

INFARTO CEREBRAL EN PACIENTES JÓVENES: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN EN UNA COHORTE ARGENTINA

FABIO GONZÁLEZ, FRANCISCO CAIZA ZAMBRANO, JULIO GALARZA, MAURICIO BENETTI, ARIEL BUSTOS, LUCRECIA BANDEO, LUCIANA LEÓN CEJAS, CLAUDIA URIBE ROCA, MANUEL FERNANDEZ PARDAL, RICARDO REISIN, PABLO BONARDO

Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires

Dirección postal: Fabio González, Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, 1282 Buenos Aires, Argentina

E-mail: fabiogonzalezclinicas@yahoo.com

Recibido: 24-IV-2023

Aceptado: 17-VIII-2023

Resumen

Introducción: El ataque cerebral (ACV) en adultos jóvenes comprende aproximadamente el 10% de todos los eventos cerebrovasculares. La información disponible sobre la recurrencia de un nuevo evento en esta población y particularmente en Latinoamérica es limitada. Nuestro objetivo fue examinar la presencia de recurrencia de ACV luego de haber presentado un infarto cerebral.

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, incluyendo pacientes con infartos cerebrales arteriales en edades comprendidas entre 18 y 55 años, entre enero de 2005 a mayo de 2020. El resultado principal fue la recurrencia de un ataque cerebrovascular. Resultados: Se incluyeron 138 pacientes durante una mediana de seguimiento de 24 meses. El 52.2% (n = 72) de sexo masculino y el 73,4% (n = 94) tuvo un NIHSS inicial menor a 4. El 38% (n = 52) tenía antecedentes de hipertensión arterial y 13,1% (n = 18) antecedentes de ACV / ataque isquémico transitorio (AIT) previo. El 13% (n = 18) presentó recurrencia durante su seguimiento.

Discusión: La recurrencia de los eventos neurovasculares ocurren predominantemente en pacientes con antecedentes de ACV/AIT previo, probablemente secundario a enfermedades de difícil diagnóstico.

Palabras clave: adultos jóvenes, accidente cerebrovascular, complicaciones, accidente cerebrovascular, pronóstico, recurrencia

Abstract

Cerebral infarction in young patients: clinical characteristics and evolution in an Argentine cohort

Introduction: Stroke (CVA) in young adults comprises approximately 10% of all cerebrovascular events. The information available on the recurrence of a new event in this population and particularly in Latin America is limited. Our objective was to examine the presence of stroke recurrence after having presented a stroke.

Methods: A retrospective cohort study was carried out, including patients with arterial cerebral infarctions between the ages of 18 and 55, between January 2005 and May 2020. The main outcome was the recurrence of a cerebrovascular attack.

Results: 138 patients were included during a median follow-up of 24 months. The 52.2% (n = 72) were male patients and 73.4% (n = 94) had an initial NIHSS score of less than 4. The 38% (n = 52) had a history of arterial hypertension and 13, 1% (n = 18) history of previous stroke / TIA. 13% (n = 18) presented recurrence during their follow-up.

Discussion: The recurrence of neurovascular events occurs predominantly in patients with a history of previous stroke/TIA, probably secondary to diseases that are difficult to diagnose.

Key words: young adults, stroke, complications, stroke, prognosis, recurrence

PUNTOS CLAVE**Conocimiento actual**

- La recurrencia de eventos neurovasculares en la población argentina es desconocida.
- El conocimiento de ella puede orientar hacia la búsqueda de enfermedades poco frecuentes.
- Aun en pacientes jóvenes el impacto de los factores de riesgo cardiovascular es fuerte.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Con este trabajo se estima la recurrencia de los pacientes jóvenes con ACV en un centro argentino. El antecedente de ACV/AIT previo es un factor a tener en cuenta para reanalizar estudios previos y progresar en sospechas de enfermedades poco frecuentes.

La definición formal de los límites de edad que abarca el ataque cerebral en el paciente joven no es clara, aunque numerosos estudios puntualizan a esta población como aquella comprendida entre los 18 y 55 años¹.

