

# Paciente joven con accidente cerebrovascular isquémico: ¿Se debe buscar una trombofilia?

## *Ischemic stroke in a young patient, is it needed to look for a thrombophilia?*

---

Juan David Orozco Burbano <sup>a</sup>, Diana Carolina Urbano Albán <sup>b</sup>, Tomas Omar Zamora Bastidas <sup>c</sup>.

---

- a. Médico. Especialista en medicina interna. Universidad del Cauca. Hospital Universitario San José. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5449-3830>.
- b. Médica. Hospital Universitario San José de Popayán. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4105-4676>.
- c. Médico. Especialista en neurología. Hospital Universitario San José de Popayán. Docente del departamento de Medicina Interna. Universidad del Cauca. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6909-6918>.

DOI: [10.22517/25395203.24715](https://doi.org/10.22517/25395203.24715)

### Resumen

El accidente cerebrovascular isquémico es un evento de gran importancia debido a las implicaciones y el impacto en la calidad de vida de la población afectada. Su incidencia es más alta en adultos mayores y en personas con factores de riesgo cardiovascular. Existe un grupo de pacientes jóvenes (18-44 años) sin factores de riesgo que presentan dicho evento, por lo que, en la práctica clínica, se tiende a evaluar rutinariamente las trombofilias hereditarias y adquiridas como factor etiológico principal para los eventos isquémicos en este grupo etario. No obstante, son pocos los casos donde se documenta algún trastorno de este tipo, ya que es más frecuente la presencia de otras etiologías como el cardioembolismo y trastornos vasculares. La evaluación de las trombofilias es compleja, dado el alto costo, las limitaciones técnicas para hacerlo y el impacto clínico y terapéutico incierto al documentarse estos estados. Se realiza esta revisión de tema con el fin de orientar al clínico acerca de la pertinencia de objetivar estas condiciones en el paciente joven con accidente cerebrovascular isquémico.

**Palabras clave:** ACV agudo, paciente joven, trombofilia.

### Abstract

Acute ischemic stroke is a pathology of great complexity due to the implications and impact on the quality of life of the affected population. The

incidence of this pathology is higher in older adults and in people with cardiovascular risk factors. There is a group of young patients with no risk factors who present these events. Therefore, in clinical practice, hereditary thrombophilias tend to be frequently evaluated as the main etiological factor for this age group. However, there are few cases where a disorder of this type is documented and the presence of other etiologies such as cardioembolism and vascular disorders are more frequent. Thus, the evaluation of thrombophilia is complex due to its high cost, technical limitations when evaluating, and its uncertain clinical and therapeutic impact when documented. For this reason, this review is carried out in order to guide the clinician about the relevance of objectifying these conditions in young patient with acute ischemic stroke

**Key words:** Acute CVA, young patient, thrombophilia.

### **Introducción**

El accidente cerebrovascular (ACV) isquémico constituye cerca del 87 % de todos los eventos cerebrovasculares (1). A nivel mundial, se presentan más de 11 millones de ACV isquémicos al año y la mayoría ocurren en países de medianos y bajos ingresos. Factores genéticos, sociales, culturales, tecnológicos y la oportunidad de acceso al sistema de salud, determinan su nivel de impacto (2). Las hospitalizaciones por esta condición se han incrementado significativamente, tanto para hombres como para mujeres y, llamativamente, con edades entre 18 -54 años (3). Para este grupo, se han descrito diversas etiologías, entre ellas el uso de drogas ilícitas y una mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular (4). No obstante, encontrar la etiología en el paciente joven sin factores de riesgo cardiovascular continúa siendo un reto clínico.

En el ámbito clínico, es frecuente el estudio de trombofilias o estados procoagulantes como agentes causales del evento isquémico. Sin embargo, sólo explican entre 1 % y 4 % de los ACV en este grupo etario (5) y poco se conoce acerca de cómo evaluar estas alteraciones o la existencia de algoritmos diagnósticos que ayuden al estudio rutinario de estos estados. Por este motivo se realizó esta revisión de tema acerca de la relación de una probable trombofilia en pacientes jóvenes con ACV isquémico.

