



ORIGINAL

Etiología y factores de riesgo para un primer episodio de isquemia cerebral en adultos jóvenes

B. Tarazona^{a,*}, W. Ramos^b, J. Arce^a, J. Yarinsueca^{b,c}, S. Morales^d,
G. Ronceros^{b,c}, C. Galarza^{b,c} y J. Pérez^{b,c}

^a Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

^b Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

^c Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú

^d Servicio de Neurología y Neurofisiología, Clínica Santa Mónica, Lima, Perú

Recibido el 24 de septiembre de 2009; aceptado el 23 de febrero de 2010

Accesible en línea el 21 Septiembre 2010

PALABRAS CLAVE

Isquemia cerebral;
Adultos jóvenes;
Factores de riesgo;
Perú

Resumen

Introducción: Determinar la etiología y factores de riesgo para un primer episodio de isquemia cerebral en adultos jóvenes de tres hospitales de Lima y Callao-Perú.

Métodos: Estudio de casos y controles, multicéntrico realizado en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión y Hospital EsSalud Alberto Sabogal Sologuren. La muestra estuvo constituida por 30 pacientes con un primer episodio de enfermedad cerebrovascular y 60 controles pareados por edad y sexo 2:1 con los pacientes. A todos se les realizó estudios de bioquímica sérica y evaluación cardiovascular (electrocardiograma y ecocardiografía). Las etiologías fueron clasificadas de acuerdo a la clasificación de *Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study*.

Resultados: Las etiologías más frecuentes fueron el cardioembolismo y la vasculopatía aterosclerótica con un 30% de casos (9 pacientes) cada uno. Los factores de riesgo independientes para un primer episodio de isquemia cerebral fueron la hipertrigliceridemia ($p=0,014$), la enfermedad valvular cardíaca ($p=0,001$) y la anticoncepción/reemplazo hormonal ($p=0,002$). El déficit motor fue la forma de presentación más frecuente (50,0%); la hipertensión endocraneana y la infección del tracto urinario fueron las principales complicaciones durante el episodio agudo y la mortalidad fue del 10%.

Conclusiones: La hipertrigliceridemia, enfermedad valvular cardíaca y el uso de anticonceptivos/reemplazo hormonal constituyen factores de riesgo independientes para un primer episodio de isquemia en adultos jóvenes de tres hospitales de Lima y Callao, siendo las etiologías más frecuentes el cardioembolismo y la vasculopatía aterosclerótica.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belimed22@hotmail.com (B. Tarazona).

KEYWORDS

Cerebral isquemia;
Young adults;
Risk factors;
Peru

Etiology and risk factors for a first episode of cerebral ischemia in young adults**Abstract:**

Introduction: To determinate the etiology and risk factors for a first episode of cerebral ischemia in young adults at three hospitals of Lima and Callao-Peru.

Methods: Multicentric study carried out at three national hospitals in Lima. The sample included 30 patients with a first episode of stroke and 60 controls matched by age and sex 2:1 with the patients. Serum biochemistry studies, EKGs and echocardiograms were done. Etiologies were classified based on the classification of Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study.

Results: The most frequent etiologies were cardiac embolism and atherosclerotic valvular heart disease, which were 30% of the cases (9 patients) each one. Hypertriglyceridemia ($p=0.014$), valvular heart disease ($p=0.001$) and hormonal contraception/replacement therapy ($p=0.002$) were independent risk factors for a first episode of cerebral ischemia in peruvian young adults. Motor deficiency was the most frequent presentation (50.0%). Intracranial hypertension and urinary tract infection were the most frequent complications during acute ischemia and mortality was raised up to 10%.

