, Schaefer PW, Hedley-Whyte ET. Case records of the

- Massachusetts General Hospital. Case 8-2009. A 36-year-old woman with headache, hypertension, and seizure 2 weeks post partum. *N Engl J Med*. 2009;360(11):1126-1137. doi:10.1056/NEJMcp0809063
79. Fujimura M, Bang OY, Kim JS. Moyamoya Disease. *Front Neurol Neurosci*. 2016;40:204-220. doi:10.1159/000448314
80. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Takayasu arteritis and giant cell arteritis: a spectrum within the same disease? *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(4):221-226. doi:10.1097/MD.0b013e3181af70c1
81. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2002;347(4):261-271. doi:10.1056/NEJMra011913
82. Machado EB, Michet CJ, Ballard DJ, et al. Trends in incidence and clinical presentation of temporal arteritis in Olmsted County, Minnesota, 1950-1985. *Arthritis Rheum*. 1988;31(6):745-749. doi:10.1002/art.1780310607
83. Karahaliou M, Vaiopoulos G, Papaspyrou S, Kanakis MA, Revenas K, Sfikakis PP. Colour duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy: A prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):1-8. doi:10.1186/ar2003
84. Ford JA, Dilorio MA, Huang W, Sobieszczyk P, Docken WP, Tedeschi SK. Follow-up vascular ultrasounds in patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):107-111.
85. Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology*. 1988;38(3):352-359.

doi:10.1212/wnl.38.3.352

86. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(4):227-235.  
doi:10.1097/MD.0b013e3181af4518
87. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol*. 2002;55(7):481-486. doi:10.1136/jcp.55.7.481
88. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):919-929. doi:10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004
89. Lightfoot RWJ, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1088-1093. doi:10.1002/art.1780330805
90. Guillevin L, Lhote F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(12):2100-2105. doi:10.1002/1529-0131(199812)41:12<2100::AID-ART3>3.0.CO;2-J
91. Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus*. 1998;7(4):238-258.  
doi:10.1191/096120398678920055
92. Sehgal M, Swanson JW, DeRemee RA, Colby T V. Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1995;70(4):337-341.  
doi:10.4065/70.4.337

93. Wolf J, Bergner R, Mutallib S, Buggle F, Grau AJ. Neurologic complications of Churg-Strauss syndrome--a prospective monocentric study. *Eur J Neurol*. 2010;17(4):582-588. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02902.x
94. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 2005;352(4):351-361. doi:10.1056/NEJMoa041884
95. Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CLW. Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(4):483-488. doi:10.4065/81.4.483
96. Orsoni JG, Zavota L, Pellistri I, Piazza F, Cimino L. Cogan syndrome. *Cornea*. 2002;21(4):356-359. doi:10.1097/00003226-200205000-00005
97. Pysden KS, Long V, Ferrie CD. Cogan's syndrome: a rare cause of meningoencephalitis. *J Child Neurol*. 2009;24(6):753-757. doi:10.1177/0883073808329533
98. Nagai Y, Hasegawa M, Igarashi N, Tanaka S, Yamanaka M, Ishikawa O. Cutaneous manifestations and histological features of microscopic polyangiitis. *Eur J Dermatol*. 2009;19(1):57-60. doi:10.1684/ejd.2008.0566
99. Oh JS, Lee C-K, Kim YG, Nah S-S, Moon H-B, Yoo B. Clinical features and outcomes of microscopic polyangiitis in Korea. *J Korean Med Sci*. 2009;24(2):269-274. doi:10.3346/jkms.2009.24.2.269
100. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, Teixeira L, Guilpain P, Guillevin L. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome,

- Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):564-567. doi:10.1136/ard.2008.099051
101. Tang CW, Wang PN, Lin KP, Huang DF, Wang SJ, Chen WT. Microscopic polyangiitis presenting with capsular warning syndrome and subsequent stroke. *J Neurol Sci.* 2009;277(1-2):174-175. doi:10.1016/j.jns.2008.10.015
102. Chan M, Luqmani R. Pharmacotherapy of vasculitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(8):1273-1289. doi:10.1517/14656560902946401
103. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore).* 1988;67(1):20-39. doi:10.1097/00005792-198801000-00002
104. Salvarani C, Brown RDJ, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol.* 2007;62(5):442-451. doi:10.1002/ana.21226
105. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum.* 1997;40(7):1189-1201. doi:10.1002/1529-0131(199707)40:7<1189::AID-ART2>3.0.CO;2-4
106. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1291-1297. doi:10.1002/art.21766
107. Molloy ES, Singhal AB, Calabrese LH. Tumour-like mass lesion: an under-

- recognised presentation of primary angiitis of the central nervous system. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(12):1732-1735. doi:10.1136/ard.2008.096800
108. Calabrese LH. Clinical management issues in vasculitis. Angiographically defined angiitis of the central nervous system: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(6 Suppl 32):S127-30.
109. Wynne PJ, Younger DS, Khandji A, Silver AJ. Radiographic features of central nervous system vasculitis. *Neurol Clin*. 1997;15(4):779-804. doi:10.1016/s0733-8619(05)70347-9
110. Susac JO. Susac's syndrome: the triad of microangiopathy of the brain and retina with hearing loss in young women. *Neurology*. 1994;44(4):591-593. doi:10.1212/wnl.44.4.591
111. Aubart-Cohen F, Klein I, Alexandra J-F, et al. Long-term outcome in Susac syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(2):93-102. doi:10.1097/MD.0b013e3180404c99
112. Susac JO, Murtagh FR, Egan RA, et al. MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology*. 2003;61(12):1783-1787. doi:10.1212/01.wnl.0000103880.29693.48
113. Subbiah P, Wijdicks E, Muentner M, Carter J, Connolly S. Skin lesion with a fatal neurologic outcome (Degos' disease). *Neurology*. 1996;46(3):636-640. doi:10.1212/wnl.46.3.636
114. Gerber S, Biondi A, Dormont D, Wechsler B, Marsault C. Long-term MR follow-up of cerebral lesions in neuro-Behcet's disease. *Neuroradiology*. 1996;38(8):761-768. doi:10.1007/s002340050343

115. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(12):1656-1662. doi:10.1136/ard.2007.080432
116. Wechsler B, Vidailhet M, Piette JC, et al. Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease: clinical study and long-term follow-up of 25 cases. *Neurology*. 1992;42(3 Pt 1):614-618. doi:10.1212/wnl.42.3.614
117. Singhal BS, Dastur DK. Eales' disease with neurological involvement Part 1. Clinical features in 9 patients. *J Neurol Sci*. 1976;27(3):313-321. doi:10.1016/0022-510x(76)90004-6
118. Amick A, Joseph J, Silvestri N, Selim M. Amyloid-beta-related angiitis: a rare cause of recurrent transient neurological symptoms. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(5):279-283. doi:10.1038/ncpneuro0769
119. Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, et al. Abeta-related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2005;128(Pt 3):500-515. doi:10.1093/brain/awh379
120. Olin JW, Shih A. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(1):18-24. doi:10.1097/01.bor.0000198000.58073.aa
121. Malecki R, Zdrojowy K, Adamiec R. Thromboangiitis obliterans in the 21st century--a new face of disease. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):328-334. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.042
122. Lazarides MK, Georgiadis GS, Papas TT, Nikolopoulos ES. Diagnostic criteria and treatment of Buerger's disease: a review. *Int J Low Extrem Wounds*.

2006;5(2):89-95. doi:10.1177/1534734606288817

123. Jimenez-Ruiz CA, Dale LC, Astray Mochales J, Velazquez Buendia L, de Granda Orive I, Guirao Garcia A. Smoking characteristics and cessation in patients with thromboangiitis obliterans. *Monaldi Arch chest Dis = Arch Monaldi per le Mal del torace*. 2006;65(4):217-221. doi:10.4081/monaldi.2006.552
124. Ortiz G, Koch S, Romano JG, Forteza AM, Rabinstein AA. Mechanisms of ischemic stroke in HIV-infected patients. *Neurology*. 2007;68(16):1257-1261.  
doi:10.1212/01.wnl.0000259515.45579.1e
125. Monsuez J-J, Goujon C, Wyplosz B, Couzigou C, Escout L, Vittecoq D. Cerebrovascular diseases in HIV-infected patients. *Curr HIV Res*. 2009;7(5):475-480. doi:10.2174/157016209789346345
126. Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Banuelos-Becerra LJ, et al. Cerebral venous thrombosis in a Mexican multicenter registry of acute cerebrovascular disease: the RENAMEVASC study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(5):395-400.  
doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.01.001
127. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol*. 2000;247(4):252-258. doi:10.1007/s004150050579
128. de Bruijn SF, de Haan RJ, Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. For The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(1):105-108. doi:10.1136/jnnp.70.1.105
129. Bousser M-G, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*.

- 2007;6(2):162-170. doi:10.1016/S1474-4422(07)70029-7
130. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1791-1798. doi:10.1056/NEJMra042354
131. Buonanno FS. Cerebral Sinovenous Thrombosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2001;3(5):417-427. doi:10.1007/s11936-001-0031-8
132. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharmacol Ther*. 2009;122(1):65-77. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.01.003
133. Rolfs A, Bottcher T, Zschesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9499):1794-1796. doi:10.1016/S0140-6736(05)67635-0
134. Wozniak MA, Kittner SJ, Tuhim S, et al. Frequency of unrecognized Fabry disease among young European-American and African-American men with first ischemic stroke. *Stroke*. 2010;41(1):78-81. doi:10.1161/STROKEAHA.109.558320
135. Reisin RC, Mazziotti J, Cejas LL, et al. Prevalence of Fabry Disease in Young Patients with Stroke in Argentina. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;74(1280). doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.045
136. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*. 1996;383(6602):707-710. doi:10.1038/383707a0
137. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser M-G. Cadasil. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):643-653. doi:10.1016/S1474-4422(09)70127-9

138. Reyes S, Viswanathan A, Godin O, et al. Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology*. 2009;72(10):905-910. doi:10.1212/01.wnl.0000344166.03470.f8
139. Viswanathan A, Gschwendtner A, Guichard J-P, et al. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL. *Neurology*. 2007;69(2):172-179. doi:10.1212/01.wnl.0000265221.05610.70
140. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol*. 1998;44(5):731-739. doi:10.1002/ana.410440506
141. Gonzalez FM, Bala MI, Saucedo, Miguel Angel Bando, Lucrecia Bando Pacio G, et al. Status epilepticus y Arteriopatía Cerebral Autosómica Dominante con Infartos Subcorticales y Leucoencefalopatía (CADASIL). *Neurol Arg*. 2019;Suplemento.
142. Schon F, Martin RJ, Prevett M, Clough C, Enevoldson TP, Markus HS. "CADASIL coma": an underdiagnosed acute encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(2):249-252. doi:10.1136/jnnp.74.2.249
143. Haddad N, Ikard C, Hiatt K, Shanmugam V, Schmidley J. Recurrent status epilepticus as the primary neurological manifestation of CADASIL: A case report. *Epilepsy Behav case reports*. 2015;3:26-29. doi:10.1016/j.ebcr.2015.02.004
144. Adib-Samii P, Brice G, Martin RJ, Markus HS. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke*. 2010;41(4):630-634. doi:10.1161/STROKEAHA.109.568402

145. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology*. 2002;59(8):1134-1138. doi:10.1212/wnl.59.8.1134
146. Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral microhemorrhage. *Stroke*. 2006;37(2):550-555. doi:10.1161/01.STR.0000199847.96188.12
147. Fukutake T, Hirayama K. Familial young-adult-onset arteriosclerotic leukoencephalopathy with alopecia and lumbago without arterial hypertension. *Eur Neurol*. 1995;35(2):69-79. doi:10.1159/000117096
148. Maeda S, Nakayama H, Isaka K, Aihara Y, Nemoto S. Familial unusual encephalopathy of Binswanger's type without hypertension. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*. 1976;30(2):165-177. doi:10.1111/j.1440-1819.1976.tb00119.x
149. Yanagawa S, Ito N, Arima K, Ikeda S. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurology*. 2002;58(5):817-820. doi:10.1212/wnl.58.5.817
150. Jen J, Cohen AH, Yue Q, et al. Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS). *Neurology*. 1997;49(5):1322-1330. doi:10.1212/wnl.49.5.1322
151. Vahedi K, Massin P, Guichard J-P, et al. Hereditary infantile hemiparesis, retinal arteriolar tortuosity, and leukoencephalopathy. *Neurology*. 2003;60(1):57-63. doi:10.1212/wnl.60.1.57
152. Gould DB, Phalan FC, van Mil SE, et al. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1489-1496. doi:10.1056/NEJMoa053727