« *El accidente cerebrovascular (ACV) isquémico constituye cerca del 87 % de todos los eventos cerebrovasculares.* »

## Metodología

Para esta revisión se tuvieron en cuenta las siguientes bases de datos: PubMed, Google Scholar y SciELO, sin restricción idiomática y estableciendo un rango de tiempo desde 1990 hasta la fecha. Las palabras clave utilizadas fueron Acute ischemic stroke, young patient, thrombophilia, las cuales fueron combinadas con el término booleano "AND". De la búsqueda mencionada se escogieron un total de 35 artículos, entre ellos revisiones sistemáticas, estudios de casos y controles y ensayos clínicos que incluyeran en su título principal o en su resumen las palabras clave previamente mencionadas. Se excluyeron estudios descriptivos y reportes de casos o artículos que no tuvieran disponible el texto completo o no tuvieran relación con el objetivo de esta revisión.

## Definición y etiología

El ACV en un paciente joven, se define como aquella persona entre los 18 y 44 años que cursa con un evento isquémico agudo (6,7). Para este grupo de pacientes, se tiende a determinar la etiología, con base en la clasificación del estudio multicéntrico TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Causas de ACV. Adaptado de clasificación TOAST (6).

Causas de ACV				
1. Aterosclerosis de grandes vasos	2. Embolismo cardiaco	3. Oclusión de pequeñas arterias (lacunar)	4. Otra etiología determinada: 4a Estados de hipercoagulabilidad 4b Desórdenes hematológicos 4c Vasculopatías no ateroscleróticas	5. Etiología indeterminada: 5a Dos o más causas identificadas 5b Evaluaciones negativas 5c Evaluación incompleta

El origen cardioembólico es la principal causa, dado que representa entre el 20 % y 35 % de los casos, seguido de trastornos vasculares no ateroscleróticos (disección de arterias extracraneales) con 6 % a 25 % (8). Respecto a los estados de hipercoagulabilidad, solo entre un 1 a 4 % se ha documentado como agente causal (5), aunque esto puede variar dependiendo de la población a estudio. Kittner et al. reportan 5 % a 10 % de los ACV asociados a un estado trombofílico; mientras que Tapia et al., los relacionan entre 8 % y 15 % (9,10)

## **Epidemiología**

Los datos de incidencia y prevalencia en pacientes jóvenes con ACV isquémico son limitados. Se ha establecido que la incidencia de ACV isquémico aumenta exponencialmente con la edad, factor de riesgo no modificable más importante para todos los tipos de accidentes cerebrovasculares. Los estudios muestran que el 75-89% de los accidentes cerebrovasculares ocurren en mayores de 65 años. De estos, el 50% ocurren en personas que tienen más de 70 años y casi un 25% ocurren en individuos que tienen más de 85 años. Mientras que la prevalencia es baja en adultos jóvenes y de mediana edad con reportes de 2,4 por 100 000 para personas de 20 a 24 años y 20 por 100 000 para personas entre 35 a 44 años (8). Respecto a la prevalencia, un estudio retrospectivo de corte transversal en Brasil encontró que las pruebas para trombofilia fueron positivas en el 13,7 % de los pacientes con edad entre 18 y 45 años, aunque solo en el 3,7 % de los pacientes se determinó que la trombofilia era el mecanismo causal (12)

En Colombia, aún no se ha documentado un registro puntual, por probable subregistros o limitaciones para identificar y estudiar una etiología determinada. Un estudio descriptivo transversal realizado en Bogotá, encuentra que, pese a que la etiología más común en esta población a estudio correspondía a “causa indeterminada”, un 3,2 % se asoció a síndrome de anticuerpo antifosfolípido (7).

