

REVISIÓN DE LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS IMPLICADOS EN EL EVENTO VASCULAR CEREBRAL CRIPTOGÉNICO

A review of the pathophysiological mechanisms involved in a cryptogenic stroke

AUTOR: Clara Elizabeth Huerta Rojas¹, Leslie Rachel Raya Ortiz¹, Daniela Rivera Larios¹ y Jaime Madinaveitia Turcott^{2*}

RESUMEN

De la totalidad de los casos de enfermedad vascular cerebral (EVC) de tipo isquémico, existe una cantidad considerable en los que no se logra identificar la causa. A estos casos se les denomina EVC de tipo criptogénico y suponen un gran reto diagnóstico y terapéutico. Se han descrito una gran variedad de posibles causas implicadas en el desarrollo y desenlace de los accidentes cerebrovasculares de tipo criptogénico y, adicionalmente, se debe realizar un debido análisis del diagnóstico para poder determinar tanto la causa de la patología como su tratamiento.

ABSTRACT

From the diverse types of strokes, there is a considerable number of which the cause can't be identified, called "cryptogenic strokes", and they entail a great diagnostic and therapeutic challenge. A wide variety of possible causes involved in the development and outcome of cryptogenic cerebrovascular accidents have been described and, additionally, a proper analysis of the diagnosis should be done in order to determine the cause of the pathology and its treatment.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad o el evento vascular cerebral (EVC) criptogénico se define como un infarto cerebral con una causa no determinada a pesar de una evaluación diagnóstica completa¹ o parcial². La clasificación de TOAST lo define como un infarto cerebral no atribuible a causas cardioembólicas, aterosclerosis de grandes vasos, o enfermedad de pequeños vasos a pesar de las evaluaciones vascular, cardíaca y serológica estándar¹.

El sistema de clasificación por causalidad del EVC (*Causative Classification System*) divide al EVC criptogénico en dos categorías: embólica y otras criptogénicas³. Las embólicas se caracterizan por mostrar evidencia de un émbolo en una angiografía y, las otras criptogénicas, son aquellas que no tienen criterios suficientes para ser causas determinadas por la clasificación estándar³.

Es importante diferenciar el EVC criptogénico del infarto embólico por causas indeterminadas: ESUS (*Embolic Stroke of Unknown Source*), el cual se define como un infarto cerebral no lacunar, sin estenosis de arterias proximales u origen cardioembólico y donde se realizó una evaluación diagnóstica estándar completa a diferencia del criptogénico, que no requiere dicha evaluación⁴.

Los siguientes son los criterios del ESUS:

1. Diagnóstico de EVC por tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM) que no es lacunar (infarto subcortical de ≤ 1.5 cm

en la TC o ≤ 2.0 cm ante una RM con difusión);

2. Ausencia de aterosclerosis intracraneal o extracraneal causando $\geq 50\%$ de estenosis del lumen arterial que suple el área de isquemia;
3. Ausencia de riesgo alto de un evento cardioembólico;
4. Ausencia de cualquier otra causa identificable.

EPIDEMIOLOGÍA

Estudios reportan que las causas criptogénicas representan del 25% al 40% de los EVC registrados y sus etiologías engloban más de 200 causas². La incidencia tiene una mayor tasa en raza negra e hispánica; sin embargo, no tiene asociación con un género o edad en específico³.

La clasificación de TOAST determina que todos los subtipos de EVC son raros en la población joven e incrementa en edades avanzadas; no obstante, los EVC criptogénicos afectan mayormente a los jóvenes entre 18 y 30 años²; sin embargo, la evidencia no es muy consistente respecto a estos hallazgos¹.

Por otro lado, el estudio realizado por Manhattan del Norte sobre EVC (NOMASS, por sus siglas en inglés), apuntó que el 55 por ciento de los EVC criptogénicos se dan mayormente en la población joven (menor de 45 años), pero otros tipos de EVC son similares en frecuencia entre los grupos de población joven y mayor³.

