

Enfermedad cerebrovascular en niños

Enfoque diagnóstico y guías de manejo

Diana María Prada, Eugenia Espinosa, Omar Rangel

RESUMEN

La enfermedad cerebrovascular (ECV) de los niños presenta características clínicas y epidemiológicas que la diferencian de su homónima en los adultos, de tal manera que las aproximaciones diagnósticas y terapéuticas merecen consideraciones especiales.

Las alteraciones pre y perinatales continúan siendo causa frecuente de enfermedad cerebrovascular en los recién nacidos. En la infancia las enfermedades infecciosas y las alteraciones metabólicas ocasionan un número importante de casos.

El diagnóstico descansa en una oportuna sospecha clínica y en el adecuado reconocimiento de las particularidades etiológicas de este grupo, especialmente de las condiciones genéticohereditarias que favorecen su presentación o generan clínica que puede simularla.

El tratamiento de la enfermedad cerebrovascular en la infancia se ha afrontado con menor frecuencia y rigor que en los adultos. Los autores presentan la mejor evidencia disponible en cada uno de estos tópicos (*Acta Neurol Colomb 2004;20:23-38*).

Palabras clave: enfermedad cerebrovascular, infancia, атаque cerebrovascular, etiología, tratamiento.

SUMMARY

Cerebrovascular disease in children has very different characteristics in clinical and epidemiological grounds that every general practitioner most knows.

Genetic and metabolic disorders, like childbearing circumstances are important etiological factors that deserve especial attention and require different diagnostics approaches in the newborn. Nervous systems infections persist has a frequent cause of stroke in children.

*Diagnostic and treatment of cerebrovascular events in childhood has being affronted without the same stretch that ware in adulthood. The authors reviewed all these fields of stroke in children and offer us guidelines for diagnostic and treatment, all with the most actual evidence (*Acta Neurol Colomb 2004; 20: 23-38*).*

Key words: cerebrovascular disease, stroke, etiology, treatment, childhood.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cerebrales vasculares (ECV) se encuentran dentro de las diez primeras causas de muerte en niños, siendo más alta la probabilidad de morir para los menores de un año. Son la tercera causa de muerte después de enfermedades cardíacas y cáncer, en los Estados Unidos (1). Cada año se diagnostican 500.000 casos nuevos. Los neonatos, niños y adultos jóvenes menores de 45 años comprenden menos del 5% de todos los casos de enfermedades cerebrales vasculares (2). La incidencia y prevalencia de ECV en niños son mayores después de la introducción de las imágenes diagnósticas. Un estudio poblacional, realizado en los 70s, documentó una incidencia en niños de 2.52/100.000 para todos los tipos de ECV. Otros estudios más recientes han encontrado incidencias desde 2.7 hasta 3.3/100.000 y es probable que nuevas estadísticas demuestren cifras más altas. La incidencia es más alta en los menores de dos años, y disminuye en la adolescencia, se estiman recurrencias hasta en el 20% de los casos (1-3).

Las causas de ECV han cambiado con el tiempo, en el pasado la meningitis por *Haemophilus influenza* fue una causa de ECV en niños en países desarrollados. Hoy en día existen otras causas comunes como la enfermedad cardíaca congénita, la anemia de células falciformes, los trastornos de la coagulación, la disección de la carótida extracraneana y la infección por varicela; sin embargo, no se encuentra etiología en más de una tercera parte de

Recibido: 10/09/03 Revisado: 15/01/04 Aceptado: 15/02/04

Dra. Diana María Prada Gaviria: Neuróloga, Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Fundación Cardio-Infantil; Dra. Eugenia Espinosa: Pediatra, Neuróloga Pediatra, Jefe del Servicio de Neuropediatría, Hospital Militar Central. Jefe de Postgrado de Neurología Pediátrica, Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada; Dr. Omar Rangel: Médico, Residente de Tercer Año de Fisiatría, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central. Bogotá, D.C. Colombia.

Correspondencia a la Dra. Diana María Prada. Neuróloga de la Universidad del Rosario. Quinta Mutis. Carrera 24 No. 63C-69, Tels. 3474560/70, Fax: 3101275, e-mail: dianampradag@yahoo.com

los casos. Existen diferencias en cuanto a incidencia, causas y pronóstico en la ECV neonatal comparada con la ECV en niños y por esta razón se analizarán en forma separada.

El tratamiento de la ECV en niños no está completamente establecido, algunas terapias se basan en estudios de adultos o en ensayos no aleatorios (1).

Se realizaron búsquedas sobre los tratamientos del ECV en niños en las siguientes bases de datos: MEDLINE, PubMed, PROQUEST, COCHRANE y MD Consult, desde los años 1990-2002, con las siguientes palabras claves: isquemia cerebral, hemorragia cerebral, ACV (en inglés a stroke), tratamiento, terapia, terapéutico, niño, niños, infancia e infantes.