153. Vahedi K, Boukobza M, Massin P, Gould DB, Tournier-Lasserre E, Bousser M-G. Clinical and brain MRI follow-up study of a family with COL4A1 mutation. *Neurology*. 2007;69(16):1564-1568. doi:10.1212/01.wnl.0000295994.46586.e7
154. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: A meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open*. 2018;8(3):1-10. doi:10.1136/bmjopen-2017-020498
155. Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ*. 2018;360:k96. doi:10.1136/bmj.k96
156. Lantz M, Sieurin J, Sjölander A, Waldenlind E, Sjöstrand C, Wirdefeldt K. Migraine and risk of stroke: A national population-based twin study. *Brain*. 2017;140(10):2653-2662. doi:10.1093/brain/awx223
157. Bright CJ, Hawkins MM, Guha J, et al. Risk of Cerebrovascular Events in 178 962 Five-Year Survivors of Cancer Diagnosed at 15 to 39 Years of Age: The TYACSS (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study). *Circulation*. 2017;135(13):1194-1210. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025778
158. Chertcoff A, Pantiu F, Quiroga Narváez J, et al. Long-term enoxaparin treatment in a patient with ischemic stroke and nonbacterial thrombotic endocarditis. *Neurol Argentina*. 2019;11(2):93-95. doi:10.1016/j.neuarg.2018.02.004
159. Guadagno J V, Calautti C, Baron J-C. Progress in imaging stroke: emerging clinical applications. *Br Med Bull*. 2003;65:145-157. doi:10.1093/bmb/65.1.145

160. NINDS and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-1587.  
doi:10.1056/NEJM199512143332401
161. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(23):1781-1787.  
doi:10.1056/NEJM199906103402302
162. Balami JS, Hadley G, Sutherland BA, Karbalai H, Buchan AM. The exact science of stroke thrombolysis and the quiet art of patient selection. *Brain*. 2013;136(Pt 12):3528-3553. doi:10.1093/brain/awt201
163. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-1329.  
doi:10.1056/NEJMoa0804656
164. Berkowitz AL, Mittal MK, McLane HC, et al. Worldwide reported use of IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2014;9(3):349-355.  
doi:10.1111/ijvs.12205
165. Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA Neurol*. 2014;71(9):1181-1185. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1210
166. Balami JS, Sutherland BA, Buchan AM. Complications associated with

- recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischaemic stroke. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013;12(2):155-169.  
doi:10.2174/18715273112119990050
167. Fanous AA, Siddiqui AH. Mechanical thrombectomy: Stent retrievers vs. aspiration catheters. *Cor Vasa*. 2016;58(2):e193-e203.  
doi:10.1016/j.crvasa.2016.01.004
168. Campbell BC V, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009-1018.  
doi:10.1056/NEJMoa1414792
169. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20.  
doi:10.1056/NEJMoa1411587
170. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019-1030. doi:10.1056/NEJMoa1414905
171. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-2295. doi:10.1056/NEJMoa1415061
172. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-2306.  
doi:10.1056/NEJMoa1503780
173. Berkhemer OA, Majoie CBLM, Dippel DWJ. Endovascular therapy for ischemic

- stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2363. doi:10.1056/NEJMc1504715
174. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611-622.  
doi:10.1056/NEJMoa1804355
175. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1706442
176. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-718.  
doi:10.1056/NEJMoa1713973
177. Spiotta AM, Vargas J, Turner R, Chaudry MI, Battenhouse H, Turk AS. The golden hour of stroke intervention: effect of thrombectomy procedural time in acute ischemic stroke on outcome. *J Neurointerv Surg*. 2014;6(7):511-516.  
doi:10.1136/neurintsurg-2013-010726
178. Friedrich B, Kertels O, Bach D, et al. Fate of the penumbra after mechanical thrombectomy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(5):972-977.  
doi:10.3174/ajnr.A3769
179. Hussein HM, Georgiadis AL, Vazquez G, et al. Occurrence and predictors of futile recanalization following endovascular treatment among patients with acute ischemic stroke: a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(3):454-458. doi:10.3174/ajnr.A2006
180. Fargen KM, Meyers PM, Khatri P, Mocco J. Improvements in recanalization with

- modern stroke therapy: a review of prospective ischemic stroke trials during the last two decades. *J Neurointerv Surg*. 2013;5(6):506-511.  
doi:10.1136/neurintsurg-2012-010541
181. Kwak JH, Zhao L, Kim JK, et al. The outcome and efficacy of recanalization in patients with acute internal carotid artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(4):747-753. doi:10.3174/ajnr.A3747
182. Linfante I, Starosciak AK, Walker GR, et al. Predictors of poor outcome despite recanalization: a multiple regression analysis of the NASA registry. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(3):224-229. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011525
183. Gill HL, Siracuse JJ, Parrack I-K, Huang ZS, Meltzer AJ. Complications of the endovascular management of acute ischemic stroke. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:675-681. doi:10.2147/VHRM.S44349
184. Campbell BC V. Thrombolysis and Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Strengths and Synergies. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(2):185-190.  
doi:10.1055/s-0036-1585078
185. Rutten-Jacobs LCA, Arntz RM, Maaijwee NAM, et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA*. 2013;309(11):1136-1144.  
doi:10.1001/jama.2013.842
186. Rutten-Jacobs LCA, Maaijwee NAM, Arntz RM, et al. Long-term risk of recurrent vascular events after young stroke: The FUTURE study. *Ann Neurol*. 2013;74(4):592-601. doi:10.1002/ana.23953
187. Schaapsmeeders P, Maaijwee NAM, van Dijk EJ, et al. Long-term cognitive