Se estima que aproximadamente un 10% del total de todos los ACV ocurren en esta población².³ La incidencia general presenta diferencias étnicas y en el sexo⁴, siendo dos veces mayor en las poblaciones de origen afroamericano e hispana que en la caucásica⁵. Diversos estudios epidemiológicos han descripto un incremento sostenido en la proporción de adultos jóvenes con ataque cerebral sobre el total de la población con dicha enfermedad en los últimos años⁶.

La información disponible en relación con el pronóstico durante el seguimiento a lo largo del tiempo en esta población especial de pacientes es heterogénea y escasa. La mortalidad se ha calculado en aproximadamente 5% al año y 11% a los 5 años, sin diferencias con relación al género⁷, pudiendo alcanzar un 30% a los 20 años^{8,9}.

La información sobre factores de riesgo y evolución a lo largo del tiempo en pacientes adultos jóvenes con accidente cerebrovascular en América Latina¹⁰⁻¹², y más aún en nuestro país, es muy limitada¹³⁻¹⁶. Por consiguiente, el objetivo de nuestro estudio es evaluar las características

clínicas, la incidencia de eventos neurovasculares recurrentes y de la mortalidad en pacientes jóvenes con infarto cerebral de origen arterial.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, donde se incluyeron pacientes con infarto cerebral de 18 a 55 años, evaluados por el servicio de neurología del Hospital Británico desde su primera consulta en guardia externa o consultorios y su posterior internación en sala general o unidades de cuidados intensivos durante el periodo comprendido entre enero de 2005 a mayo de 2022. El muestreo fue no probabilístico consecutivo. El criterio de inclusión fue el infarto cerebral arterial, definida como evidencia clínica y radiológica de lesión isquémica focal cerebral, de la médula espinal o de la retina basada en síntomas que persisten ≥ 24 horas^{17,18} y con una edad comprendida entre 18 y 55 años. Se excluyeron a todos los pacientes que presentaron con hemorragia intracerebral o subaracnoidea, ACV isquémico secundario a trombosis venosa cerebral, ACV isquémico debido a malignidad intracerebral y los ataques isquémicos transitorios. Se consideraron aquellos datos desde la primera entrevista (guardia externa, internación o consultorio externo de neurología) ingresados en la historia clínica electrónica y se evaluaron los siguientes resultados: Escala funcional, mediante puntuación de la escala de Rankin modificada (mRS); recurrencia de eventos vasculares, definida como la ocurrencia de cualquiera de los siguientes episodios: ataque isquémico transitorio (AIT) definida como “un episodio de disfunción neurológica causado por isquemia cerebral o retiniana focal, con síntomas clínicos que duran típicamente menos de una hora y sin evidencia de infarto agudo en los estudios de neuroimágenes”¹⁹, ACV isquémico o hemorrágico (definidos de manera similar como eventos de referencia) y muerte. Las variables analizadas fueron: sexo, edad, gravedad del ACV: evaluada con puntaje de la escala *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS), dependencia funcional previa: según la clasificación mRS (*modified Rankin Scale*), tratamiento de prevención secundaria al ingreso: medicamentos antihipertensivos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) u otros medicamentos para reducir el colesterol, inhibidores de la agregación plaquetaria (antiplaquetarios), anticoagulantes orales (antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes orales directos), antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus (DM), fibrilación auricular (FA), dislipidemia, tabaquismo, presencia de foramen oval permeable (FOP), consumo excesivo de alcohol, consumo de drogas ilícitas recientes (durante el mes previo al ACV/

AIT), obesidad (definida como un índice de masa corporal superior a 30 kg/m²), ACV o TIA previo y cardiopatía isquémica. Para determinar las etiologías del ACV se utilizó la clasificación de TOAST²⁰. Para su seguimiento y la determinación de ocurrencia de los eventos de interés se consideraron las evaluaciones posteriores durante controles en consultorios externos y consultas a guardia externa. Aquellos pacientes que no tuvieron un seguimiento durante al menos 3 meses se consideraron como pérdida de seguimiento. El estudio contó con la aprobación del Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico de Buenos Aires.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y las continuas como medias o medias según su distribución. Las diferencias entre los grupos se compararon utilizando la prueba T de Student para las variables continuas y la prueba χ^2 para las variables categóricas. Se realizó un análisis univariado de las variables predictoras. Para aquellas variables predictoras numéricas continuas de los eventos de interés se realizó una curva ROC. Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Se consideró como estadísticamente significativo a una $p < 0.05$. En el análisis de eventos vasculares, los pacientes que fallecieron o se perdieron durante el seguimiento se analizarán a partir del último seguimiento disponible.