En comparación con los EVC de origen conocido, los EVC criptogénicos isquémicos generalmente resultan en secuelas con menor

¹ Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro, Querétaro México.

² Servicio de Neurología del Hospital H+, Hospital H+, Querétaro México.



déficit neurológico, incapacidad y menor mortalidad². Cerca del 65% de los pacientes con EVC criptogénico, muestran infartos corticales en los estudios de gabinete de encéfalo³.

Los factores de riesgo asociados a los EVC isquémicos de grandes arterias y los EVC cardioembólicos no han sido determinados de forma adecuada, por ejemplo: la hipertensión tiene menor frecuencia como factor de riesgo en los EVC criptogénicos; por otro lado, la diabetes mellitus tipo dos y la hiperlipidemia afectan de forma similar y, finalmente, el tabaquismo está inversamente asociado.³

La enfermedad cardiovascular en pacientes que sufren de un EVC criptogénico se encuentra en el 10% a 30% de los casos, pero la enfermedad coronaria aguda es menos común. Además, no está definida la participación del estado protrombótico y los polimorfismos genéticos en la presentación de un evento criptogénico¹.

En general, los EVC criptogénicos tienen un menor riesgo de recurrencia que aquellos eventos de causa determinada. Del mismo modo, Oxford indicó la regularidad de un EVC isquémico tras un EVC criptogénico, reportando un índice de 1.6% a los 7 días, 4.2% al mes y 5.6% a los 3 meses. Asimismo, el National Institution of Neurological Disorders and Stroke Data Base (Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos y Banco de información), reportó una recurrencia de 3% al mes, y Athens afirmó que aproximadamente el 10% recurre en un año y 20% en dos años.³

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La evaluación diagnóstica en estos pacientes es crucial para intentar entender el mecanismo que originó el infarto. Existen una gran variedad de pruebas que se pueden realizar.

Neuroimagen

Los pacientes en quienes se sospecha de un EVC deben ser sometidos en primera instancia a una tomografía computada sin contraste o una resonancia magnética simple. La tomografía tiende a ser la prueba más rápida al momento de evaluar a un paciente; sin embargo, tiene baja sensibilidad para poder detectar infartos con poco tiempo de evolución o pequeños infartos que podrían tener gran relevancia al momento de buscar la etiología del evento cerebrovascular³. Debido a esto, el estudio ideal es una resonancia magnética (RM) que contenga al menos las secuencias de difusión, FLAIR y 3D-TOF, debido a que esta tiene un mayor valor de sensibilidad para poder detectar un infarto agudo o de pequeño tamaño⁵.

La distribución de las lesiones isquémicas en imagen ayuda a sospechar la probable etiología; por ejemplo, al existir una gran cantidad de lesiones isquémicas agudas en diferentes zonas vasculares, se orienta a una etiología embólica (cardioembólica o embolismo arterioarterial) o dichas lesiones presentes en un solo territorio vascular sugiere una enfermedad de grandes vasos³.

Imagen vascular

Es necesario descartar lesiones vasculares extracraneales e intracraneales que constituyan parte de la patología de un paciente con un EVC. A continuación, se exhiben las principales etiologías y los estudios con mayores tasas de sensibilidad y especificidad.

La angiografía por tomografía computarizada tiene un 93-94% de especificidad para la detección de estenosis carotídea, además de tener una sensibilidad entre 78-100% y especificidad de 82-100% para visualizar estenosis de grandes arterias intracraneales³. Por otro lado, la resonancia magnética posee una sensibilidad de 60-90% y 90% para estenosis de grandes arterias intracraneales y, se destaca un 90% de sensibilidad y 70-99% de especificidad para estenosis carotídea³.

La tomografía y la resonancia también son útiles en la búsqueda de patologías vasculares como la disección arterial. La RM T1 *FatSat* cervical es el estándar de oro para poder diagnosticar a un paciente con una disección arterial⁵. En general, la angiografía cerebral aquel punto central para el diagnóstico de una patología aterosclerótica; pero, al ser un procedimiento invasivo, es necesario evaluar el riesgo-beneficio para los pacientes³.