Conclusions: The hypertriglyceridemia, valvular heart disease and the use of oral contraceptives are independent risk factors for a first episode of ischemia in young adults from three hospitals of Lima and Callao. The most frequent etiologies were cardiac embolism and atherosclerotic valvular heart disease.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad cerebrovascular (ECV) se define como la presencia de signos clínicos de disturbios de la función cerebral que se desarrollan rápidamente, duran más de 24 horas, o llevan a la muerte sin otra causa evidente que el origen vascular¹. Se ha constituido en los últimos años en una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en países desarrollados y en vías de desarrollo¹⁻³. Se considera como propia de personas mayores de 75 años²; sin embargo entre 5 y 15% de los pacientes son menores de 50 años^{1,3-6} predominando en este grupo etario la de tipo isquémico^{1,7-9}.

La isquemia cerebral en adultos jóvenes puede reducir la expectativa y calidad de vida causando discapacidad en una alta fracción de los pacientes que sobreviven, con repercusión social, económica y emocional para las víctimas, sus familias y la comunidad^{2,5}. Los estudios han demostrado una gama de etiologías⁹ con grandes variaciones entre países, en relación principalmente con la población de estudio^{1,4,7,10-14}; además, para su clasificación se usan diversos criterios siendo los principales los del *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) y el del *Baltimore Washington Cooperative Young Stroke Study*^{11,15-17}.

Constituyen factores de riesgo para ECV la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la ECV, la migraña, la anticoncepción hormonal, la drogadicción, el alcoholismo, la ingesta aguda de alcohol, el tabaquismo y el consumo de drogas ilícitas (cocaína y marihuana), con amplias variaciones de acuerdo a la localización geográfica y criterios diagnósticos utilizados^{1,18-25}.

En Perú y Sudamérica existen pocas investigaciones publicadas acerca de la ECV en adultos jóvenes, por lo cual planteamos el presente estudio que tiene como objetivo determinar la etiología y los factores de riesgo para un primer episodio de isquemia cerebral en adultos jóvenes de tres hospitales de Lima y Callao (Perú).

Material y método**Diseño, población y muestra**

Estudio de casos y controles realizado durante julio de 2004 y diciembre de 2005. La muestra estuvo constituida por 30 pacientes con diagnóstico de primer episodio de ECV isquémica (grupo de casos) captados en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Lima-Perú), Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (Callao-Perú) y Hospital EsSalud Alberto Sabogal Sologuren (Callao-Perú); asimismo, se contó con 60 sujetos sanos (grupo control) pareados por edad y sexo (dos controles por cada paciente) con el grupo de casos. Los criterios de selección fueron los siguientes:

Grupo de casos

Criterios de inclusión:

1. Paciente entre los 18 y 50 años de cualquier sexo.
2. Casos incidentes de primer episodio de isquemia cerebral.

Los criterios de exclusión fueron: a) ECV hemorrágica; b) isquemia cerebral transitoria; y c) no aceptar participar voluntariamente en el estudio.

Grupo control

Criterios de inclusión:

1. Personas clínicamente sanas entre los 18 y 50 años pareadas por edad y sexo con el grupo de casos, captados en la comunidad.

Los criterios de exclusión fueron: a) personas que no aceptaron participar voluntariamente en el estudio; y b) personas con antecedentes personales o familiares de ECV.

Técnica y método

Los pacientes con un primer episodio de isquemia cerebral fueron examinados por un neurólogo y un médico internista que evaluaron posibles factores de riesgo como dislipidemia LDL, dislipidemia HDL, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, tabaquismo, alcoholismo, consumo de drogas ilícitas (cocaína y marihuana) y obesidad. Con la finalidad de determinar la etiología de la isquemia cerebral se realizó a los pacientes (como a los controles) exámenes auxiliares como perfil lipídico, bioquímica sanguínea (glucosa, urea, creatinina), electrocardiograma, ecocardiografía, tomografía axial computarizada y/o resonancia magnética cerebral, perfil de coagulación, fibrinógeno, dímero D, anticoagulante lúcido y proteínas C y S; asimismo, la etiología fue clasificada de acuerdo a los criterios del *Baltimore Washington Cooperative Young Stroke Study*²⁵, adaptados y validados para adultos jóvenes (tabla 1). La evaluación médica fue realizada por un equipo multidisciplinario constituido por especialistas en Neurología, Medicina Interna, Cardiología, Endocrinología y Hematología. La información obtenida fue registrada en un instrumento de recolección de datos.