Resultados

De un registro con 730 pacientes con ACV isquémico, se analizaron 138 pacientes jóvenes (52,2% [n = 72] varones) con diagnóstico de infarto cerebral. La mediana de edad fue 46 años (rango intercuartil: 39-50 años). Las mujeres fueron más frecuentes [n = 57 (85%)] hasta los 45 años, y los varones en mayores de 45 años [n = 44 (61.2%)] ($p = 0.21$). En la Tabla 1 se describen las características de la población.

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 24 meses (intervalo intercuartil: 9-45 meses). Durante el seguimiento se registraron 18 (13%) recurrencias, de los cuales 16 tuvieron infartos cerebrales y 5 ataques isquémicos transitorios, y 6 muertes. Un paciente falleció a causa de una complicación relacionado a una recurrencia de un nuevo ACV. (Tabla 1)

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para la población de estudio se muestra en la Figura 1. En ella podemos observar que aproximadamente un 20% de los pacientes presentó recurrencia a los 36 meses de seguimiento. El

70% con antecedentes de AIT/ACV tuvieron recurrencia antes de los 5 años (Fig. 2).

En nuestro análisis, la historia de ACV/AIT previo se asoció a la ocurrencia de recurrencias de eventos neurovasculares con un OR = 7.6 (IC95%: 2.4-24.5) ($p = 0.01$). No observamos diferencias significativas en cuanto al resto de las variables analizadas (Tabla 2).

Discusión

Nuestro estudio evalúa las características clínicas, etiológicas y el riesgo de recurrencia de un nuevo evento cerebrovascular a largo del tiempo en nuestro país de una población joven con infarto cerebral de origen arterial. Entre los factores de riesgo vascular tradicionales más frecuentes se destacaron la hipertensión, el tabaquismo, la dislipidemia y la obesidad. En relación con las etiologías de los infartos cerebrales, cabe destacar que casi un tercio de la población presentaban causas consideradas como inhabituales (siendo la más frecuente la disección de vasos cervicocefálicos) y las causas criptogénica representaron una quinta parte. Es posible que la alta tasa de eventos de origen desconocido (criptógeno) cuya etiología fue desconocida, sea un factor que aumente el riesgo de recurrencia. Recientemente un estudio publicado por Perera y col. evidencia que la tasa de eventos isquémicos criptógeno embólicos (ACV isquémico criptógeno no lacunar de origen embólico) fue del 30% y su recurrencia del 5%. Esto posiblemente se deba a fuente embolígenas de difícil diagnóstico²¹.

En nuestra serie, 3 de cada 4 pacientes tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular. Por consiguiente, debemos ofrecer las diferentes estrategias para tratar estos factores de riesgo vascular modificables aun en la población joven^{1,4,22}. Un estudio europeo de enfermedad cerebrovascular en jóvenes llevado a cabo en 15 ciudades, demostró una elevada frecuencia de hipertensión arterial, dislipemia y tabaquismo en esta población, mientras que la presencia de diabetes fue menor²³.

A su vez debemos enfatizar que existen muy pocos estudios realizados en pacientes jóvenes con ataque cerebral en América Latina, algunos de ellos han sido focalizados únicamente sobre el rol de las trombofilias hereditarias como la causa del evento cerebrovascular²⁴⁻³².