Imagen cardíaca

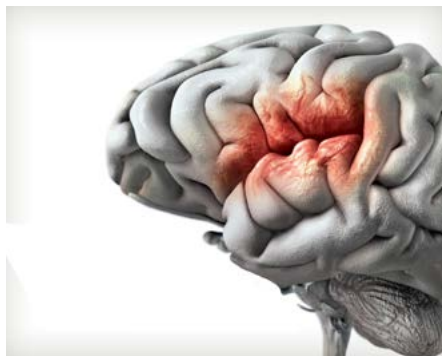
Las modalidades de ecocardiografía, tanto transesofágica (TEE) como transtorácica (TTE), son útiles para la identificación de algunas causas cardíacas, tales como un foramen oval permeable, placas de ateroma del arco

aórtico, presencia de trombos intracavitarios, fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja y alteraciones de la aurícula izquierda y su apéndice u orejuela. Cabe mencionar que se ha estudiado la superioridad de la TEE contra la TTE para la apropiada identificación de los mecanismos potenciales⁶:

- TEE con estudio de burbujas en pacientes <50 de años para buscar foramen oval permeable³;
- TTE debe realizarse en todos los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico para buscar evidencia de enfermedad cardíaca (evidencia de infarto de miocardio previo que justifique una evaluación cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca sistólica)³.

La resonancia magnética cardíaca (CRM) se ha usado últimamente como método de imagen no invasivo para identificar mecanismos de origen cardíaco en infarto cerebral criptogénico⁷.

Se considera el estándar de oro para determinar varias enfermedades cardiovasculares y parámetros, como la masa del ventrículo y la aurícula izquierdas, tumores y proporciona una buena vista del arco aórtico⁷. Además, cuando se utiliza con contraste, es posible identificar derivaciones o cortocircuitos cardíacos, como defectos del tabique auricular⁹.



Monitoreo cardíaco

La monitorización cardíaca ambulatoria se realiza en el paciente que tuvo infarto cerebral y en el que se sospecha de un origen cardioembólico como la fibrilación auricular (FA). De igual manera, mientras mayor tiempo sean monitorizados, mayor es la probabilidad de encontrar la FA, y si bien, el hallazgo de esta arritmia puede no haber sido la causa del infarto previo, servirá para administrar terapia anticoagulante. De esta manera se podrá evitar y prevenir complicaciones cardioembólicas en el futuro³.

Pruebas de hipercoagulabilidad

Estas pruebas se realizan con el fin de descartar alteraciones en la cascada de coagulación extrínseca e intrínseca, en los factores dependientes de Vit K, enfermedades hematológicas autoinmunes y el síndrome antifosfolípido.

Algunos estudios diagnósticos que se realizan son: los tiempos de coagulación con INR, anticuerpos antifosfolípidos³, biometría hemática completa, conteo plaquetario. Además, pruebas más específicas son recomendables con base en la sospecha clínica de un estado protrombótico, como las siguientes: actividad de proteína C y S, factor V de Leyden, mutación en el gen de protrombina, anti-trombina III y algunos autores sugieren la hiperhomocisteinemia como un factor procoagulante, aunque no queda clara su función.

Se sugieren en pacientes con estado de hipercoagulación sérica acompañados por factores de riesgo mínimos o considerables³. La utilidad de las pruebas de cribado en pacientes con trombofilia que cursen con un evento cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio es desconocida⁵. En cambio, la terapia antiplaquetaria se recomienda en pacientes con hallazgos anormales ante pruebas de coagulación previo al inicio de un EVC o accidente isquémico transitorio (AIT), si no se les han administrado anticoagulantes, además de los pacientes que cumplan los

criterios del síndrome antifosfolípido con resultados positivos a los anticuerpos (clase I, nivel de evidencia A)⁹. Por otro lado, la anticoagulación debe ser considerada en pacientes con hallazgos anormales ante las pruebas de coagulación posterior a un EVC o AIT, dependiendo del grado de los hallazgos clínicos (clase IIb, nivel de evidencia C)⁹.