Con relación a los aspectos éticos, se contó con el consentimiento informado de cada paciente y/o de un familiar responsable, respetándose sus derechos y garantizándose la confidencialidad de la información obtenida de acuerdo a lo estipulado en la declaración de Helsinki.

Procesamiento y análisis de datos

Para el análisis estadístico se empleó el programa estadístico SPSS 17.0 (versión de evaluación).

Para la estadística multivariada se utilizó análisis jerarquizado en la selección de variables, la cual se basa en un modelo teórico que describe la relación jerárquica o paralela entre varios grupos de factores de riesgo referentes a una enfermedad o problema de salud. Estos factores pueden no ser causa directa del problema, de modo que se clasifican como determinantes distales, y los condicionantes directos, como determinantes proximales. A diferencia de otros modelos, el análisis jerarquizado se propone adecuar el ajuste de determinantes considerados distales por los proximales, principalmente los relacionados con los estilos de vida. El modelo también presupone que existen diferencias entre los factores, de modo que considera el efecto directo o indirecto de cada uno de ellos sobre el problema en estudio. Siguiendo un modelo jerarquizado, las variables se agruparon en bloques:

1. Bloque 1: condiciones biológicas.
2. Bloque 2: estilos de vida.
3. Bloque 3: condiciones patológicas.

Se realizó inicialmente estadística univariada y bivariada, las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado se introdujeron en el análisis multivariado. Para dicho análisis se utilizó el modelo de regresión logística condicional con la finalidad de estimar la *Odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza. Las variables del primer bloque que en la primera etapa presentaron una asociación positiva y estadísticamente significativa con ECV isquémica continua-

ron formando parte del modelo en las etapas siguientes, excepto las no asociadas de los tres bloques respectivos. El modelo final estuvo compuesto por las variables seleccionadas en cada etapa del análisis, con sus respectivos niveles de significación estadística observados inicialmente. Los cálculos fueron realizados con un nivel de confianza del 95%.

Definiciones operacionales

Se muestran en el anexo 1.

Resultados

Se evaluó en total 30 pacientes con primer episodio de ECV isquémica y 60 controles. La edad promedio para ambos grupos fue de $36,80 \pm 8,45$ años y la distribución por sexo mostró que 53,3% correspondió al femenino y el 46,7% al masculino. La edad promedio para los varones fue de $38,9 \pm 5,7$ años, mientras que para las mujeres fue de $35,0 \pm 10,1$ ($p = 0,218$). Del total de pacientes el 63,3% fue captado en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Lima), mientras que el 26,7% y el 10% en los hospitales Daniel Alcides Carrión y Alberto Sabogal Sologuren (Callao) respectivamente.

Las etiologías más frecuentes, de acuerdo a la clasificación de *Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study*, fueron el cardioembolismo y la vasculopatía aterosclerótica con un 30% cada una (tabla 2); mientras que no se presentaron casos de infarto migrañoso.

Al evaluarse los posibles factores de riesgo para el primer episodio de isquemia cerebral, en comparación con los controles, se encontró que los más frecuentes fueron la presencia de valvulopatía, obesidad, tabaquismo (tabla 3) y dislipidemia HDL. El análisis multivariado para determinar los factores de riesgo independientes que intervendrían para un primer episodio de ECV en adultos jóvenes mostró asociación estadísticamente significativa con hipertrigliceridemia, enfermedad valvular cardíaca y anticoncepción/reemplazo hormonal (tabla 4).