- impairment after first-ever ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2013;44(6):1621-1628. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000792
188. Maaijwee NAMM, Tendolkar I, Rutten-Jacobs LCA, et al. Long-term depressive symptoms and anxiety after transient ischaemic attack or ischaemic stroke in young adults. *Eur J Neurol*. 2016;23(8):1262-1268. doi:10.1111/ene.13009
189. Hannerz H, Holbaek Pedersen B, Poulsen OM, Humle F, Andersen LL. A nationwide prospective cohort study on return to gainful occupation after stroke in Denmark 1996-2006. *BMJ Open*. 2011;1(2):e000180. doi:10.1136/bmjopen-2011-000180
190. 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. The National Research Council Study Group. *Stroke*. 1993;24(3):362-367. doi:10.1161/01.str.24.3.362
191. Atallah A, Fustinoni O, Zurru M, et al. Identifying Barriers in Acute Stroke Therapy in Argentina. ARENAS Registry (P2.014). *Neurology*. 2014;82(10 Supplement):P2.014. [http://n.neurology.org/content/82/10\\_Supplement/P2.014.abstract](http://n.neurology.org/content/82/10_Supplement/P2.014.abstract)
192. Atallah A, Fustinoni O, Beigelman R. High prevalence of hemorrhagic stroke and untreated hypertension, frequent blood pressure lowering and inappropriate use of aspirin in the first Argentina National Stroke Registry (ARENAS). *V World Stroke Congr Vancouver*. 2004;Abstract.
193. Sposato LA, Esnaola MMM, Zamora R, et al. Quality of ischemic stroke care in

- emerging countries: The Argentinian National Stroke Registry (ReNACer). *Stroke*. 2008;39(11):3036-3041. doi:10.1161/STROKEAHA.108.521062
194. Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study. *Stroke*. 2002;33(5):1190-1195. doi:10.1161/01.str.0000014774.88027.22
195. Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, et al. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2005;36(5):934-937. doi:10.1161/01.STR.0000160756.72109.95
196. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1737-1740. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x
197. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, et al. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(2):154-159. doi:10.1159/000079735
198. Sundell L, Salomaa V, Vartiainen E, Poikolainen K, Laatikainen T. Increased stroke risk is related to a binge-drinking habit. *Stroke*. 2008;39(12):3179-3184. doi:10.1161/STROKEAHA.108.520817
199. An SJ, Kim TJ, Yoon B-W. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J stroke*. 2017;19(1):3-10.

doi:10.5853/jos.2016.00864

200. Love BB, Biller J, Jones MP, Adams HPJ, Bruno A. Cigarette smoking. A risk factor for cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol*. 1990;47(6):693-698.  
doi:10.1001/archneur.1990.00530060107027
201. Barinagarrementeria F, Gonzalez-Duarte A, Miranda L, Cantu C. Cerebral infarction in young women: analysis of 130 cases. *Eur Neurol*. 1998;40(4):228-233. doi:10.1159/000007985
202. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3914. doi:10.1136/bmj.b3914
203. Wolf ME, Szabo K, Griebe M, et al. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology*. 2011;76(22):1911-1917.  
doi:10.1212/WNL.0b013e31821d74d5
204. Camargo ECS, Bacheschi LA, Massaro AR. Stroke in Latin America. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005;15(2):283-296. doi:10.1016/j.nic.2005.07.002
205. Lavados PM, Hennis AJ, Fernandes JG, et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol*. 2007;6(4):362-372. doi:10.1016/S1474-4422(07)70003-0
206. Saposnik G, Del Brutto OH. Stroke in South America: A systematic review of incidence, prevalence, and stroke subtypes. *Stroke*. 2003;34(9):2103-2107.  
doi:10.1161/01.STR.0000088063.74250.DB

207. Barinagarrementeria, F; Figureoa, T; Huebe JCC. Cerebral Infarction in People Under 40 Years. *Cerebrovasc Dis*. 1996;(6):75-79.
208. Barinagarrementeria F, Cantú-Brito C, De La Peña A, Izaguirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke a prospective study. *Stroke*. 1994;25(2):287-290. doi:10.1161/01.STR.25.2.287
209. Siqueira Neto JI, Santos AC, Fabio SR, Sakamoto AC. Cerebral infarction in patients aged 15 to 40 years. *Stroke*. 1996;27(11):2016-2019. doi:10.1161/01.str.27.11.2016
210. Siqueira Neto JI, Santos AC, Cabette Fábio SR, Sakamoto AC. Infartos cerebrais em pacientes jovens relacionados a deficiência de anticoagulantes naturais: Proteína C E proteína S. *Arq Neuropsiquiatr*. 1996;54(4):590-594. doi:10.1590/s0004-282x1996000400007
211. Cantu C, Arauz A, Murillo-Bonilla LM, Lopez M, Barinagarrementeria F. Stroke associated with sympathomimetics contained in over-the-counter cough and cold drugs. *Stroke*. 2003;34(7):1667-1672. doi:10.1161/01.STR.0000075293.45936.FA
212. Arnold M, Halpern M, Meier N, et al. Age-dependent differences in demographics, risk factors, co-morbidity, etiology, management, and clinical outcome of acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2008;255(10):1503-1507. doi:10.1007/s00415-008-0949-9
213. Musolino R, La Spina P, Granata A, et al. Ischaemic stroke in young people: a prospective and long-term follow-up study. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15(1-2):121-

128. doi:10.1159/000067139
214. Varona JF, Bermejo F, Guerra JM, Molina JA. Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults. Study of 272 cases. *J Neurol*. 2004;251(12):1507-1514. doi:10.1007/s00415-004-0583-0
215. Leys D, Bandu L, Henon H, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology*. 2002;59(1):26-33. doi:10.1212/wnl.59.1.26
216. Pigretti SG, Alet MJ, Mamani CE, et al. [Consensus on acute ischemic stroke]. *Medicina (B Aires)*. 2019;79 Suppl 2:1-46.
217. Atallah A, Bonardo P, Cárdenas R, et al. *Libro de Recomendaciones de Práctica Clínica*. Vol 85.; 2017.
218. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9727):1695-1703. doi:10.1016/S0140-6736(10)60491-6
219. Galldiks N, Zaro-Weber O, Dohmen C, et al. Systemic thrombolysis with rt-PA in patients under 40 years of age: a subgroup analysis of the Cologne Stroke Experience. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(5):514-518. doi:10.1159/000319776
220. Putaala J, Metso TM, Metso AJ, et al. Thrombolysis in young adults with ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40(6):2085-2091. doi:10.1161/STROKEAHA.108.541185