Estudios para detección de malignidad

Algunos estudios diagnósticos son la TC de tórax, abdomen y pelvis³. Estas pruebas se realizan con el fin de localizar alguna zona que represente una neoplasia, o alguna metástasis secundaria al tumor. La presencia de alguna neoplasia está asociada a un estado protrombótico que podría ocasionar isquemia cerebral.

El tratamiento antiplaquetario y anticoagulante³ se sugiere en pacientes con edad avanzada y estudios tomográficos sugestivos de cáncer o sintomatología que curse con pérdida de peso inexplicable o fiebre de origen desconocido³. La evaluación de este tipo de tumores malignos debe incluir pruebas de hipercoagulabilidad, entre ellos, los marcadores inflamatorios serológicos (sedimentación eritrocitaria), sobre todo en pacientes geriátricos³.

Mecanismos del infarto criptogénico

Se han encontrado una gran cantidad y variedad de mecanismos involucrados en la patogenia del EVC criptogénico, algunos con una fuerte asociación como los mecanismos cardíacos ateroscleróticos, de hipercoagulabilidad, y otros menos entendidos, tal como el origen neoplásico.

Mecanismos cardíacos

Persistencia del foramen oval.

La trascendencia de la existencia de un cortocircuito de derecha a izquierda es tan importante dentro de las causas de un infarto cerebral, que la permeabilidad del foramen oval se relaciona con cerca de la mitad de estos eventos³. En este caso, la persistencia del foramen permite el paso de un émbolo desde la circulación venosa, directamente hacia la circulación arterial sistémica; en otras palabras, una embolia paradójica. Incluso en diámetros

pequeños, es lo suficientemente grande para que deje pasar un coágulo capaz de obstruir arterias cerebrales importantes².

Se ha encontrado que los desencadenantes del EVC están estrechamente relacionados con aumento de la presión en cavidades derechas, tales como maniobra de Valsalva o la tos. Por otra parte, algunos otros factores de riesgo relacionados con su presentación en general son: trombosis venosa concomitante, la coexistencia de estado de hipercoagulabilidad, aneurisma del septo atrial, antecedentes de migraña con aura, así como la ausencia de tabaquismo, diabetes e hipertensión arterial sistémica^{2,10}.

El diagnóstico de esta malformación se hace preferentemente con un ecocardiograma transesofágico, o con otro método ultrasonográfico como un ecocardiograma transtorácico o un Doppler transcraneal; este último puede utilizarse cuando los anteriores están contraindicados. De igual manera, se prioriza el uso de solución salina agitada como material de contraste en estos métodos de imagen². De esta forma, la presencia del foramen oval se diagnostica cuando las microburbujas de la solución salina cruzan desde la aurícula derecha hacia la izquierda durante tres ciclos cardíacos después de la opacificación del atrio derecho¹¹.

Fibrilación auricular paroxística oculta (FAPO)

Esta arritmia puede ser encontrada hasta en 10-20% de los pacientes con un accidente vascular cerebral isquémico, y su importancia radica en su presentación subclínica ya que, a diferencia de la FA, la FAPO no es continua y dura segundos o minutos; es decir, la frecuencia y duración es muy variable, además de su naturaleza asintomática, por lo que su diagnóstico resulta un mayor reto. Sin embargo, también conlleva un riesgo tromboembólico¹².

Se ha encontrado que, incluso episodios de FAPO muy breves, pueden explicar en pacientes jóvenes (<65 años de edad) un infarto de criptogénico, especialmente de origen embólico. En cambio, en pacientes mayores,

estos episodios breves son más frecuentes pero con menor asociación a EVC criptogénicos¹³.

Aún se desconoce sobre el papel patógeno de esta arritmia, pero se cree que puede conducir a una disfunción mecánica de la aurícula condicionada por fibrosis de la pared, inflamación, alteraciones endoteliales e hipercoagulabilidad, que en conjunto van a desencadenar el evento embólico que originará el infarto isquémico¹⁴. Expresado lo anterior, su detección es vital para administrar terapia preventiva y evitar las recurrencias. Las guías han establecido que posterior a un EVC criptogénico, se debe de investigar a la FA con un monitoreo Holter de al menos 24 horas; en cambio, para la forma paroxística, puede resultar poco eficaz por la característica de tener largos periodos libres de arritmias.