Características clínicas de los pacientes

El déficit motor (50%) y la cefalea (27%) fueron la forma de presentación más frecuente. El 40% de los pacientes presentó durante su hospitalización alguna complicación intrahospitalaria, siendo las más frecuentes la hipertensión endocraneana (25,0%) y la pielonefritis aguda (16,8%); otras complicaciones fueron la hemorragia digestiva alta, hipocalcemia, neumonía aspirativa, fallo cardíaca, hipoglucemia, sepsis e hipertermia (8,3% cada uno). El tiempo de hospitalización promedio fue de $8,0 \pm 2,9$ días y la mortalidad fue del 10% (3 casos), dos tercios fallecieron por presentar hipertensión endocraneana y un tercio por sepsis de foco urinario. En el período de seguimiento un paciente presentó un segundo episodio de isquemia cerebral.

Discusión

La isquemia cerebral constituye una causa importante de mortalidad y discapacidad en Sudamérica debido a los cambios en el estilo de vida e incremento de las expectativas de vida de su población. Algunos estudios muestran que su aparición en adultos jóvenes está en incremento y que la edad

Tabla 1 Etiología de la enfermedad cerebrovascular isquémica de acuerdo a los criterios de *Baltimore Washington Cooperative Young Stroke Study*

Etiología	Criterios
Vasculopatía aterosclerótica	Enfermedad ipsilateral intracraneal o extracraneal que muestra en un angiograma o en un test no invasivo: Obstrucción hemodinámica significativa Obstrucción > 60% Placa con coágulo intraluminal Cualquier enfermedad aterosclerótica detectable
Vasculopatía no aterosclerótica	Evidencia de displasia fibromuscular, vasculitis, disección u otras vasculopatías específicas
Embolismo cardiaco o transcárdico	Demostración de: Fibrilación auricular, <i>flutter</i> auricular Infarto de miocardio reciente (≤ 6 semanas antes del evento cerebrovascular isquémico) o remoto (> 6 semanas) sin otra anormalidad. Segmento acinético o hipoquinético Trombos cardíacos Vegetación valvular o endocarditis Válvula cardíaca protésica Cardiomiopatía dilatada. <i>Shunt</i> derecha a izquierda y/o acompañado con embolismo sistémico o venoso (embolia paradójica) Prolapso de válvula mitral sin coágulo detectable Calcificación mitral Estenosis por calcificación aórtica Otras posibles fuentes de embolismo
Hematológicos/otros	Déficit de inhibidores de coagulación, postparto, enfermedades autoinmunes (incluyendo el síndrome antifosfolípido)
Infarto lacunar	Uno de los siguientes: Infarto < de 15 mm en el territorio de las perforantes profundas compatible con déficit sensoriomotor, motor puro, sensitivo puro, hemiparesia atáxica o disartria Estudio de imagen cerebral normal o tamaño de lesión no específico déficit motor puro, sensitivo puro, hemiparesia atáxica o disartria (excluyendo el déficit sensoriomotor)
Infarto migrañoso	Al menos un ataque de migraña con déficit neurológico persistente por más de 24 horas y/o evidencia de isquemia cerebral por resonancia magnética o tomografía axial computarizada; además: Historia previa de migraña común, clásica o complicada Cefalea migrañosa típica Ausencia de otros factores de riesgo para isquemia cerebral
Relacionado con el uso de anticonceptivos orales o de estrógenos exógenos	Uso en los tres meses previos al estudio de: Anticonceptivos orales Terapia de reemplazo hormonal
Relacionado con drogas ilícitas	Reporte de consumo de drogas ilícitas dentro de las 48 horas previas al evento cerebral isquémico y/o <i>screening</i> toxicológico positivo
Indeterminado	Cuando no cumple con los criterios diagnósticos etiológicos mencionados

menor de 45 años es predictora de episodios isquémicos de causas inusuales, aunque de mejor pronóstico³⁰.

Existen algunos estudios comunitarios realizados en ciudades de Bolivia, Colombia, Chile, Ecuador y Perú que arrojan tasas de incidencia de 0,35 a 1,83 casos anuales por 1.000 habitantes^{3,31}; sin embargo, dentro de estos estudios se ha consignado escasa información acerca de la incidencia, etiología y factores de riesgo en adultos jóvenes. Los estudios también hospitalarios son poco frecuentes o se

realizan a nivel general sin hacerse mención a los adultos jóvenes^{11,32}.