NIVELES DE EVIDENCIA

- I. Evidencia basada en un experimento clínico aleatorizado con un adecuado control de errores y con intervalos de confianza aceptables; incluye metaanálisis de calidad con estudios homogéneos.
- II. Evidencia de un experimento clínico aleatorizado sin control adecuado de errores o sin intervalos de confianza aceptables, con metaanálisis sin estudios homogéneos y sin calidad.
- III.1. Experimentos clínicos controlados pero no aleatorizados.
 2. Estudios de casos y controles o de cohortes.
 3. Estudios de cohortes con controles históricos o series de tiempo o estudios de antes-después.
- IV. Opinión de autoridades respetadas o basado en experiencia clínica no cuantificada.
Informes de comités de expertos o proveniente de series de casos.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

- A. Evidencia satisfactoria que sustenta la recomendación del tratamiento. Basada en nivel I de evidencia.
- B. Evidencia razonable que sustenta la recomendación del tratamiento. Basada en nivel II de evidencia.
- C. Poca o pobre evidencia que sustenta la recomendación del tratamiento. Basada en niveles III o IV de evidencia.
- D. Evidencia razonable que sustenta la recomendación de no realizar tratamiento. Basada en niveles II, III1, III2.

- E. Evidencia satisfactoria que sustenta la recomendación de no realizar tratamiento. Basada en nivel de evidencia I (4).

DEFINICIONES

Las enfermedades vasculares del sistema nervioso central (SNC) consisten en alteraciones de una o varias áreas, transitorias o permanentes por isquemia o sangrado. El término **enfermedad cerebrovascular** y su sigla *ECV* se utilizan genéricamente para describir un grupo de enfermedades vasculares cerebrales, sin considerar su fisiopatología, curso o pronóstico (4).

Ataque cerebrovascular (ACV), representa cualquier tipo de evento agudo vascular y se puede homologar al término en inglés de Stroke y a "Ictus", como se conoce en España y Portugal. Se incluye bajo este término al infarto cerebral y todas sus variedades, a la hemorragia intracerebral y a la hemorragia subaracnoidea (4).

ECV perinatal se define como enfermedad cerebral vascular que ocurre entre las 28 semanas de gestación y 28 días de edad post natal (1).

Ataque cerebro vascular en niños se refiere a eventos vasculares cerebrales que ocurren entre los 30 días y los 18 años de edad (1).

Episodios similares a un ACV o del inglés "Strokelike episode". Este término implica una alteración cerebral focal, como en las encefalopatías mitocondriales, que no tiene origen vascular. Estos eventos producen déficits neurológicos recuperables. Se piensa que estos episodios resultan de una descompensación metabólica de una región cerebral focal y son transmitidos genéticamente en forma mendeliana y no mendeliana (mitocondrial). En las enfermedades mitocondriales existe evidencia que puede ocurrir insuficiencia vascular, ya que las mitocondrias endoteliales pueden estar afectadas. Estos eventos pueden ser definidos como un ACV metabólico, en el que no puede excluirse un componente vascular (5).

Ataque isquémico transitorio (AIT), corresponde a eventos de disfunción cerebral focal y transitoria generados por isquemia, correspondientes a un sitio del SNC irrigado por un sistema vascular determinado como el sistema carotídeo o el vertebrobasilar. Por definición dura menos de 24 horas (4).

La isquemia cerebral consiste en la reducción significativa del flujo sanguíneo a una parte o región del cerebro. Está caracterizada por: el grado de disminución del flujo, el volumen de tejido involucrado y la duración de la isquemia. Los efectos de la isquemia completa

son reversibles si la duración es de pocos minutos (2). Existen varios mecanismos mediante los cuales ocurre la ACV isquémica en niños: tromboembolismo desde un vaso extra o intracraneal o desde el corazón, alteración arterial o “arteriopatía”, aguda, transitoria o progresiva, otras causas raras y de causa indeterminada en un gran porcentaje de los casos.

El infarto cerebral es la secuela irreversible de la isquemia que tiene como resultado la muerte celular. Una reducción del flujo sanguíneo cerebral entre el 44-70% causa una lesión irreversible después de 30 a 60 minutos. Las neuronas son las primeras células destruidas (2).

La ECV hemorrágica asociada a déficit neurológico focal está caracterizada por hemorragias intracerebrales espontáneas, en las cuales el sangrado se localiza en el parénquima cerebral (por eso el término intraparenquimatoso) y no están precedidas por trauma. Un evento isquémico puede tener transformación hemorrágica. El mecanismo se cree corresponde a la apertura de un vaso previamente ocluido y a la salida de sangre, desde los vasos sanguíneos lesionados por la isquemia. Otra causa de hemorragia son los aneurismas intracraneales que producen sangrados en el espacio subaracnoideo, usualmente no se asocia a déficit focal (2, 4).