221. Toni D, Ahmed N, Anzini A, et al. Intravenous thrombolysis in young stroke patients results from the SITS-ISTR. *Neurology*. 2012;78(12):880-887.  
doi:10.1212/WNL.0b013e31824d966b
222. 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(1):51-57.  
doi:10.1001/jamaneurol.2013.575
223. Wagner JC, Lutsep HL. Thrombolysis in young adults. *J Thromb Thrombolysis*. 2005;20(2):133-136. doi:10.1007/s11239-005-3207-3
224. Poppe AY, Buchan AM, Hill MD. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in young adult patients. *Can J Neurol Sci*. 2009;36(2):161-167.
225. Prefasi D, Fuentes B, Martínez-Sánchez P, et al. Intravenous thrombolysis in stroke patients under 55 years of age: Is there a different effect according to etiology and severity? *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(4):557-564.  
doi:10.1007/s11239-013-0984-y
226. Goldstein LB, Simel DL. Is this patient having a stroke? *JAMA*. 2005;293(19):2391-2402. doi:10.1001/jama.293.19.2391
227. Kuruvilla A, Bhattacharya P, Rajamani K, Chaturvedi S. Factors associated with misdiagnosis of acute stroke in young adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20(6):523-527. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.03.005
228. Nakajima M, Hirano T, Uchino M. Patients with acute stroke admitted on the second visit. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(6):382-387.

doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.05.002

229. Nor AM, Ford GA. Misdiagnosis of stroke. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(8):989-1001. doi:10.1586/14737175.7.8.989
230. Bando L, Rubio A, Rodriguez A, et al. Artery of Percheron Infarct: A difficult diagnosis in the emergency room. Report of 7 cases in Argentina (P3.3-050). *Neurology*. 2019;92(15 Supplement):P3.3-050.  
[http://n.neurology.org/content/92/15\\_Supplement/P3.3-050.abstract](http://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/P3.3-050.abstract)
231. Finkelsteyn AM, Saucedo MA, Miquelini LA, et al. Ischemic stroke of the “hand knob area”: A case series and literature review. *J Clin Neurosci*. 2019;65:100-105. doi:10.1016/j.jocn.2019.03.025
232. Saucedo MA, Francesco L De, Chertcoff A, et al. Pain as the first manifestation of an acute ischemic parietal stroke : A case report. *Curr J Neurol*. 2020;19(1):5-7.
233. Edlow JA, Selim MH. Atypical presentations of acute cerebrovascular syndromes. *Lancet Neurol*. 2011;10(6):550-560. doi:10.1016/S1474-4422(11)70069-2
234. Fernandez Pardal MM, Bonardo P. Neurocardiología y Enfermedad Cerebrovascular (Capítulo 24). In: *Neurocardiología: Aspectos Fisiopatológicos e Implicancias Clínicas, 1ª Edición*. ; 2018:275-289.
235. De Raedt S, De Vos A, De Keyser J. Autonomic dysfunction in acute ischemic stroke: an underexplored therapeutic area? *J Neurol Sci*. 2015;348(1-2):24-34. doi:10.1016/j.jns.2014.12.007

236. Wityk RJ. Blood pressure augmentation in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2007;261(1-2):63-73. doi:10.1016/j.jns.2007.04.033
237. Wityk RJ, Lewin JJ 3rd. Blood pressure management during acute ischaemic stroke. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(3):247-258.  
doi:10.1517/14656566.7.3.247
238. Wong AA, Davis JP, Schluter PJ, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. The time course and determinants of blood pressure within the first 48 h after ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(5):426-433. doi:10.1159/000108432
239. Britton M, Carlsson a, de Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke.* 1986;17(5):861-864.  
doi:10.1161/01.STR.17.5.861
240. Phillips SJ. Pathophysiology and management of hypertension in acute ischemic stroke [clinical conference]. *Hypertension.* 1994;23(1):131-136.  
doi:10.1161/01.HYP.23.1.131
241. Qureshi A, Ezzeddine M, Nasar A, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med.* 2007;25(1):32-38. doi:10.1016/j.ajem.2006.07.008
242. Harper G, Castleden CM, Potter JF. Factors affecting changes in blood pressure after acute stroke. *Stroke.* 1994;25(9):1726-1729.
243. Carlberg B, Asplund K, Hagg E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke.* 1991;22(4):527-530.

244. Kvistad CE, Logallo N, Oygarden H, Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H. Elevated admission blood pressure and stroke severity in acute ischemic stroke: The bergen NORSTROKE study. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(5021):351-354. doi:10.1159/000355685
245. Manning LS, Rothwell PM, Potter JF, Robinson TG. Prognostic Significance of Short-Term Blood Pressure Variability in Acute Stroke: Systematic Review. *Stroke*. 2015;46(9):2482-2490. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010075
246. Mustanoja S, Putaala J, Gordin D, et al. Acute-Phase Blood Pressure Levels Correlate with a High Risk of Recurrent Strokes in Young-Onset Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016;47(6):1593-1598. doi:10.1161/STROKEAHA.116.012944
247. Sare GM, Geeganage C, Bath PMW. High blood pressure in acute ischaemic stroke--broadening therapeutic horizons. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 1:156-161. doi:10.1159/000200454
248. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PMW. High Blood Pressure in Acute Stroke and Subsequent Outcome A Systematic Review. *Hypertension*. 2004;43(1):18-24. doi:10.1161/01.HYP.0000105052.65787.35
249. Yong M, Diener H-C, Kaste M, Mau J. Characteristics of blood pressure profiles as predictors of long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(12):2619-2625. doi:10.1161/01.STR.0000189998.74892.24
250. Domínguez R, Vila JF, Augustovski F, et al. Spanish cross-cultural adaptation and validation of the National Institutes of Health Stroke Scale. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(4):476-480. doi:10.4065/81.4.476