### **¿Debe buscarse trombofilia en paciente joven con ACV?**

Se recomienda iniciar el estudio de una probable trombofilia a un paciente menor de 50 años con un evento trombótico arterial, en ausencia de factores de riesgo cardiovascular y, especialmente, en aquellos con historia de tromboembolismo venoso y en quienes los factores predisponentes no son bien conocidos como causa del evento (13,14). Dentro de las anamnesis es importante interrogar antecedentes familiares de trombofilia o enfermedades autoinmunes (15).

Por otro lado, algunos centros no realizan pruebas de trombofilia, debido a que solo el 40 % tiene al menos una prueba de trombofilia positiva y solo entre un 1 al 8 % de ellos tiene una modificación o cambio en la conducta clínica, sumado a los altos costos de medir determinada trombofilia (16,17). Un estudio retrospectivo realizado en dos centros europeos para determinar las diferentes etiologías de ACV isquémico, concluye que el papel del cribado inmunológico en pacientes jóvenes es cuestionable, con la excepción de las pruebas para el síndrome antifosfolípido, que debe reali-

zarse en caso de alta sospecha clínica dada su alta asociación con trombosis arterial o venosa recurrente, isquemia cerebral transitoria y probablemente con el accidente cerebrovascular isquémico (18). Actualmente, no se recomienda realizar pruebas tamizaje para trombofilia como primera medida en estos pacientes, dada las limitaciones en la medición y el escaso impacto en las conductas terapéuticas al documentarlas (19).

### **¿Qué trombofilia buscar en paciente joven con ACV, si existe la sospecha?**

El caso de un paciente joven con un evento isquémico puede ser catastrófico desde el punto de vista funcional, por lo cual, para el clínico, la búsqueda de un factor desencadenante será el reto para optimizar el manejo y quizá, prevenir futuros eventos, sopesando el impacto terapéutico o modificaciones en conductas posteriores. En este sentido, deben tenerse en cuenta algunas condiciones protrombóticas, tales como neoplasias de origen hematológico y no hematológico, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedades autoinmunes. Estas condiciones deben buscarse puesto que rara vez una trombofilia es el factor etiológico primario. Posteriormente, si no se ha identificado un factor desencadenante, las principales trombofilias a estudiar son la hiperhomocisteinemia y síndrome antifosfolípido (13,20).

La homocisteinemia se deriva de concentraciones elevadas de homocisteína, las cuales son agresivas para el endotelio arterial y se han asociado con aumento de arteriosclerosis, principalmente en el territorio coronario y carotídeo (21,22). Un metaanálisis chino, concluye que altos niveles de homocisteína pueden estar relacionados con la mayoría de las causas etiológicas de la clasificación TOAST de ACV isquémico (23).

Respecto al síndrome antifosfolípido (SAFL) se reconoce como un síndrome que predispone a presentar eventos trombóticos tanto venosos como arteriales (26). Aproximadamente el 17 % de los ACV isquémicos pueden estar asociados a esta condición (27). La positividad del anticoagulante lúpico se ha asociado con un riesgo aumentado de 5 a 16 veces para el desarrollo de acontecimientos trombóticos arteriales, comparado con la presencia de anticuerpos anticardiolipina (28).

*«Los datos de incidencia y prevalencia en pacientes jóvenes con ACV isquémico son limitados.»*



Otras trombofilias comúnmente buscadas en estos pacientes son las deficiencias de los anticoagulantes naturales, como el déficit de proteína C y S y la mutación G20210A del gen de la protrombina. Sin embargo, su baja prevalencia ha limitado que se establezca una relación significativa con el ACV isquémico (33,34). De la misma manera, sigue siendo controvertida la asociación directa de la deficiencia de antitrombina con trombosis arterial y Factor V de Leyden (FVL) da la mayor asociación con eventos trombóticos venosos (32,35).