CLASIFICACIÓN DE LA ECV NEONATAL SEGÚN FACTORES DE RIESGO

Las causas de **ECV neonatal** incluyen trastornos cardíacos, infecciones, anomalías sanguíneas, eventos perinatales y un gran porcentaje de casos en los que no es posible determinar la causa. En el Estudio Nacional de Egresos Hospitalarios o NHDS (“National Hospital Discharge Survey”) realizado entre 1980-1998, se determinaron que los diagnósticos más comunes relacionados a ECV neonatal (Tabla 1).

En la ECV neonatal son comunes los factores adversos prenatales y perinatales, aunque no se comprenda su papel causal o su impacto en el desenlace final de la enfermedad. Los factores maternos que sugieran autoinmunidad o hipercoagulabilidad (como abortos recurrentes o casos de isquemia placentaria) también pueden influir en la manifestación de ECV en el neonato (1).

CLASIFICACIÓN DE ECV EN NIÑOS

En la actualidad no existen sistemas de clasificación aceptados para la ECV en niños. En los adultos se utilizan sistemas de clasificación etiológica pero no son apropiados para los niños. Es sencillo clasificar la ECV en niños en dos categorías según la fisiopatología: isquémica y

Tabla 1. Causas de ECV neonatal.

<ul style="list-style-type: none"> • Idiopático
<ul style="list-style-type: none"> • Anomalías del desarrollo vascular <ul style="list-style-type: none"> - Atresia - Hipoplasia
<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones de vasos sanguíneos <ul style="list-style-type: none"> - Proliferativas - Isoinmunes en neonatos
<ul style="list-style-type: none"> • Vasoespasmó por uso materno de cocaína
<ul style="list-style-type: none"> • Distorsión de los vasos por movimiento extremo de cabeza y cuello (desección arterial)
<ul style="list-style-type: none"> • Émbolos <ul style="list-style-type: none"> - Coágulos o fragmentos de placenta - Involución de la vena umbilical y el <i>ductus arteriosus</i> - Enfermedad cardíaca congénita cianozante - Vasos con catéteres
<ul style="list-style-type: none"> • Trombosis <ul style="list-style-type: none"> - Meningitis - Encefalopatía hipóxico-isquémica - Deshidratación e hipernatremia - Sepsis y coagulación intravascular diseminada - Policitemia e hiperviscosidad - Déficit proteínas C y S - Déficit antitrombina III - Anticuerpos antifosfolípidos
<ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolismo <ul style="list-style-type: none"> - Anastomosis de placentas en gestaciones gemelares - Transfusión feto-fetal
<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía hipóxico isquémica y asfixia con tromboembolismo
<p>Modificado del Informe del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y del Taller de la ECV Perinatal y en la Infancia (1).</p>

hemorrágica. Los ACV's también se pueden clasificar según la patología o las imágenes.

El ataque cerebrovascular o “stroke” en inglés es el resultado de la disminución de la perfusión cerebral seguido de infarto, secundario a trombosis o a un émbolo y la hemorragia en el parénquima cerebral. Se divide en ACV isquémico que comprende los pacientes con trombosis de senos venosos y en ACV hemorrágico. Existen entidades con manifestaciones isquémicas y hemorrágicas y otras que predominantemente producen infartos o hemorragia.

El ACV isquémico comprende el 45% de todos los casos de ECV pediátrica e incluye la trombosis de senos venosos. Las causas de **ACV isquémico** son: enfermedades cardíacas, la aterosclerosis (es rara y se

presenta en los trastornos heredados del metabolismo de los lípidos y lipoproteínas), los trastornos de la hemoglobina, las vasculitis, la migraña, la infección por varicela, el síndrome de Moya-Moya, las disecciones arteriales, el trauma, las coagulopatías, las enfermedades neurometabólicas y las alteraciones congénitas y hereditarias como la displasia fibromuscular.

La **trombosis de senos venosos**, según datos del Registro de ACV Isquémico Pediátrico Canadiense tiene una incidencia de 0.6/100.000 casos, siendo más alta durante el primer año de vida (6). Los factores de riesgo incluyen las infecciones localizadas (mastoiditis, meningitis, sinusitis y otitis media) la deshidratación o falla cardíaca congestiva, las complicaciones perinatales como hipoxia al nacimiento, el trauma, los trastornos de la coagulación (policitemia, hemoglobinopatías y trastornos de las plaquetas), malignidad (leucemia y quimioterapia) y complicaciones de la madre como ruptura prematura de membranas, infección materna, *abruptio* placentario y diabetes gestacional. Este trastorno se ha asociado a la presencia de anticuerpos anticardiolipina. El diagnóstico se realiza con resonancia magnética cerebral (RMC) y especialmente con angiografía magnética venosa (1, 6, 7).