En pacientes con alta sospecha, se ha sugerido prolongar el período de monitoreo hasta 30 días con un dispositivo no invasivo. En caso de que el monitoreo de 30 días resulte negativo, se puede considerar un dispositivo de registro permanente para un monitoreo más prolongado de hasta 6 meses, debido a que el resultado negativo no descarta la existencia de FAPO. Estas recomendaciones se basan en que, a mayor tiempo de monitoreo, es mayor la probabilidad de detectarlo^{3,14}. Una vez detectada la FAPO, será posible iniciar la prevención secundaria con anticoagulantes³.

Cardiopatía atrial

El término de cardiopatía atrial se refiere a anomalías estructurales o funcionales de la aurícula que pueden ocurrir con o sin FA diagnosticada. Por lo tanto, se ha encontrado un papel importante dentro del mecanismo y riesgos de accidente cerebrovascular en pacientes con y sin FA^{3,15}.

Las lesiones inflamatorias (infecciosas o autoinmunes) y degenerativas de la aurícula eventualmente ocasionan fibrosis por una acumulación progresiva, mediada por células inflamatorias que infiltran al miocardio. Esta fibrosis y la remodelación del miocardio

son los determinantes en las alteraciones eléctricas y estructurales disfuncionales, las cuales provocan una contracción auricular inefectiva (fibrilación) y conducen a la estasis del flujo sanguíneo, favoreciendo la formación de coágulos en la aurícula izquierda o en el apéndice auricular izquierdo (LAA). Estos coágulos de sangre luego se embolizan hacia la circulación cerebral o sistémica, causando accidente cerebrovascular isquémico y émbolos periféricos^{3,15}.

Cabe resaltar que distintos mecanismos, como otras arritmias auriculares, mutaciones genéticas, agrandamiento auricular, fibrosis, inflamación o alteraciones de la coagulación en pacientes con una estructura auricular anormal subyacente puede explicar el origen embólico de un EVC incluso en ausencia de FA¹⁵.

El 90% de los trombos detectados en FA se encuentran en el apéndice atrial izquierdo; por este motivo, sus características morfológicas y alteraciones como parte de las cardiopatías atriales juegan un papel importante en la trombogenicidad y potencial embólico relacionado al riesgo de infarto¹⁵. La evaluación diagnóstica de esta alteración puede hacerse mediante resonancia magnética cardíaca, la cual determinará la morfología permitiendo su clasificación en: ala de pollo (48%), cactus (30%), coliflor (3%) o manga de viento (19%), de los cuales, la morfología en ala de pollo es la de menor riesgo¹⁶; y mediante ecocardiografía que establecerá la velocidad máxima del flujo sistólico, siendo este bajo el más relacionado con riesgo de evento cerebrovascular¹⁵. Debido a su componente cardioembólico, también se recomienda la prevención con anticoagulantes^{17,18}.

Mecanismos ateroscleróticos

Enfermedad del arco aórtico

La aterosclerosis del arco aórtico indica una patología aterosclerótica sistémica. En la actualidad, se ha demostrado evidencia que propone situaciones localizadas, en específico de las placas aórticas móviles >4mm; se sugiere que estas se encuentran asociadas a un mayor riesgo de embolización espontánea o después

de haber estado expuesto a una manipulación mecánica (cateterismo cardíaco o cirugía cardíaca)³.

Para poder realizar un diagnóstico adecuado ante la sospecha de una enfermedad del arco aórtico, el estándar de oro es una ecocardiografía transesofágica³. Del mismo modo, es importante realizar un estudio adecuado. Debido a que en un estudio de casos y controles sometidos a un ecocardiograma transesofágico, detectaron una mayor incidencia de placas complejas de ateroma aórtico en pacientes con accidentes cerebrovasculares en comparación con aquellos pacientes del estudio control sin ictus. Asimismo, las placas se asociaron a una tasa más alta de embolización³. Para continuar, en un estudio similar se llegó a la conclusión que, padecer un accidente cerebrovascular isquémico y placas de ateroma del arco aórtico cuadruplica las posibilidades de tener el evento¹⁹.