El presente estudio muestra que la hipertrigliceridemia, enfermedad valvular cardíaca y la anticoncepción/reemplazo hormonal constituyen factores de riesgo para un primer episodio de isquemia cerebral en adultos jóvenes de tres hospitales de Lima y Callao, mientras que el cardioembolismo y la vasculopatía aterosclerótica fueron las etiologías más frecuentes.

Tabla 2 Etiologías de un primer episodio de isquemia cerebral en adultos jóvenes de tres hospitales de la ciudad de Lima de acuerdo a la clasificación de *Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study*

Etiología	Frecuencia	Porcentaje
Vasculopatía aterosclerótica	09	30,0%
Embolismo cardiaco/transcardiaco	09	30,0%
Indeterminado	05	16,7%
Hematológicos u otros	02	6,6%
Relacionado con la anticoncepción/reemplazo hormonal	02	6,6%
Vasculopatía no aterosclerótica	01	3,3%
Infarto lacunar	01	3,3%
Relacionado con el consumo de drogas ilícitas	01	3,3%

Tabla 3 Posibles factores de riesgo para primer episodio de isquemia cerebral en adultos jóvenes de 3 hospitales de Lima y Callao y en controles clínicamente sanos

Factor evaluado	Frecuencia grupo enfermedad cerebrovascular isquémica	Porcentaje	Frecuencia grupo control	Porcentaje
Enfermedad valvular cardiaca	09	36,6%	01	1,6%
Dislipidemia HDL	09	30,0%	14	23,3%
Obesidad	08	26,6%	00	0%
Tabaquismo	08	26,6%	01	1,6%
Alcoholismo crónico	07	23,3%	00	0%
Consumo de cocaína	06	20,0%	00	0%
Anticoncepción/reemplazo hormonal	06	20,0%	02	3,3%
Hipertrigliceridemia	05	16,6%	02	3,3%
HTA	05	16,6%	02	3,3%
Consumo de marihuana	05	16,6%	00	0%
Dislipidemia LDL	04	13,3%	02	3,3%
Migraña	04	13,3%	02	3,3%
Diabetes mellitus	03	10,0%	00	0%
Ingesta aguda de alcohol	02	6,6%	00	0%
Meningoencefalitis TBC	02	6,6%	00	0%

Existe controversia acerca del rol de las dislipidemias como factor de riesgo para isquemia cerebral^{22,33-37}. Nuestro estudio muestra que sólo la hipertrigliceridemia constituyó factor de riesgo, lo cual concuerda con lo encontrado por

Lindenstrom et al³³, quienes concluyen que el nivel elevado de triglicéridos en plasma estaba asociado a riesgo de ECV isquémica. Olmos¹⁸ y Nightingale³⁸ reportan que las valvulopatías constituyen factor de riesgo para desór-

Tabla 4 Análisis multivariado con regresión logística condicional de los posibles factores de riesgo para primer episodio de isquemia cerebral en adultos jóvenes de 3 hospitales de Lima y Callao

Variables	Valor p	Bloque 1: factores biológicos	Bloque 2: estilos de vida	Bloque 3: condiciones patológicas
		OR ajustada (IC 95%) ^a	OR ajustada (IC 95%) ^b	OR ajustada (IC 95%) ^c
Obesidad	NS	NS	—	—
Anticoncepción/reemplazo hormonal	0,002	—	28,38 (3,49-231,03)	—
Hipertrigliceridemia	0,014	—	33,15 (2,04-538,78)	—
Tabaquismo	NS	—	NS	—
Consumo de drogas ilícitas	NS	—	NS	—
Enfermedad valvular cardiaca	0,001	—	—	61,13 (5,26-710,37)

^a Odds ratio (OR) ajustada para las variables anticoncepción/reemplazo hormonal, hipertrigliceridemia, tabaquismo, consumo de drogas ilícitas y enfermedad valvular cardiaca.