El **ACV hemorrágico** en niños se presenta en el 45% de los casos comparado a un 10 a 20% en los adultos (2). Los factores de riesgo para hemorragia intraparenquimatosa incluyen: malformaciones y fistulas vasculares, malformaciones cavernosas, aneurismas, neoplasias cerebrales, causas hematológicas como la enfermedad de células falciformes, la trombocitopenia y el trasplante de médula ósea; coagulopatías como el déficit de factores VII y XII, falla hepática, tratamiento con warfarina, déficit de proteínas C y S y de vitamina K; disección espontánea, causas misceláneas como la infección por HIV, la hormona adrenocorticotropa, el lupus eritematoso sistémico y la encefalitis herpética; hipertensión arterial sistémica y en muchos casos no se documentan factores de riesgo.

En la tabla 2 se exponen las causas de ECV pediátrica que son múltiples e incluyen defectos congénitos, trauma, trastornos inmunológicos, hematológicos, infecciosos, metabólicos, cardíacos y enfermedades vasculares primarias.

Las **enfermedades cardíacas** congénitas y adquiridas son causa principal de ACV pediátrico y están presentes hasta en un 50% de los casos. El embolismo es la causa más frecuente. Las lesiones cardíacas con cortocircuitos de derecha a izquierda permiten el paso de émbolos desde la circulación pulmonar a la cerebral. Los defectos valvulares congénitos predisponen a la formación de

Tabla 2. Causas seleccionadas de ECV en niños y adolescentes.

<ul style="list-style-type: none"> • TRASTORNOS CARDIACOS Alteraciones cardíacas congénitas Anomalías del ritmo cardíaco Mixoma atrial Endocarditis infecciosa Cardiopatía reumática Miopatía cardíaca 	
<ul style="list-style-type: none"> • MALFORMACIONES CEREBRALES Malformaciones arteriovenosas Angiomas cavernosos Aneurismas intracraneales Telangiectasia hemorrágica hereditaria Displasia fibromuscular 	
<ul style="list-style-type: none"> • TRASTORNOS TRAUMÁTICOS Trauma en cuello Trauma en la cavidad oral Disección de arterias 	
<ul style="list-style-type: none"> • TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS Hemoglobinopatías Anemia de células falciformes <p>Trastornos de la coagulación Deficiencia de proteínas C y S Deficiencia de antitrombina III Mutación del factor V de Leiden Coagulación intravascular diseminada Enfermedades neoplásicas Púrpura trombocitopénica</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • TRASTORNOS INFECCIOSOS Meningitis bacteriana, micótica y viral Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) Varicela Virus Coxsackie 	
<ul style="list-style-type: none"> • TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS Lupus eritematoso sistémico (LES) Artritis reumatoide Dermatomiositis Poliarteritis nodosa Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos 	
<ul style="list-style-type: none"> • TRASTORNOS VASCULARES/VASCULITIS Arteritis de Takayasu Enfermedad de Moya – Moya Vasculitis inducida por anfetaminas y cocaína 	
<ul style="list-style-type: none"> • TRASTORNOS METABÓLICOS Homocistinuria Enfermedades mitocondriales Deficiencia de sulfito oxidada Síndrome de Fabry 	
<p>Modificado de "The Hemiplegic Child, Peter H. Berman, M.D. Miami Children's Hospital • XIX Annual Child Neurology Postgraduate Course" (8).</p>	

vegetaciones trombóticas que forman émbolos y pasan a la circulación cerebral.

En el Registro de ACV Isquémico Pediátrico Canadiense se encontró un 25% de niños con trastornos cardíacos y ACV (1). Los niños con enfermedad cardíaca cianótica y complicaciones asociadas como hipoxia, policitemia y cianosis severa, tienen un riesgo entre 1.5% y 3.8% de sufrir un ACV. El riesgo de isquemia cerebral está entre el 10-45% para los niños sometidos a circulación extracorpórea que son llevados a cirugía cardíaca correctiva (2). Las causas congénitas comprenden la tetralogía de Fallot, la transposición de grandes vasos, la atresia tricuspídea y la atresia pulmonar. En otros casos se puede formar un trombo auricular o adyacente a las válvulas, como en el prolapso de la válvula mitral, la enfermedad reumática, las cardiomiopatías y la endocarditis.

Las malformaciones vasculares cerebrales son la causa más frecuente de ACV hemorrágico en niños, con una incidencia de 1/100.000. En las series de casos las manifestaciones clínicas más frecuentes son cefalea en el 65%, hemiplejía en el 60%, afasia en el 30%, crisis motoras tempranas en el 39% y coma temprano en el 21%. Las crisis epilépticas ocurren en un 10 a 15% de los pacientes con ACV hemorrágico. El 66% de todas las crisis ocurren dentro de las primeras 48 horas del sangrado. Los sitios más frecuentes de sangrado son el putamen (35%), los lóbulos cerebrales (30%), el cerebelo (15%), el tálamo (10%), el caudado (5%) y el puente (5%) (9). Se han identificado varios factores de riesgo asociados como las malformaciones arteriovenosas, angiomas cavernosos, aneurismas intracraneales, telangiectasia hemorrágica hereditaria y displasia fibromuscular.