Aterosclerosis subestenótica

Las placas ateroscleróticas pasan inadvertidas generalmente por la poca sintomatología estenótica de la arteria. Sin embargo, es importante darle la adecuada atención porque puede ser una etiología importante del EVC. Éstas pueden dividirse en intracraneales o extracraneales. En estas últimas, se considera que el mecanismo para generar un ictus es a través de un émbolo de arteria a arteria, mientras que las intracraneales es debido a el mismo patrón o por una extensión de dicha placa al ostium de pequeñas arterias perforantes³.

Estudios recientes han marcado pautas importantes en este mecanismo. Se sugiere que los pacientes con un accidente cerebrovascular criptogénico tengan un mayor índice de placas carotídeas internas complejas o que se encuentren de forma activa ipsilateral³.

Por otro lado, diferentes autores han demostrado que una angiografía resonancia cervical es una forma viable de evaluar estas placas subestenóticas complicadas, que como ya se mencionó anteriormente, ipsilaterales hasta en un 22%

de los ictus criptogénicos²⁰.

Es importante mencionar que para ambos mecanismos ateroscleróticos, las implicaciones terapéuticas siguen siendo controvertidas. Se han propuesto por el momento que los agentes antiplaquetarios son la primera línea de tratamiento en pacientes con EVC criptogénico, además de agregar estatinas para la prevención de aquellos que sufrieron un ictus³.

Otros mecanismos

Estado de hipercoagulabilidad

La prevalencia de los estados de hipercoagulación en pacientes con EVC isquémico se estima en un 3% a 21%. En su mayoría asociados a eventos venosos, a excepción del síndrome antifosfolípido. Porello, su diagnóstico se basa en una serie de sustancias a considerar en ciertos estudios realizados, como la proteína S y proteína C, dirigidos a la población joven con factores de riesgo mínimos o vasculares de poca importancia, con recurrencia de eventos tromboticos, o con antecedentes heredo familiares relacionados a la coagulación³.

Las bioprótesis valvulares se han asociado a menor riesgo de tromboembolismo que las válvulas mecánicas, por lo tanto, se recomienda iniciar terapia con antagonistas de vitamina K en presencia de factores de riesgo como: tromboembolia previa, disfunción del ventrículo izquierdo y condición de hipercoagulabilidad⁹, las cuales aumentan el riesgo a desarrollar un EVC.

Por otra parte, las trombofilias hereditarias (ej. deficiencia de proteína C o proteína S, deficiencia de antitrombina III, factor V Leiden, mutación de la protrombina G20210A o C677T) son causas infrecuentes de EVC en los adultos, a pesar de ello, juegan un papel esencial en el desarrollo de eventos en la población pediátrica. Además, se ha demostrado que las trombofilias adquiridas incrementan el riesgo de EVC isquémicos, sobre todo en adultos jóvenes con eventos cerebrovasculares criptogénicos, en particular causados por el factor V Leiden y la mutación

MTHFR9. Por ende, se requiere de un abordaje adecuado para determinar la participación y los efectos genéticos de estas enfermedades dentro del desarrollo de los EVC criptogénicos.

El síndrome antifosfolípido consiste en una trombosis arterial o venosa, o una complicación severa específica durante el embarazo, relacionado con anticuerpos antifosfolípidos. Estos anticuerpos tienen un efecto directo contra las proteínas plasmáticas de unión a fosfolípidos, incluyendo los anticuerpos *anti-cardiolipina* y *anti-β2-glicoproteína I*, asimismo, se asocian a la presencia de lupus. De tal suerte que, los anticuerpos antifosfolípidos deben sospecharse como etiología de un EVC isquémico o criptogénico cuando haya hallazgos clínicos de *livedo reticularis*, complicaciones obstétricas, trombocitopenia inexplicable o prolongación de una prueba de coagulación, además del cuadro clínico típico del síndrome⁹.