251. Huttner HB, Steiner T, Hartmann M, et al. Comparison of ABC/2 estimation technique to computer-assisted planimetric analysis in warfarin-related intracerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke*. 2006;37(2):404-408. doi:10.1161/01.STR.0000198806.67472.5c
252. Gebel JM, Sila CA, Sloan MA, et al. Comparison of the ABC/2 estimation technique to computer-assisted volumetric analysis of intraparenchymal and subdural hematomas complicating the GUSTO-1 trial. *Stroke*. 1998;29(9):1799-1801. doi:10.1161/01.str.29.9.1799
253. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-2572. doi:10.1001/jama.289.19.2560
254. Guevara O C, Bulatova K, Aravena F, et al. [Intravenous thrombolysis for ischemic stroke: Experience in 54 patients]. *Rev Med Chil*. 2016;144(4):434-441. doi:10.4067/S0034-98872016000400004
255. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke: Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke*. 1997;28(11):2119-2125. doi:10.1161/01.STR.28.11.2119
256. Liu YF, Bayliss M. Paradoxical embolism: A rare complication of thrombolysis. *Emerg Med J*. 2008;25(3):180-181. doi:10.1136/emj.2007.053934
257. Bando L, Saucedo M, Bala M, Leon Cejas L, Pacha S, De Francesco L, Uribe Roca C, Bonardo P, Fernandez Pardal M R. Embolias arteriales en multiples territorios

- vasculares distantes y en forma simultanea: experiencia en pacientes tratados con r-TPA sistémico. *Neurologia Argentina*. 2018;Suplemento:60 (P 104).
258. Zinkstok SM, Vergouwen MDI, Engelter ST, et al. Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data. *Stroke*. 2011;42(9):2515-2520.  
doi:10.1161/STROKEAHA.111.617282
259. Wang C-T, Lin F-C, Khor G-T, Chen C-H, Huang P. Life-threatening anaphylactoid shock caused by recombinant tissue plasminogen activator. *Am J Emerg Med*. 2012;30(1):253.e1-2. doi:10.1016/j.ajem.2010.10.005
260. Gray D. Thrombolysis: past, present, and future. *Postgrad Med J*. 2006;82(968):372-375. doi:10.1136/pgmj.2005.033266
261. Hill MD, Lye T, Moss H, et al. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology*. 2003;60(9):1525-1527.  
doi:10.1212/01.wnl.0000058840.66596.1a
262. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ*. 2005;172(10):1307-1312. doi:10.1503/cmaj.1041561
263. Engelter ST, Fluri F, Buitrago-Tellez C, et al. Life-threatening orolingual angioedema during thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2005;252(10):1167-1170. doi:10.1007/s00415-005-0789-9
264. Yayan J. Lingual angioedema with macroglossia during the treatment of acute ischemic stroke with alteplase. *Int J Gen Med*. 2012;5:183-186.

doi:10.2147/IJGM.S29200

265. Yayan J. Onset of Orolingual Angioedema After Treatment of Acute Brain Ischemia with Alteplase Depends on the Site of Brain Ischemia: A Meta-analysis. *N Am J Med Sci.* 2013;5(10):589-593. doi:10.4103/1947-2714.120794
266. Ottomeyer C, Sick C, Hennerici MG, Szabo K. Orolingual angioedema under systemic thrombolysis with rt-PA: an underestimated side effect. *Nervenarzt.* 2009;80(4):459-463. doi:10.1007/s00115-009-2685-5
267. Maertins M, Wold R, Swider M. Angioedema after administration of tPA for ischemic stroke: case report. *Air Med J.* 2011;30(5):276-278. doi:10.1016/j.amj.2010.12.011
268. Zarar A, Khan AA, Adil MM, Qureshi AI. Anaphylactic shock associated with intravenous thrombolytics. *Am J Emerg Med.* 2014;32(1):113.e3-5. doi:10.1016/j.ajem.2013.08.046
269. Myslimi F, Caparros F, Dequatre-Ponchelle N, et al. Orolingual Angioedema During or After Thrombolysis for Cerebral Ischemia. *Stroke.* 2016;47(7):1825-1830. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013334
270. Sposato LA, Coppola ML, Altamirano J, et al. Protocols Program for the epidemiological evaluation of stroke in Tandil , Argentina ( PREVISTA ) study : rationale and design. 2013;8(October):591-597. doi:10.1111/ijvs.12171
271. Villate S, Fernandez M. *Neurología Argentina.* 2016;8(4):307-309.
272. Candia S, Melihual C, Muscillo M, et al. *Neurología Argentina.* 2019;1(2):88-92.

273. Arch AE, Weisman DC, Coca S, Nystrom K V, Wira CR 3rd, Schindler JL. Missed Ischemic Stroke Diagnosis in the Emergency Department by Emergency Medicine and Neurology Services. *Stroke*. 2016;47(3):668-673.  
doi:10.1161/STROKEAHA.115.010613
274. Masuda Y, Tei H, Shimizu S, Uchiyama S. Factors associated with the misdiagnosis of cerebellar infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):1125-1130. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.10.004
275. Kansara A, Chaturvedi S, Bhattacharya P. Thrombolysis and outcome of young stroke patients over the last decade: insights from the Nationwide Inpatient Sample. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(6):799-804.  
doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.002
276. Gargano JW, Wehner S, Reeves MJ. Do presenting symptoms explain sex differences in emergency department delays among patients with acute stroke? *Stroke*. 2009;40(4):1114-1120. doi:10.1161/STROKEAHA.108.543116
277. Long B, Koefman A. Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Stroke Mimics. *J Emerg Med*. 2017;52(2):176-183.  
doi:10.1016/j.jemermed.2016.09.021
278. Tao W-D, Liu M, Fisher M, et al. Posterior versus anterior circulation infarction: how different are the neurological deficits? *Stroke*. 2012;43(8):2060-2065.  
doi:10.1161/STROKEAHA.112.652420
279. Martin-Schild S, Albright KC, Tanksley J, et al. Zero on the NIHSS does not equal the absence of stroke. *Ann Emerg Med*. 2011;57(1):42-45.