La mayoría de las *malformaciones arteriovenosas (MAV)* se localizan en la región supratentorial, el 10% en la fosa posterior y un 5 a 10% en la línea media. Pueden producir hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea. Las MAV pueden ser múltiples en el 17% de los casos. Son una causa de hemiplejía de inicio agudo, crisis generalizadas o focales, cefalea, emesis y alteración de conciencia. Si la hemorragia es subaracnoidea se presentan signos meníngeos. Se clasifican según la morfología del vaso, las características del flujo y la localización. Según la morfología se dividen en: malformaciones arteriovenosas (MAV), capilares, venosas y cavernosas. Según el flujo, en las de alto flujo como las MAV y las fistulas A-V y las de bajo flujo como malformaciones capilares o venosas. Según la localización pueden ser dures, piales, parenquimatosas o galénicas. La probabilidad del primer sangrado aumenta 2 a 4% cada año y el riesgo de recurrencia es de 25% a cinco años. Las imágenes con tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética cerebral (RMC) y angiografía por resonancia

magnética (ARM) son útiles para el diagnóstico (9, 2).

Las *malformaciones cavernosas* son heredadas en una tercera parte de los casos y se han relacionado al brazo largo del cromosoma 7. No se comunican directamente con el sistema arterial y están separadas del parénquima cerebral por gliosis. Clínicamente se manifiestan por hemiplejía o cualquier déficit focal pero la hemorragia es menos severa comparada con la de las MAV. Se diagnostican con TAC inicialmente y RMC para delinear la localización de la malformación. Como la posibilidad de resangrado es baja no se recomienda su resección quirúrgica (9).

Los *aneurismas intracraneales* son una causa importante de hemorragia en los adolescentes. Son menos frecuentes en niños que en adultos. Son sintomáticos en 1 a 2% de los casos durante la niñez. Están asociados a otras lesiones vasculares o a trastornos crónicos (1). Son secundarios a debilidad congénita de la pared arterial. Con su ruptura se produce hemorragia en el espacio subaracnoideo o en algunos casos hemorragia intracerebral. La clínica consiste en hemiplejía aguda, signos meníngeos, cefalea severa, náusea, vómito y otras alteraciones neurológicas focales. En líquido cefalorraquídeo (LCR) se encuentran células rojas en exceso o xantocromía. En caso de embolización séptica secundaria a endocarditis o durante una meningitis se generan aneurismas micóticos. La mayoría son identificados mediante ARM pero el estándar de oro sigue siendo la arteriografía cerebral (7).

La *telangiectasia hemorrágica hereditaria* es una enfermedad autosómica dominante rara que comprende telangiectasias en piel, mucosas, varios órganos, fistulas arteriovenosas (AV) pulmonares, angiomas y MAV cerebrales. Puede ocurrir una hemiplejía aguda si existe embolización a través de la fistula AV pulmonar o hemorragia de una MAV. No hay un tratamiento específico (7).

La *displasia fibromuscular* es una angiopatía no aterosclerótica, no inflamatoria, de vasos de mediano y pequeño calibre con compromiso de múltiples órganos. Es rara en la infancia y se puede manifestar con AIT o ACV secundario a trombosis, disección de una arteria cerebral o embolización. El diagnóstico se realiza con arteriografía observando en la arteria comprometida estrechez de la luz y áreas de dilatación. Se puede realizar angiografía por resonancia magnética que es un estudio menos invasivo (7, 9).

El *síndrome de Sturge-Weber* es una malformación congénita vascular venosa, asociado a un angioma facial y a un angioma leptomeníngeo ipsilateral. Se presenta

con hemiparesia progresiva, crisis focales, retardo mental y hemorragia cerebral ocasional. En la TAC la imagen corresponde a una línea de ferrocarril por las calcificaciones de la lesión (7).

El trauma es una causa de ACV cuando se compromete la arteria carótida interna y cuando ocurren disecciones arteriales. La *oclusión de la arteria carótida interna* puede ser precipitada por trauma penetrante o no penetrante en el área paratonsilar o en la fosa tonsilar. El mecanismo de trauma ocurre cuando los niños corren con objetos como lápices en la boca, por accidente vehicular u otro tipo de trauma o lesión durante cirugía (2). El déficit neurológico se instaura rápidamente o por el contrario después de varias horas o días. El déficit puede ser transitorio o permanente. El diagnóstico se realiza con angiografía convencional o con angiografía por resonancia magnética.