^b OR ajustada para las variables obesidad y enfermedad valvular cardiaca

^c OR ajustada para las variables obesidad, anticoncepción/reemplazo hormonal, hipertrigliceridemia, tabaquismo y consumo de drogas ilícitas; NS: no significativo.

denes vasculares isquémicos cerebrales, cuyo mecanismo sería el embolismo cardiaco; sin embargo, su grupo de estudio estaba constituido sólo por mujeres. De acuerdo con los hallazgos aquí presentados, la enfermedad valvular cardiaca mostró ser el factor de riesgo, lo que permite resaltar la importancia del estudio de las enfermedades cardiovasculares en este grupo de pacientes aunque no presenten manifestaciones clínicas. Se confirman los hallazgos reportados acerca del rol de la anticoncepción hormonal (principalmente los anticonceptivos orales) y la terapia de reemplazo hormonal como factores de riesgo para tromboembolismo venoso³⁹⁻⁴².

Nuestros resultados en adultos jóvenes de los tres hospitales estudiados son similares a los descritos por Vera¹¹ en el Hospital EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen (Lima-Perú), donde se coincide que una de las etiologías más frecuentes según la clasificación de *Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study* es el cardioembolismo. Cabe resaltar que nosotros encontramos un menor porcentaje de etiología indeterminada (17%) en relación con el 28,6% hallado en el estudio antes mencionado. En uno de los hospitales participantes se presentó además un caso de vasculopatía no aterosclerótica de origen infeccioso asociada a VIH y sífilis, implicados en el desarrollo de enfermedad cerebrovascular isquémica, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura internacional^{43,44}.

De acuerdo a lo observado en nuestros pacientes, el pronóstico de los adultos jóvenes con primer episodio de isquemia cerebral es bueno en términos de mortalidad (10%), recurrencia (3,3%) y tiempo de hospitalización ($8,0 \pm 29$ días); cabe resaltar que son frecuentes las complicaciones infecciosas (pielonefritis aguda, neumonía aspirativa y sepsis) las cuales usualmente remiten con el manejo médico adecuado y oportuno. Muchos estudios incluyen eventos isquémicos transitorios; nosotros excluimos a este tipo de pacientes debido a que signos focales efímeros en este grupo etario no son causados con frecuencia por enfermedades vasculares, sino que pueden corresponder a otros trastornos como migraña y esclerosis múltiple.

Una limitación del estudio es el tamaño de la muestra, lo cual ha influenciado en los intervalos de confianza de las estimaciones; sin embargo, esto no altera las asociaciones observadas para los factores de riesgo en la muestra estudiada. A pesar de esto, se ha controlado potenciales confusores mediante criterios de selección, técnicas de pareamiento y análisis multivariado jerarquizado por lo que creemos que los resultados obtenidos son válidos.

En conclusión, la hipertrigliceridemia, la enfermedad valvular cardiaca, el tabaquismo y la anticoncepción/reemplazo hormonal constituyen factores de riesgo independientes para un primer episodio de isquemia en adultos jóvenes de tres hospitales de Lima y Callao, siendo las etiologías más frecuentes el cardioembolismo y la vasculopatía aterosclerótica.

Conflicto de intereses

Este trabajo fue financiado por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos a través de la Unidad de Investigación, la cual no tuvo influencia en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos, así como en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. El trabajo no ha sido presentado en congresos.