Tabla 1 | Características clínicas de la población

	n: 138
Sexo masculino (%)	72 (52.2)
Edad, mediana (intervalo intercuartilo)	46 (39-50)
ACV/AIT previo (%)	18 (13.1)
Diabetes mellitus (%)	20 (14.6)
Hipertensión arterial (%)	52 (38)
Dislipemia (%)	43 (32.8)
Colesterol (mmol/L), mediana (intervalo intercuartilo)	191.5 (154-220)
Tabaquismo (%)	52 (37.9)
Obesidad (%)	36 (26.3)
Terapia reemplazo hormonal (%)	11 (8)
Uso de drogas de recreación (%)	6 (4.4)
Migraña (%)	17 (12.4)
Foramen oval permeable (%)	13 (9.4)
Fibrilación Auricular (%)	2 (1.4)
Medicación Habitual	
– Estatinas (%)	14 (10.3)
– Anticoagulantes orales (%)	4 (2.9)
– Antiagregación previa (%)	11 (8.1)
– Antihipertensivos (%)	31 (22.8)
– Leve (NIHSS: 0-4)	94 (73.4)
– Moderado (NIHSS < 17)	28 (21.4)
– Grave (NIHSS > 17)	6 (4.7)
Mediana TAD (mmHg) (intervalo intercuartilo)	80 (70-90)
Mediana TAS (mmHg) (intervalo intercuartilo)	130 (120-160)
Clasificación TOAST	
Gran vaso	17 (12.4)
Lacunar	23 (16.8)
Cardioembólico	16 (11.7)
Causa inhabitual	50 (35.9)
– SVCR	2 (1.5)
– Autoinmune	7 (5.2)
– Trombofilia	10 (7.4)
– Disección	31 (23)
Indeterminado	26 (28.9)
Criptógeno	34 (24.5)
Tratamiento	
Anticoagulantes orales (%)	29 (21)
Antiagregantes (%)	92 (66.7)
Seguimiento	
Duración de seguimiento en meses, mediana (intervalo intercuartilo)	24 (9-45)
Recurrencia evento cerebrovascular isquémico (%)	18 (13)
Ataque cerebrovascular isquémico (%)	16 (11.8)
Ataque isquémico transitorio (%)	5 (3.8)
Transformación hemorrágica (%)	5 (3.8)
mRS >2 a los 3 meses (%)	18 (14.5)
Muerte (%)	6 (4.3)

ACV: ataque cerebrovascular, AIT: ataque isquémico transitorio, TAD: tensión arterial diastólica, TAS: tensión arterial sistólica, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, SVCR: síndrome de vasoconstricción reversible

Figura 1 | Curva de Kaplan Meier. Proporción de pacientes jóvenes con recurrencias (ACV/AIT) durante su seguimiento (meses) según el antecedente de ACV/AIT previo