Las *disecciones arteriales* ocurren espontáneamente o después de un trauma. Un desgarro en la pared de la íntima produce una hemorragia que ocluye la luz del vaso. La formación de un trombo en el sitio de la disección puede producir embolización. La arteria más frecuentemente comprometida es la carótida interna, aunque se pueden afectar las arterias más distales. Existe un predominio marcado en los niños cuando ocurren disecciones arteriales no traumáticas. A diferencia de los adultos, las disecciones arteriales del territorio anterior en los niños son más comúnmente intracraneanas. Las disecciones arteriales espontáneas del territorio anterior tienden a ser intracraneanas, a diferencia de las postraumáticas que son más extracraneanas (8, 10).

Los trastornos hematológicos ocurren en el 4% de los casos. En un estudio del Hospital de Toronto, el 38% de 92 pacientes con diagnóstico de tromboembolismo cerebral presentaban trastornos de coagulación. Las enfermedades hereditarias de la coagulación producen en la mayoría de los casos trombosis de senos venosos y no trombosis arteriales. Existen trastornos de la coagulación causales de ACV como la hemofilia A y B, la enfermedad de von Willebrand, la deficiencia de vitamina K, la afibrinogenemia, la deficiencia de factores XIII, VII, X, XI y XII, la enfermedad hepática con disminución de factores de la coagulación y la coagulación intravascular diseminada. A continuación se describen varios trastornos hematológicos como la deficiencia hereditaria de factores inhibidores de la coagulación, anomalías de la fibrinólisis y las hemoglobinopatías (1, 7, 8).

Deficiencia hereditaria de inhibidores de la coagulación como el *déficit de proteínas C, S y antitrombina III*. Las proteínas C y S inhiben al factor V de Leiden y la antitrombina III antagoniza la actividad procoagulante normal de los factores II, IX, X, XI y XII. La deficiencia de las

proteínas C y S puede ser congénita o adquirida. Cuando es adquirida se presenta en pacientes con enfermedad hepática, trasplante de médula ósea, infección por VIH, coagulación intravascular diseminada, sepsis y quimioterapia con L-asparaginasa (8).

Anormalidades de la fibrinólisis como el factor V de Leiden y la mutación 20210A de la protrombina. La mutación en el gen que codifica para el factor V de Leiden genera un producto resistente a la inhibición mediante las proteínas C y S. Esta mutación tiene una prevalencia de 2 a 7/100 y se ha relacionado con trombosis arteriales y venosas en neonatos, lactantes y niños (11). Se ha propuesto terapia anticoagulante con heparina seguida de warfarina a largo plazo, considerando el riesgo de hemorragia.

Los *trastornos de los eritrocitos y la hemoglobina* son conocidos como las hemoglobinopatías. El ACV es una complicación de la hemoglobina SS, la hemoglobina SC y la talasemia con hemoglobina S/beta. Estos trastornos consisten en un defecto genético de la cadena beta de la hemoglobina produciendo deformidad del eritrocito en forma de hoz, aumentando la viscosidad sanguínea y generando tendencia a la adhesión celular. Se manifiesta como infarto cerebral secundario a trombosis de vasos grandes (oclusión proximal de la arteria cerebral media y oclusión distal de la arteria carótida interna) o a hiperviscosidad sanguínea en la microcirculación (8).

La *enfermedad de células falciformes* es el factor de riesgo más común para ACV en niños negros. Estos niños tienen un riesgo 200 a 400 veces mayor de ACV comparado con los que no tienen la enfermedad. La mayoría de los ACV se presentan en los niños con la forma homocigota de la enfermedad. Una décima parte de estos pacientes presentarán un ACV a los 20 años y 20% tendrán ACV silentes durante esa época de la vida. Un 60% de los pacientes con alguna manifestación de ACV presentan recurrencias si no se instaura un tratamiento. Es efectiva la terapia con transfusión crónica (1).

Las infecciones del SNC son una causa de ACV en niños. La meningitis bacteriana aguda y crónica es causal de arteritis intracraneal en niños. El ACV ocurre como una complicación tardía durante el curso de estas infecciones. El ACV puede presentarse como complicación en otras infecciones como encefalitis virales, incluyendo la infección por VIH, el virus Coxsackie y la varicela. En el estudio de casos y controles de Sebire y cols. se encontró una relación entre casos de varicela y angiopatía cerebral transitoria. Hasta un 30% de los niños con ACV de seis meses hasta 10 años de edad, en su serie de pacientes, tenían angiopatía postvaricela. Los angiogramas de estos pacientes demostraron oclusión distal de la arteria

carótida interna y proximal de arterias cerebrales, con infartos subcorticales. Después de angiogramas seriados durante el seguimiento se demostró la mejoría de estas oclusiones (1, 8).