### **¿Si existe la sospecha, en qué momento se deben medir estas alteraciones?**

Diversos factores pueden alterar la interpretación de algunas pruebas de trombofilia y así favorecer errores en diagnóstico y manejo de pacientes jóvenes con ACV. Para la hiperhomocisteinemia, se debe tener en cuenta la técnica de su toma, la cual se debe separar rápidamente el plasma mediante centrifugación y conservar las muestras en frío, con óptima protección a la luz. Se recomienda obtener niveles de vitamina B12, dado que niveles bajos se han correlacionado con hiperhomocisteinemia (36).

En cuanto al SAFL se deberá realizar a las 12 semanas una nueva medición del perfil con motivo de confirmar esta condición. Las trombofilias hereditarias o adquiridas deben evaluarse por lo menos 3 meses después del evento trombótico, además, debe evitarse realizar estas pruebas si el paciente está anticoagulado, ya sea con cumarínicos o heparinas, evaluándose al menos dos días luego de la suspensión de heparinas y 15 días desde la suspensión del cumarínico (13).

### **Prevención secundaria de evento trombótico:**

#### **¿Se debe iniciar anticoagulación?**

La única condición en la cual se ha demostrado un impacto es el síndrome antifosfolípido, siendo la warfarina el anticoagulante de elección y teniendo como objetivo obtener niveles de INR entre 3 y 4 como monoterapia (37,38). Por el contrario, los anticoagulantes directos no han logrado demostrar beneficio, dado que no existe una disminución en la presentación de eventos trombóticos y se han asociado con mayor riesgo de sangrado (38). Actualmente, no existe un tiempo determinado o establecido para la anticoagulación, por lo que se considera mantener una terapia anticoagulante a largo plazo o definitiva (39, 40). Se deberá iniciar la anticoagulación según el perfil del paciente y gravedad del evento evaluada por la escala NIHSS.

## Conclusión

El paciente joven con ACV isquémico y sin factores de riesgo cardiovascular sigue siendo un reto en la práctica clínica. El enfoque etiológico habitual en el ámbito hospitalario debe guiarse a la búsqueda de trombofilias, a pesar del bajo porcentaje de asociación con ACV isquémico. Por lo tanto, debe considerarse la búsqueda de otras etiologías más comunes. La búsqueda rutinaria de una trombofilia como factor etiológico en este grupo es incierta y poco impacta en el pronóstico del paciente. El síndrome antifosfolípido y la hiperhomocisteinemia podrían ser evaluadas de manera principal, con las consideraciones previamente mencionadas, como etiologías más comunes en este grupo etario.

## Conflicto de interés:

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses.

**Correspondencia electrónica:** jdorozco@unicauca.edu.co

## Referencias

1. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):319–29.
2. Boot E, Ekker MS, Putaala J, Kittner S, De Leeuw FE, Tuladhar AM. Ischaemic stroke in young adults: A global perspective. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*; 2020 91(4):411–417. doi: 10.1136/jnnp-2019-322424
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*; 2019, 139, 56–528.
4. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, Tan KS, Dobbie S, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Epidemiology, aetiology, and management of ischemic stroke in young adults. *Lancet Neurol* 2018; 17:790–801. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3
5. Hankey GJ, Eikelboom JW, Van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke*. 2001;32(8):1793–9.
6. Boot E, Ekker MS, Putaala J, Kittner S, De Leeuw F-E, Tuladhar AM. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(4):411–7
7. Chung JW, Park SH, Kim N, Kim WJ, Park JH, Ko Y, et al. Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):1–9.
8. Aguilera-Pena MP, Cardenas-Cruz AF, Baracaldo I, Garcia-Cifuentes E, Ocampo-Navia MI, Coral EJ. Ischemic stroke in young adults in Bogota, Colombia: a cross-sectional study. *Neurol Sci*. 2021;42(2):639–45
9. Schöberl F, Ringleb PA, Wakili R, Poli S, Wollenweber FA, Kellert L. Juvenile stroke—a practice-oriented overview. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(31–32):527–34.
10. 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
11. Tapia, J. Enfermedad cerebrovascular y trombofilia. *Rev. chilena. neuro-psiquiatría*; 2002,40 (2), p.37-45. doi.org/10.4067/S0717-92272002000200004