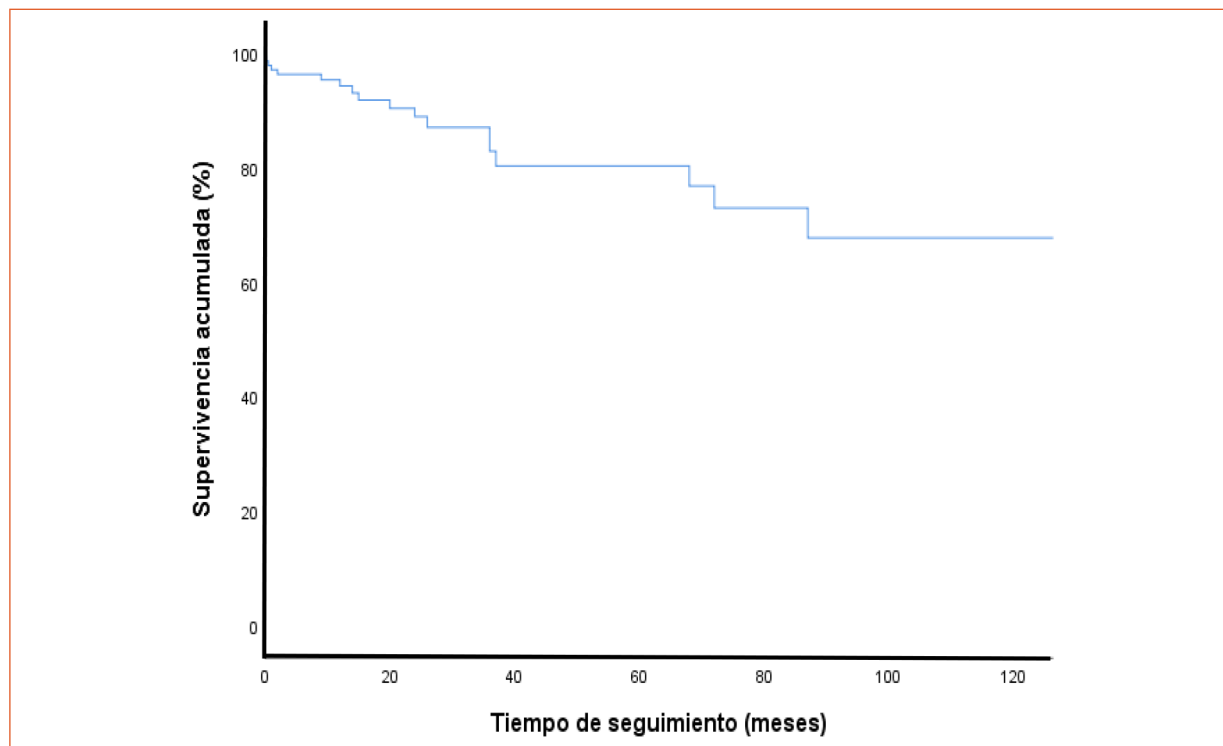


Figura 2 | Curva de Kaplan Meier. Proporción de pacientes jóvenes con recurrencias (ACV/AIT) durante su seguimiento (meses) según el antecedente de ACV/AIT previo