doi:10.1016/j.annemergmed.2010.06.564

280. Savitz SI, Caplan LR, Edlow JA. Pitfalls in the diagnosis of cerebellar infarction. *Acad Emerg Med*. 2007;14(1):63-68. doi:10.1197/j.aem.2006.06.060
281. Carmona S, Martinez C, Zalazar G, et al. The Diagnostic Accuracy of Truncal Ataxia and HINTS as Cardinal Signs for Acute Vestibular Syndrome. *Front Neurol*. 2016;7:125. doi:10.3389/fneur.2016.00125
282. Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D, et al. False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(8):1434-1440.
283. Bando L, Chertcoff A, Pantiu F, Quiroga Narváez J, León Cejas L, Uribe Roca C, Nápoli G, Pacha S, Bonardo P, Fernandez Pardal M RR. Disección de Arteria Carótida Interna en su Segmento Intrapetroso: un Problema Diagnóstico y Terapéutico. *Neurologia Argentina*. 2016;Suplemento:286 (P 362).
284. Robertson JJ, Koefman A. Extracranial Cervical Artery Dissections. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(4):727-741. doi:10.1016/j.emc.2017.06.006
285. de Sousa JE, Halfon MJ, Bonardo P, Reisin RC, Fernandez Pardal MM. Different pain patterns in patients with vertebral artery dissections. *Neurology*. 2005;64(5):925-926. doi:10.1212/01.WNL.0000152882.69231.92
286. Grelli KN, Gindville MC, Walker CH, Jordan LC. Association of blood pressure, blood glucose, and temperature with neurological outcome after childhood stroke. *JAMA Neurol*. 2016;73(7):829-835. doi:10.1001/jamaneurol.2016.0992

287. Sykora M, Diedler J, Poli S, Rupp A, Turcani P, Steiner T. Blood pressure course in acute stroke relates to baroreflex dysfunction. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(2):172-179. doi:10.1159/000317105
288. Christensen H, Meden P, Overgaard K, Boysen G. The course of blood pressure in acute stroke is related to the severity of the neurological deficits. *Acta Neurol Scand*. 2002;106(3):142-147. doi:10.1034/j.1600-0404.2002.01356.x
289. Vemmos KN, Spengos K, Tsvigoulis G, et al. Factors influencing acute blood pressure values in stroke subtypes. *J Hum Hypertens*. 2004;18(4):253-259. doi:10.1038/sj.jhh.1001662
290. Jorgensen HS, Nakayama H, Christensen HR, Raaschou HO, Kampmann JP, Olsen TS. Blood pressure in acute stroke. The Copenhagen Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(3):204-209. doi:10.1159/000047777
291. Wallace JD, Levy LL. Blood pressure after stroke. *JAMA*. 1981;246(19):2177-2180.
292. Mustanoja S, Putaala J, Gordin D, et al. Acute-Phase Blood Pressure Levels Correlate With a High Risk of Recurrent Strokes in Young-Onset Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016;47(6):1593-1598. doi:10.1161/STROKEAHA.116.012944
293. Maaijwee NAMM, Rutten-Jacobs LCA, Schaapsmeeders P, van Dijk EJ, de Leeuw F-E. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(6):315-325. doi:10.1038/nrneurol.2014.72
294. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*. 2005;36(6):1330-1340.

doi:10.1161/01.STR.0000165928.19135.35

295. Elkind MS V. Outcomes after stroke: risk of recurrent ischemic stroke and other events. *Am J Med.* 2009;122(4 Suppl 2):S7-13.

doi:10.1016/j.amjmed.2009.02.005

296. Ayerbe L, Ayis S, Rudd AG, Heuschmann PU, Wolfe CDA. Natural history, predictors, and associations of depression 5 years after stroke: the South London Stroke Register. *Stroke.* 2011;42(7):1907-1911.

doi:10.1161/STROKEAHA.110.605808

297. Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CDA, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013;202(1):14-21. doi:10.1192/bjp.bp.111.107664

298. Ayerbe L, Ayis S, Crichton SL, Rudd AG, Wolfe CDA. Explanatory factors for the increased mortality of stroke patients with depression. *Neurology.*

2014;83(22):2007-2012. doi:10.1212/WNL.0000000000001029

299. Kappelle LJ, Adams HPJ, 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(7):1360-1365.

300. Waje-Andreassen U, Thomassen L, Jusufovic M, et al. Ischaemic stroke at a young age is a serious event--final results of a population-based long-term follow-up in Western Norway. *Eur J Neurol.* 2013;20(5):818-823.

doi:10.1111/ene.12073

301. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr K-M. Mild depression in young adults with cerebral infarction at long-term follow-up: a population-based study. *Eur J Neurol*. 2005;12(3):194-198. doi:10.1111/j.1468-1331.2004.00937.x
302. Santos CO, Caeiro L, Ferro JM, Figueira ML. A study of suicidal thoughts in acute stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(8):749-754. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.04.001
303. Pompili M, Venturini P, Campi S, et al. Do stroke patients have an increased risk of developing suicidal ideation or dying by suicide? An overview of the current literature. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(9):711-721. doi:10.1111/j.1755-5949.2012.00364.x
304. Neau JP, Ingrand P, Mouille-Brachet C, et al. Functional recovery and social outcome after cerebral infarction in young adults. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8(5):296-302. doi:10.1159/000015869
305. Korpelainen JT, Kauhanen ML, Kemola H, Malinen U, Myllyla V V. Sexual dysfunction in stroke patients. *Acta Neurol Scand*. 1998;98(6):400-405.
306. Bugnicourt J-M, Hamy O, Canaple S, Lamy C, Legrand C. Impaired sexual activity in young ischaemic stroke patients: an observational study. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):140-146. doi:10.1111/ene.12277
307. Roding J, Glader E-L, Malm J, Lindstrom B. Life satisfaction in younger individuals after stroke: different predisposing factors among men and women. *J Rehabil Med*. 2010;42(2):155-161. doi:10.2340/16501977-0497

308. Vestling M, Tufvesson B, Iwarsson S. Indicators for return to work after stroke and the importance of work for subjective well-being and life satisfaction. *J Rehabil Med.* 2003;35(3):127-131.
309. Persson J, Ferraz-Nunes J, Karlberg I. Economic burden of stroke in a large county in Sweden. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:341. doi:10.1186/1472-6963-12-341
310. Andersen G, Christensen D, Kirkevold M, Johnsen SP. Post-stroke fatigue and return to work: a 2-year follow-up. *Acta Neurol Scand.* 2012;125(4):248-253. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01557.x
311. Glozier N, Hackett ML, Parag V, Anderson CS. The influence of psychiatric morbidity on return to paid work after stroke in younger adults: the Auckland Regional Community Stroke (ARCOS) Study, 2002 to 2003. *Stroke.* 2008;39(5):1526-1532. doi:10.1161/STROKEAHA.107.503219
312. Trygged S, Ahacic K, Kareholt I. Income and education as predictors of return to working life among younger stroke patients. *BMC Public Health.* 2011;11:742. doi:10.1186/1471-2458-11-742
313. Hofgren C, Bjorkdahl A, Esbjornsson E, Sunnerhagen KS. Recovery after stroke: cognition, ADL function and return to work. *Acta Neurol Scand.* 2007;115(2):73-80. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00768.x
314. Berg A, Lonnqvist J, Palomaki H, Kaste M. Assessment of depression after stroke: a comparison of different screening instruments. *Stroke.* 2009;40(2):523-529. doi:10.1161/STROKEAHA.108.527705

315. Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR. "MINI-MENTAL STATE" A PRACTICAL METHOD FOR GRADING THE COGNITIVE STATE OF PATIENTS FOR THE CLINICIAN. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-198. doi:10.3744/snak.2003.40.2.021
316. Wade DT. Functional abilities after stroke: Measurement, natural history and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;(50):177-182. doi:10.1136/jnnp-2011-301689
317. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten H, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988;19(5):604-607. doi:10.1161/01.STR.19.5.604
318. Leiderman EA, Lolich M, Vazquez GH, Baldessarini RJ. Depression: point-prevalence and sociodemographic correlates in a Buenos Aires community sample. *J Affect Disord.* 2012;136(3):1154-1158. doi:10.1016/j.jad.2011.09.032
319. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke.* 2014;9(8):1017-1025. doi:10.1111/ijvs.12357
320. Fils JM, Penick EC, Nickel EJ, et al. Minor versus major depression: a comparative clinical study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(1):PCC.08m00752. doi:10.4088/PCC.08m00752blu
321. Albert PR. Why is depression more prevalent in women? *J Psychiatry Neurosci.* 2015;40(4):219-221.
322. Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther.* 2018;184:131-144.

doi:10.1016/j.pharmthera.2017.11.005

323. Towfighi A, Ovbiagele B, El Hussein N, et al. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e30-e43.

doi:10.1161/STR.0000000000000113

324. De Ryck A, Brouns R, Geurden M, Elseviers M, De Deyn PP, Engelborghs S. Risk factors for poststroke depression: identification of inconsistencies based on a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2014;27(3):147-158.

doi:10.1177/0891988714527514

325. Hackett ML, Anderson CS. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*. 2005;36(10):2296-2301.

doi:10.1161/01.STR.0000183622.75135.a4

326. Stubbs B, Vancampfort D, Firth J, et al. Association between depression and smoking: A global perspective from 48 low- and middle-income countries. *J Psychiatr Res*. 2018;103:142-149. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.05.018

327. Cook B Le, Wayne GF, Kafali EN, Liu Z, Shu C, Flores M. Trends in smoking among adults with mental illness and association between mental health treatment and smoking cessation. *JAMA*. 2014;311(2):172-182. doi:10.1001/jama.2013.284985

328. Dafer RM, Rao M, Shareef A, Sharma A. Poststroke depression. *Top Stroke Rehabil*. 2008;15(1):13-21. doi:10.1310/tsr1501-13

329. Klindedinst NJ, Dunbar SB, Clark PC. Stroke survivor and informal caregiver perceptions of poststroke depressive symptoms. *J Neurosci Nurs*. 2012;44(2):72-

81. doi:10.1097/JNN.0b013e3182477944
330. Eriksson M, Asplund K, Glader E-L, et al. Self-reported depression and use of antidepressants after stroke: a national survey. *Stroke*. 2004;35(4):936-941. doi:10.1161/01.STR.0000121643.86762.9a
331. Knoflach M, Matosevic B, Rucker M, et al. Functional recovery after ischemic stroke--a matter of age: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology*. 2012;78(4):279-285. doi:10.1212/WNL.0b013e31824367ab
332. Baum CM, Connor LT, Morrison T, Hahn M, Dromerick AW, Edwards DF. Reliability, validity, and clinical utility of the Executive Function Performance Test: a measure of executive function in a sample of people with stroke. *Am J Occup Ther*. 2008;62(4):446-455. doi:10.5014/ajot.62.4.446
333. Ownsworth T, Shum D. Relationship between executive functions and productivity outcomes following stroke. *Disabil Rehabil*. 2008;30(7):531-540. doi:10.1080/09638280701355694
334. Alaszewski A, Alaszewski H, Potter J, Penhale B. Working after a stroke: survivors' experiences and perceptions of barriers to and facilitators of the return to paid employment. *Disabil Rehabil*. 2007;29(24):1858-1869. doi:10.1080/09638280601143356
335. Edwards JD, Kapoor A, Linkewich E, Swartz RH. Return to work after young stroke: A systematic review. *Int J Stroke*. 2018;13(3):243-256. doi:10.1177/1747493017743059
336. Hackett ML, Glozier N, Jan S, Lindley R. Returning to paid employment after

- stroke: the Psychosocial Outcomes In Stroke (POISE) cohort study. *PLoS One*. 2012;7(7):e41795. doi:10.1371/journal.pone.0041795
337. Aarnio K, Rodriguez-Pardo J, Siegerink B, et al. Return to work after ischemic stroke in young adults: A registry-based follow-up study. *Neurology*. 2018;91(20):e1909-e1917. doi:10.1212/WNL.00000000000006510
338. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2015;314(17):1832-1843. doi:10.1001/jama.2015.13767
339. Stroke Unit Trialists Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane database Syst Rev*. 2007;(4):CD000197. doi:10.1002/14651858.CD000197.pub2
340. Stefanovic Budimkic M, Pekmezovic T, Beslac-Bumbasirevic L, et al. Return to Paid Work after Ischemic Stroke in Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Neuroepidemiology*. 2016;46(2):114-117. doi:10.1159/000443388
341. Bulloch AGM, Williams JVA, Lavorato DH, Patten SB. The depression and marital status relationship is modified by both age and gender. *J Affect Disord*. 2017;223:65-68. doi:10.1016/j.jad.2017.06.007
342. Dupre ME, Lopes RD. Marital History and Survival After Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12). doi:10.1161/JAHA.116.004647
343. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;(4):561-571.