12. Montanaro VVA, Freitas DDS, Ruiz MCM, Cavalcanti EBU, Marinho PBC, Freitas MCDNB, et al. Ischemic stroke in young adults: Profile of SARAH hospital Brasília from 2008 to 2012. *Neurologist*. 2017;22(2):61–3.
13. Gallo D, Del Carmen M, Sánchez Luceros D, Dra Altuna A, Ceresetto D, Fassi J, et al. Hemostasia y Trombosis. *Guías de Diagnóstico y Tratamiento*. Sociedad Argentina de Hematología. Trombofilias. 2017 p. 229-238.
14. Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, Chen Y, Crowther M, Garcia D, et al. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(19).
15. Hathidara MY, Saini V, Malik AM. Stroke in the Young: a Global Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(11).
16. Omran SS, Lerario MP, Gialdini G, Merkler AE, Moya A, Chen ML, et al. Clinical Impact of Thrombophilia Screening in Young Adults with Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28(4):882–9. doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.006
17. Gavva C, Johnson M, De Simone N, Sarode R. An Audit of Thrombophilia Testing in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: The Futility of Testing. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.2018;27(11):3301–5. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.032>
18. Crespo Pimentel B, Willeit J, Töll T, Kiechl S, Pinho e Melo T, Canhão P, et al. Etiologic Evaluation of Ischemic Stroke in Young Adults: A Comparative Study between Two European Centers. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(5):1261–6.
19. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, 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) p. 46–110
20. Ng KWP, Loh PK, Sharma VK. Role of investigating thrombophilic disorders in young stroke. *Stroke Res Treat*. 2011 8;2011:670138. doi: 10.4061/2011/670138.
21. Pinto X. El tratamiento actual de la homocisteína como factor de riesgo cardiovascular. *Medicina Integral*, 2002;36 (5): 179-185.
22. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med*. 1999;131(5):363–75.
23. Zhang T, Jiang Y, Zhang S, Tie T, Cheng Y, Su X, et al. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: A meta-analysis. *Med (United States)*. 2020;99(12).
24. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010–21.
25. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, De Jesus GR, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: A critical review of the literature. *Arthritis Care Res*. 2013;65(11):1869–73.
26. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: A systematic review of the literature. *Blood*. 2003;101(5):1827–32.
27. Butler A, Neilson R. Thrombophilia Screening and Ischemic Stroke. *Archives of Internal Medicine [Internet]* 2004 [cited 2021 Apr 29];164(22):2502.



28. Austin S, Cohen H, Losseff N. Haematology and neurology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(4):334-41.
29. Douay X, Lucas C, Caron C, Goudemand J, Leys D. Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 1998;98(2):124-7.
30. Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, Chen Y, Crowther M, Garcia D, et al. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(19).
31. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SIAM, Daly ME, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol*. 1994;87(1):106-12.
32. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2012;157(1):47-58.
33. Deepa R. J. Arachchillage. What is the appropriate anticoagulation strategy for thrombotic antiphospholipid syndrome? *BJH*: 2020; 1-12. <https://doi.org/10.1111/bjh.16431>
34. Montanaro, V.V., Freitas, D.D., Ruiz, M.C., Cavalcanti, E.U., Marinho, P.B., Freitas, M.C., & Oliveira, E.R. (2017). Ischemic Stroke in Young Adults: Profile of SARA Hospital Brasília From 2008 to 2012. *The Neurologist*, 22, 61-63. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.01.008.
35. de Moerloose P, Boehlen F. Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review. *Semin Hematol*. 2007 Apr;44(2):106-13. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.01.008.
36. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association council on stroke - Co-sponsored by the council on cardiovascular radiology and intervention. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006; 37(2), 577-617. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000199147.30016.74>