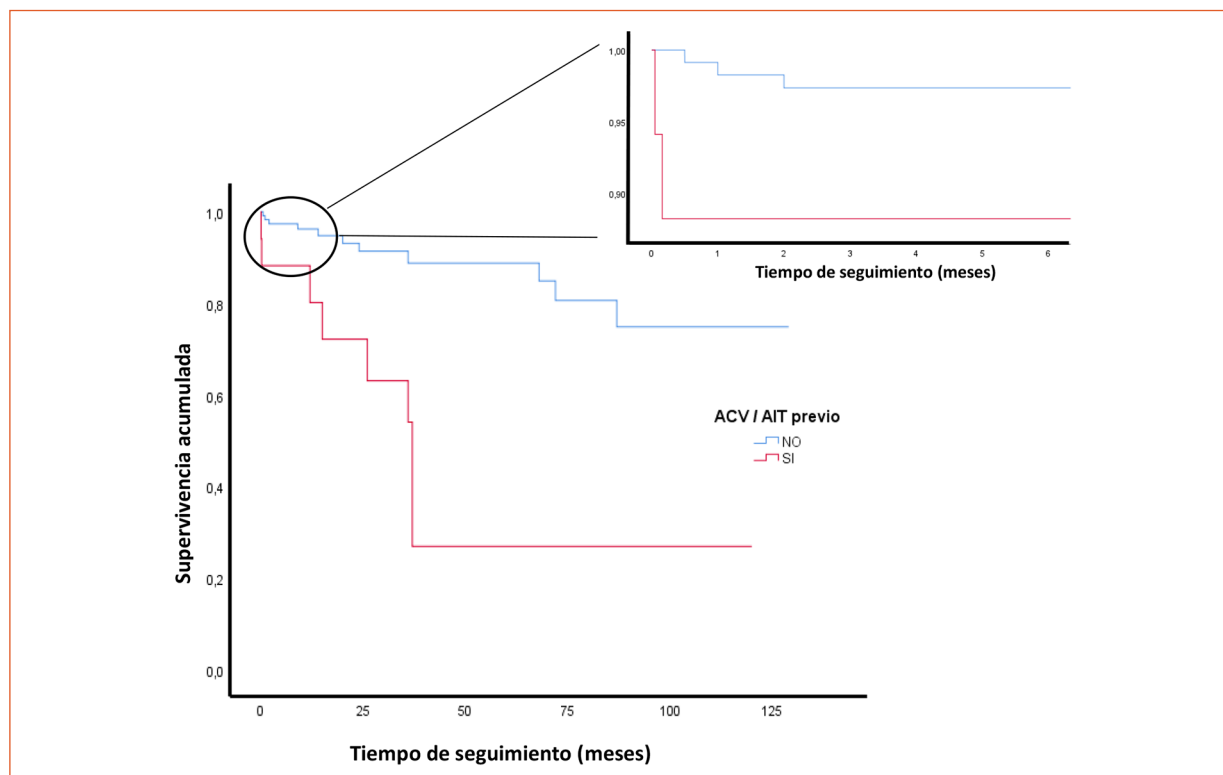


Tabla 2 | Análisis ajustado de variables predictores y recurrencia de ataque cerebrovascular/ataque isquémico transitorio

	Con recurrencia eventos neurovasculares n = 18	Sin recurrencia eventos neurovasculares n = 120	p
ACV/AIT previo (%)	7 (38.8)	11 (9.2)	0.01
	Con complicaciones vasculares (infartos cerebrales, AIT o transformación hemorrágica) n = 21	Sin complicaciones vasculares (infartos cerebrales, AIT o transformación hemorrágica) n = 117	
ACV/AIT previo (%)	7 (33.3)	11 (9.5)	0.01

ACV: ataque cerebrovascular, AIT: ataque isquémico transitorio

La información en relación riesgo de recurrencia de un nuevo evento cerebro vascular en la población adulta joven es escasa, la mayoría de ella proviene de países europeos y la información es casi inexistente en América Latina. Aarnio K y col. han llevado a cabo un estudio de seguimiento de 970 pacientes con ACV en este rango etario con una incidencia de un segundo ataque cerebral hasta en 29.2% (283 pacientes). Ellos observaron que el riesgo de recurrencia de ACV /AIT sigue siendo alto durante años después del evento cerebrovascular, particularmente cuando el evento inicial es causado por cardioembolismo (62/283 pacientes) o aterosclerosis de arterias grandes (34/283 pacientes). Otros de los factores de riesgo descriptos para la aparición de un nuevo evento vascular se destacan: la presencia de diabetes mellitus, aterosclerosis de arterias grandes, insuficiencia cardíaca, ataque isquémico transitorio previo y aumento de la edad³³.

En nuestra serie, y al igual que el estudio realizado por Leys y col., las etiologías más frecuentemente relacionadas con recurrencia fueron: enfermedad de grandes vasos, causa indeterminada y causa no habitual. La historia previa de ACV/AIT fue la única variable que se relacionaba con el desarrollo de recurrencia. Asimismo, es importante remarcar la elevada proporción de ACV indeterminados y de origen inhabitual que predominan en nuestra población junto a la causa criptogénica.

La mortalidad a un año del ataque cerebrovascular isquémico en el joven ha sido estimada en un 2.4%; el riesgo anual tiende a

mantenerse constante en un nivel que va del 1.2% al 1.8%, lo que resulta en una mortalidad acumulada del 5.8% después de 5 años, 12.4% después de 10 años, y 26.8% después de 20 años³⁴. Lange y col. en Latinoamérica, publicaron un registro nacional del sur de Brasil donde se estimó que la tasa anual de mortalidad en los pacientes menores a 55 años fue cercana a 2 por cada 100 000 habitantes luego de analizar el seguimiento a 608 pacientes durante 1 año³⁵. Nosotros observamos una mortalidad del 4.3%.

Dentro de nuestras limitaciones mencionamos que la población en estudio corresponde a una cohorte de un solo centro y a las características vinculadas al análisis retrospectivo.

Demostramos que los pacientes adultos jóvenes que presentaron un infarto cerebral continúan teniendo un alto riesgo de eventos vasculares recurrentes a largo plazo. Los factores de riesgos cardiovasculares que no son controlados ponen en riesgo de enfermedad vascular a lo largo de sus vidas.