La incidencia de EVC en pacientes con cáncer se estima en un 7%, y por lo general se presentan en los primeros meses posterior al diagnóstico de la enfermedad. Estos eventos se asocian a problemas relacionados con la hipercoagulación debido a alteraciones en la integridad del endotelio, la función plaquetaria y en la cascada de coagulación³. Los mecanismos del EVC en los pacientes con cáncer difieren de los mecanismos que ocurren en la población general, en específico, los EVC criptogénicos son la variedad más común en la población oncológica y se asocian a un mayor índice de mortalidad. Estos mecanismos incluyen la endocarditis marántica, la coagulación intravascular, el embolismo tumoral³, compresión vascular, anemia, radioterapia, tratamientos antineoplásicos²¹, entre otros. Asimismo, se asocian a la presencia de adenocarcinomas³.

La prevención en estos pacientes juega un papel esencial en el índice de mortalidad; por lo tanto, se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular como anticoagulante de primera línea³, para reducir el riesgo de un EVC.

Dissección arterial

La dissección de las arterias carótidas y vertebrales son causas relativamente comunes de AIT y EVC, sobre todo en los jóvenes entre 18 y 30 años. La etiología de estas dissecciones resulta de un trauma de cabeza o cuello, o de alguna lesión espontánea de bajo riesgo. Por otro lado, existen predisponentes de importancia tales como la displasia fibromuscular, el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Danlos (tipo IV), la osteogénesis imperfecta y otras condiciones genéticas que produzcan alteraciones del colágeno⁹.

El EVC isquémico por una dissección arterial puede ser resultado de un

compromiso hemodinámico que implique un tromboembolismo, y en algunos casos, por alguna dissección de un aneurisma. Asimismo, la dissección intracraneal, en particular en el área de la vertebrobasilar, aumenta el riesgo de una hemorragia subaracnoidea o del propio EVC⁹.

Cabe resaltar que el accidente isquémico transitorio causado por una dissección arterial cervical tiene 10.7% de riesgo de presentar un EVC a un año, por lo que requieren de terapia con anticoagulantes y antiplaquetarios como medidas de prevención, al menos por 3 a 6 meses⁹. En contraste, para los pacientes con riesgo de EVC a causa de un aneurisma arterial previo, requieren de revascularización por *stent* o *bypass*⁹, debido a que no se han encontrado

diferencias significativas en la reducción de riesgo con tratamientos convencionales que incluya anticoagulantes o antiplaquetarios como medidas preventivas.

CONCLUSIÓN

Con el fin de diagnosticar las distintas etiologías del accidente cerebrovascular criptogénico, se requiere de una evaluación rigurosa, sistemática, dirigida y personalizada. A su vez, se deben evaluar los mecanismos fisiopatológicos y la epidemiología para abordar estrategias de prevención de acuerdo con las técnicas diagnósticas pertinentes, y así realizar terapias apropiadas a las características de cada paciente.