Los trastornos inmunológicos como el lupus eritematoso sistémico (LES) y otras enfermedades raras en niños como la artritis reumatoidea, la dermatomiositis y la poliarteritis nodosa se han identificado como causas de ACV. Los anticuerpos antifosfolípidos son anticuerpos policlonales dirigidos contra los fosfolípidos. Fueron identificados en pacientes con LES y posteriormente en pacientes con ACV. Autoanticuerpos como el anticoagulante lúpico y los anticuerpos antifosfolípidos están presentes en un 25 a 75% de pacientes con un primer ACV isquémico (1). Estos anticuerpos son procoagulantes *in vivo* y prolongan el tiempo parcial de tromboplastina (PTT) *in vitro*. El PTT es un adecuado estudio de tamizaje cuando existen estos anticuerpos (8).

Los trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la enfermedad de Moya-Moya y el abuso o la administración de determinadas drogas son causas de ACV. La *arteritis de Takayasu* es un trastorno en el cual la inflamación produce vasoconstricción generando trombosis. Se puede presentar hemorragia intracraneal secundaria a hipertensión arterial secundaria a estenosis de la arteria renal. Se presentan otros síntomas como fatiga, fiebre, cefalea y anorexia. El diagnóstico se establece tardíamente con la presencia de AIT. El tratamiento consiste en inducir inmunosupresión con prednisona y azatiopina para prevenir nuevos episodios de ACV.

La enfermedad de *Moya-Moya* es una vasculopatía intracraneal oclusiva, crónica, no inflamatoria, con anomalías en la capa elástica y engrosamiento focal de la íntima de las arterias. Los vasos afectados son las porciones intracraneales de las carótidas internas y la porción proximal de las ramificaciones del polígono de Willis. No está clara la causa y se encuentra en 10 a 20% de los niños con infartos arteriales. La enfermedad de Moya-Moya se ha descrito principalmente en los japoneses, pero el síndrome de Moya-Moya se ha documentado en todas las razas. El 10% de los casos son familiares. Los síntomas consisten en ataques isquémicos transitorios, crisis, movimientos involuntarios y en adolescentes y adultos se observa hemorragia intracraneal y subaracnoidea. Es una enfermedad progresiva en los primeros años después de la manifestación inicial. El diagnóstico se basa en los hallazgos angiográficos de oclusión bilateral de las arterias carótidas internas y red colateral extensa en los ganglios basales, dando la apariencia de una “bocanada de humo” (12,13).

Las *anfetaminas* y la *cocaína* inducen arteritis generando ACV's hemorrágicos o isquémicos. Se desconoce el mecanismo mediante el cual se produce la vasculitis. Los hijos de madres adictas a la cocaína pueden presentar infartos cerebrales al nacer (8).

Las enfermedades metabólicas son otra causa de ACV. La *homocistinuria* es una enfermedad genética autosómica recesiva relacionada al metabolismo de la metionina en la cual se generan cantidades excesivas de homocisteína en plasma y tejidos. Los niveles elevados de homocisteína en plasma incrementan la agregación plaquetaria y producen denudación del endotelio permitiendo la formación de trombos en la circulación arterial y venosa intracraneal. Existen otras manifestaciones clínicas como alteraciones esqueléticas y cutáneas, dislocación de lentes, retardo mental, embolismo pulmonar, infarto miocárdico e hipertensión renal vascular. El diagnóstico se confirma mediante niveles altos de homocisteína en sangre y orina. El tratamiento se efectúa con piridoxina, folato, betaína y restricción de metionina en la dieta (8, 14).

La *miopatía mitocondrial con acidosis láctica* y *episodios similares a ACV* o más conocida como *MELAS* (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke Like Episodes) es otra causa metabólica de ACV. Este es un trastorno bioquímico genético del complejo I (coenzima Q reductasa de NADH) de la cadena respiratoria, frecuentemente asociado a una mutación puntual (tRNA LEU (UUR) del DNA mitocondrial. Las manifestaciones clínicas incluyen cefaleas tipo migraña prolongadas, crisis, e inicio agudo de hemiplejía. El ácido láctico sérico y en líquido cefalorraquídeo (LCR) está elevado. La RMC muestra áreas de infarto multifocales y calcificaciones en los núcleos basales. La enfermedad es progresiva y no se conoce un tratamiento específico (8).

La *deficiencia de sulfitooxidasa* es un trastorno recesivo del metabolismo del sulfuro produciendo acumulación de sulfitos séricos, secundario a disfunción de esta enzima o a la deficiencia de un cofactor esencial de molibdeno con contenido de pterina. Las manifestaciones más frecuentes son retardo mental, crisis, desplazamiento de lentes y hemiplejía aguda. No existe un tratamiento específico (8).

El *síndrome de Fabry* es un trastorno genético raro ligado al X secundario a deficiencia de trihexosidasa ceramida. Existe acumulación de esfingolípidos en el endotelio vascular (produciendo trombosis y ACV recurrente), riñón y córnea. No se conoce un tratamiento específico (8).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial del ACV se deben considerar otras posibilidades como las neoplasias cerebrales que pueden producir cuadros de inicio súbito de hemiplejía después de hemorragia intratumoral u obstrucción aguda del LCR, generando hernias cerebrales. Otras lesiones causales de inicio agudo de hemiplejía son los hematomas epidurales, el hematoma subdural agudo y la hemorragia intracerebral traumática. Otro diagnóstico diferencial de hemiplejía aguda ocurre en la parálisis de Todd o déficit post ictal después de una crisis epiléptica focal, que revierte pocas horas después de la crisis. La hemiplejía transitoria en los casos de migraña hemipléjica debe considerarse cuando se ha excluido un ACV (4, 8).