Anexo 1. Definiciones operacionales empleadas en el estudio

Variable	Definición operacional
Enfermedad cerebrovascular	Signos clínicos de trastornos focales de la función cerebral, que se desarrollan rápidamente, con síntomas que duran más de 24 horas o que llevan a muerte, sin otra causa aparente que un origen vascular
Isquemia cerebral	Conjunto de manifestaciones clínicas, radiológicas y de imagen que aparecen como consecuencia de la alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a un territorio encefálico, determinando un déficit neurológico de más de 24 horas de duración
Hipertensión arterial ²⁶	De acuerdo con el <i>Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure</i> (JNC 7): presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg o presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg
Diabetes mellitus (DM) ²⁷	Según la clasificación de Organización Mundial de la Salud y la Asociación Americana de Diabetes (2003): presencia de síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida inexplicada de peso) más valores ocasionales de glucosa sanguínea mayores de 200 mg/dl; glucemia en ayunas mayor de 126 mg/dl; glucemia en prueba de tolerancia a la glucosa a las dos horas con carga de 75 g de glucosa mayor de 200 mg/dl. Diagnóstico realizado por un médico endocrinólogo y/o internista
Enfermedad valvular cardiaca	Enfermedad de válvulas cardiacas de diagnóstico previo al episodio isquémico o durante el estudio con pruebas cardiológicas (electrocardiograma y ecocardiografía)
Tabaquismo	Consumo de al menos 1 cigarrillo diario durante por lo menos tres meses previos al evento isquémico cerebral
Anticoncepción/reemplazo hormonal	Uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal durante al menos 6 meses previos al episodio isquémico

Anexo 1 (Continuación)

Variable	Definición operacional
Alcoholismo	Ingesta previa > 60 g/día de alcohol durante los dos meses previos
Dislipidemias ²⁸	Se utilizaron los valores de corte de LDL y HDL establecidos como adecuados según el <i>Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III)</i> : LDL menor de 130 mg/dl, HDL mayor de 40 mg/dl en hombres y mayor de 50 mg/dl en mujeres; pacientes con valores de LDL por encima y de HDL por debajo de los mencionados según el sexo fueron catalogados como pacientes dislipidémicos
Migraña ²⁹	De acuerdo con los criterios de la <i>International Classification of Headache Disorders</i> , 2nd ed (ICDH-II)