Este estudio se realizó con el objetivo de evaluar uno de los aspectos más relevantes del problema y no pretende dar por finalizado el análisis de este, sino por el contrario, sentar las bases para el conocimiento futuro de esta enfermedad en nuestro país y en nuestra región.

Agradecimientos: Se agradece al laboratorio Takeda por la colaboración económica para la publicación de este artículo. Takeda no participó en el desarrollo del estudio.

Conflictos de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- 1 Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the stroke in young fabry patients study. *Stroke* 2013; 44: 340-9.
- 2 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: 913-24.
- 3 Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med* 2016; 45: e391-8.
- 4 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: 1195-203.
- 5 Griffiths D, Sturm J. Epidemiology and etiology of young stroke. *Stroke Res Treat* 2011; 2011: 209370.
- 6 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: 913-24.
- 7 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: 2698-703.
- 8 Rutten-Jacobs LCA, Arntz RM, Maaijwee NAM, et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA* 2013; 309: 1136-44.
- 9 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: 592-601.
- 10 Camargo ECS, Bacheschi LA, Massaro AR. Stroke in Latin America. *Neuroimaging Clin N Am* 2005; 15: 283-96.
- 11 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: 323-31.
- 12 Saposnik G, Del Brutto OH. Stroke in South America: a systematic review of incidence, prevalence, and stroke subtypes. *Stroke* 2003; 34: 2103-7.
- 13 Sposato LA, Esnaola MM, Zamora R, Zurrú MC, Fustinoni O, Saposnik G. Quality of ischemic stroke care in emerging countries: The Argentinian National Stroke Registry (ReNACer). *Stroke* 2008; 39: 3036-41.
- 14 Sposato LA, Coppola ML, Altamirano J, et al. Program for the epidemiological evaluation of stroke in Tandil, Argentina (PREVISTA) study: rationale and design. *Int J Stroke* 2013; 8: 591-7.
- 15 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). *Stroke* 2004; 35: Abstract.
- 16 Atallah A, Fustinoni O, Zuru M, et al. Identifying barriers in acute stroke therapy in Argentina. ARENAS registry (P2.014). *Neurology* 2014; 82: P2.014.
- 17 Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980; 58: 113-30.
- 18 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: 2064-89.
- 19 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 cardiovascular radiology and intervention; council on cardiovascular nursing; and the interdisciplinary council on peripheral vascular disease. *Stroke* 2009; 40: 2276-93.
- 20 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: 35-41.
- 21 Perera KS, De Sa Boasquevisque D, Rao-Melacini P, et al. Evaluating rates of recurrent ischemic stroke among young adults with embolic stroke of undetermined source: the young ESUS longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2022; 79: 450-8.
- 22 Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, et al. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 154-9.
- 23 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: 2624-30.

- 24 Siqueira Neto JI, Santos AC, Fabio SR, Sakamoto AC. Cerebral infarction in patients aged 15 to 40 years. *Stroke* 1996; 27: 2016-9.
- 25 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: 590-4.
- 26 Camargo ECS, Bacheschi LA, Massaro AR. Stroke in Latin America. *Neuroimaging Clin N Am* 2005; 15: 283-96.
- 27 Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. *Stroke* 1993; 24: 1880-4.
- 28 Barinagarrementeria, F; Figureoa, T; Huebe JCC. Cerebral infarction in people under 40 years. *Cerebrovascular Diseases* 1996; 6: 75-9.
- 29 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: 1667-72.
- 30 Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Bañuelos-Becerra LJ, et al. Cerebral venous thrombosis in a Mexican multi-center registry of acute cerebrovascular disease: the RENAMEVASC study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 395-400.
- 31 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: 287-90.
- 32 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: 362-72.
- 33 Putaala J, Haapaniemi E, Metso AJ, et al. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. *Ann Neurol* 2010; 68: 661-71.
- 34 Rutten-Jacobs LCA, Arntz RM, Maaijwee NAM, et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA* 2013; 20: 1136-44.
- 35 Lange MC, Cabral NL, Moro CHC, et al. Incidence and mortality of ischemic stroke subtypes in Joinville, Brazil: a population-based study. *Arq Neuropsiquiatr* 2015; 73: 648-54.