REFERENCIAS

- Prabhakaran, S. and Elkind, M. Cryptogenic stroke. UpToDate [Internet] [25 de Mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cryptogenic-stroke>
- Saver, JL. Cryptogenic Stroke. The New England Journal of Medicine [Internet] Department of Neurology and Comprehensive Stroke Center, David Geffen School of Medicine at the University of California, Los Angeles (UCLA), Los Angeles. [2016]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1503946>; 374:2065-74. DOI:10.1056/NEJMcp1503946
- Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, Okin PM, Furie KL, et al. Cryptogenic Stroke: Research and Practice. Circulation Research Compendium on Stroke [Internet] National Library of Medicine; National Center for Biotechnology Information. [3 de Febrero de 2017]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28154102/>; 120:527-540. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308447
- Hart RG, MD; Catanese L, MD; Perera KS, MBBS; Ntaios G, MD, PhD; Connolly SJ, MD et al. Embolic Stroke of Undetermined Source A Systematic Review and Clinical Update. Stroke [Internet] National Library of Medicine; National Center for Biotechnology Information. [Abril de 2017]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28265016/>; 48:867-872. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.016414
- Fonseca A, Ferro J. European Journal of Neurology PDF [Internet] [Enero de 2015] 22(4):618-623
- Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, Bollen EL, Bax JJ, et al. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. Stroke. [Internet] National Library of Medicine; National Center for Biotechnology Information. [Octubre de 2006]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16946152/>; 37:2531-2534. DOI: 10.1161/01.STR.0000241064.46659.69.
- Lima JA, Desai MY. Cardiovascular magnetic resonance imaging: current and emerging applications. J Am Coll Cardiol. [Internet] National Library of Medicine; National Center for Biotechnology Information. [15 de Septiembre de 2004] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15364314/>; 44:1164-1171. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.033.
- Rehwal WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM et al. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. Circulation. [Internet] Dallas, Texas, EE.UU [15 de Enero de 2002] Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/hc0202.102016>; 105:224-229.
- Kernan, W.N. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. AHA/ASA Guideline. [Internet] National Library of Medicine; National Center for Biotechnology Information. [Julio de 2014] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24788967/> DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
- Serena J, Dávalos A. Ictus de causa desconocida y foramen oval permeable: una nueva encrucijada PDF [Internet] Hospital Universitario Doctor Josep Trueta ; Girona, España. [2003]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/>
- Nakayama R, Takaya Y, Akahi T, Watanabe N, et al. Identification of High-Risk Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke: Development of a Scoring System Echocardiographic Assessment of Patent Foramen Ovale. [Internet] National Library of Medicine; National Center for Biotechnology Information. [Julio de 2019] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31130417/>; 32(7): 811-816.
- Rodríguez F, Ameriso SF. Accidente cerebrovascular embólico de origen incierto. El concepto ESUS. Centro Integral de Neurología Vascular-FLENI [Internet] Neurología Argentina, Elsevier [Junio de 2018] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-accidente-cerebrovascular-embolico-origen-indeterminado-S1853002817300976>

- ¹³ Rabinstein, AA, Fugate JE, Mandrekar J, Burns JD, Seet RCS, Dupont SA, et al. Paroxysmal Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: A Case-Control Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet] National Library of Medicine; National Center for Biotechnology Information [Noviembre de 2013] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23791469/>; 22(8): 1405-1411.
- ¹⁴ Vázquez Nosiglia H. Accidente cerebrovascular criptogénico, fibrilación auricular subclínica y anticoagulación. *Rev. Urug. Cardiol* [Internet] Servicio de Cardiología. Asociación Española. Montevideo, Uruguay; SciELO [11 de Marzo de 2016] Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202016000100008
- ¹⁵ Elkind, M.S.V. Atrial Cardiopathy and Stroke Prevention. [Internet] National Library of Medicine; National Center for Biotechnology Information [12 de Septiembre de 2018] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30209635/>
- ¹⁶ Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. [Internet] National Library of Medicine; National Center for Biotechnology Information. [7 de Agosto de 2012] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22858289/>
- ¹⁷ Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. [Internet] National Library of Medicine; National Center for Biotechnology Information. [15 de Marzo de 2014] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315724/>
- ¹⁸ Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* [Internet] National Library of Medicine; National Center for Biotechnology Information. [15 de Marzo de 2014] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315724/>
- ¹⁹ Florio Lucía, Américo Carlos, Martínez Fabián, Parma Gabriel, Lluberas Natalia, Pazos Arturo et al. La ateromatosis aórtica aumenta el riesgo de ataque cerebrovascular isquémico. *Rev. Urug. Cardiol* [Internet] [Agosto 2016; citado 2020 Nov 08]; 31(2): 7-7. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202016000200007&lng=es.
- ²⁰ Morales E, Vargas G, Bustamante A. Algoritmo diagnóstico y terapéutico en el infarto cerebral embólico de causa indeterminada. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía* [Internet] [2 de Noviembre de 2020] Disponible en: <http://revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/342>