Bibliografía

- Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM. Etiology of and risk factors for cerebral infarction in young adults in western Norway: a population-based case-control study. *Eur Neurol.* 2004;11:25–30.
- Leys D, Bandu L, Hénon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology.* 2002;59:26–33.
- Saposnik G, Del Bruto OH. Stroke in South America. *Stroke.* 2003;34:2103–8.
- Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurologic Clin.* 1992;10:113–4.
- Kappelle LJ, Adams Jr HP, Heffner ML, Torner JC, Gómez F, Biller J. Prognosis of young adults with ischemic stroke: a long term follow-up study assessing recurrent vascular events and functional outcome in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Stroke.* 1994;25:1360–5.
- Hart RG, Miller VT. Cerebral infarction in young adult: A practical approach. *Stroke.* 1983;14:110–4.
- Rozenthul-Sorokin N, Ronen R, Tamir A, Geva H, Eldar R. Stroke in the young in Israel. *Stroke.* 1996;27:838–41.
- Qureshi AI, Safdar K, Patel M, Janssen RS, Frankel MR. Stroke in young black patients. Risk factors, subtypes, and prognosis. *Stroke.* 1995;26:1995–8.
- Adams HP, Kapelle LJ, Biller J. Ischaemic stroke in young adults. *Arch Neurol.* 1995;52:491–5.
- Marini C, Totaro R, Carolei A. Long-Term Prognosis of Cerebral Ischemia in Young Adults. *Stroke.* 1999;30:2320–5.
- Vera J. Enfermedad cerebral vascular isquémica en adultos jóvenes: etiología y factores de riesgo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 1998–2001. [Tesis especialista en Neurología]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2002.
- Martin PJ, Enevldson TP, Humphrey PR. Causes of ischaemic stroke in the young. *Postgrad Med J.* 1997;73:8–16.
- Leno C, Berciano J, Combarros O, Polo JM, Pascual J, Quintana F, et al. A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. *Stroke.* 1993;24:792–5.
- Nencini P, Inzitari D, Baruffi MC, Fratiglioni F, Gagliardi L, Benvenuti L, et al. Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy. *Stroke.* 1988;19:977–81.
- Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, Edwards L, Hoff J, Chikluri V, et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Criteria. *Stroke.* 2001;32:1091–8.
- Siqueira-Neto JI, Santos AC, Fabio SR, Sakamoto AC. Cerebral infarction in patients aged 15 to 40 years. *Stroke.* 1996;27:2016–9.
- Johnson C, Kittner J, McCarter R, Sloan MA, Stern B, Buchholz D, et al. Interrater reliability of an etiologic classification of ischemic stroke. *Stroke.* 1995;26:46–51.
- Olmos A, Núñez L. Cerebral Infarction in people under 45 years. *Rev Mex Neurociencia.* 2000;1:1–7.
- Hilton-Jones D, Warlow CP. The causes of stroke in the young. *J Neurol.* 1985;3:137–43.
- Chein We Huey JL, Yi SH. Evident risk factors for younger stroke patients in Taiwan. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1995;5:158–62.
- You RX, McNeil JJ, O'Malley HL, Davis SM, Thrift AG, Donnan GA. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke.* 1997;28:1913–8.
- Albucher JF, Ferrieres J, Ruidavets JB, Guiraud-Chaumeil B, Perret BP, Chollet F. Serum lipids in young patients with ischaemic stroke: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69:29–33.
- Musolino R, La Spina P, Granata A, Gallitto G, Leggiadro N, Cararj S, et al. Ischaemic stroke in young people: a prospective and long-term follow-up study. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15:121–8.
- Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *Br Med J.* 1995;310:830–3.
- Sloan MA, Kittner SJ, Feeser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA, et al. Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore-Washington Young Stroke Study. *Neurology.* 1998;50:1688–93.
- Chovanian AB, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *JAMA.* 2003;289:2560–72.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2000; 23 Suppl 1:54–19.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106:3143–3421.
- Olesen J, Steiner TJ. The International classification of headache disorders, 2nd ed (ICDH-II). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:808–11.
- Arboix A, Bechich S, Oliveres M, García-Eroles M, Massons J, Targa C. Ischemic stroke of unusual cause: clinical features, etiology and outcome. *Eur J Neurol.* 2001;8:133–9.
- Lavados P, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, 30 days case-fatality rate and prognosis of stroke in Iquique, Chile: results of a two years community based prospective study (Piscis Proyect). *Lancet.* 2005;365:2206–15.
- Mellado P, Court J, Godoy J, Mery V, Barnett C, Andressen M, et al. Características de la enfermedad cerebrovascular en un Servicio de Cuidados Intermedios Neurológicos, en Chile. Análisis de 459 pacientes consecutivos. *Rev Méd Chile.* 2005;133:1274–84.

33. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen city heart study. *Br Med J.* 1994;309:11–5.
34. Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation.* 2001;104:2892–7.
35. Quiziblash N, Jones L, Warlow C, Mann J. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Br Med J.* 1991;303:605–9.
36. Kannel WB. Epidemiology of cerebrovascular disease. En: Russel WWT, editor. *Cerebral disease.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1976. p. 1–23.
37. Bowman TS, Sesso HD, Ma J, Kurth T, Kase CS, Stampfer MJ, et al. Cholesterol and the risk of ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34:2930–4.
38. Nightingale AL, Farmer RD. Ischemic stroke in young women a nested case–control study using the UK General Practice Research Database. *Stroke.* 2004;35:1574–8.
39. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hanna ME, Corey PN, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. A critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med.* 2004;164:741–7.
40. Lidegaard Ø. Thrombotic diseases in young women and the influence of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:S62–67.
41. Gillum LA, Mamidipudi SA, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A Meta-analysis. *JAMA.* 2000;284:72–8.
42. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation.* 2001;103:638–42.
43. Evers S, Nabavi D, Rahmann A, Heese C, Reichelt D, Husstedt IW. Ischaemic cerebrovascular events in HIV infection. *Cerebrovascular Dis.* 2003;15:199–205.
44. Rabinstein AA. Stroke in HIV-infected patients: a clinical perspective. *Cerebrovascular Dis.* 2003;15:37–44.