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La realización de una evaluación diagnóstica se hace con el propósito de definir la presencia y localización de una lesión, conocer la causa y los factores de riesgo. En algunos casos se conoce el diagnóstico con la historia clínica, examen físico y exámenes de laboratorio rutinarios. En otros casos es necesario realizar una investigación diagnóstica exhaustiva hasta encontrar la causa. En la figura 1 se expone una aproximación diagnóstica del estudio en el niño con ACV (4, 8).

Las imágenes son útiles para enfocar a los pacientes con lesiones difusas y focales.

Hipóxico difuso/Lesión isquémica

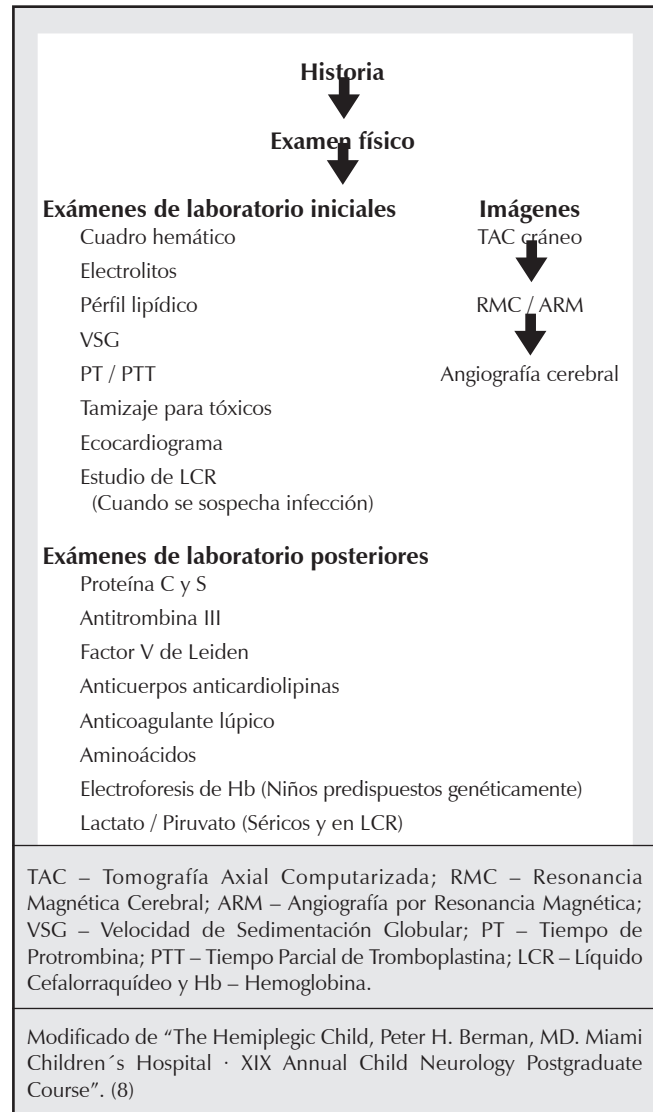
1. Medida del tiempo: prenatal, perinatal o postnatal.
2. Madurez: pretérmino, a término o posttérmino.
3. Tipo: parcial o profundo.
4. Patrones: leucomalacia periventricular. Hemorragia de la matriz germinal. Lesión cerebral cortical / subcortical. Lesión núcleos basales / tálamo / tallo. Daño cerebral global.

Lesión vascular oclusiva focal

1. Arterial o venosa.
2. Neonatal.

Existen varias formas de realizar la evaluación diagnóstica del paciente con ACV, la figura 2 muestra la propuesta por los doctores Giraldo Barrera y Carrizosa Moog, de la Universidad de Antioquia.

Figura 1. Evaluación diagnóstica con sospecha de ACV en la infancia.



En el estudio de Yamamoto y colaboradores sobre las diferentes presentaciones de la ECV en urgencias en los niños, se expone un resumen sobre la utilidad práctica de los diferentes estudios diagnósticos realizados al inicio de la evaluación. Si posteriormente no se aclara la causa recomiendan complementar el estudio solicitando la proteína S y C, antitrombina III, anticoagulante lúpico, anticardiolipinas, homocisteína urinaria, piruvato y lactato arteriales, tamizaje de toxicología VIH y VDRL para sífilis (Tabla 3) (15).

CLASIFICACIÓN ACV NIÑOS SEGÚN ETIOLOGÍA GENÉTICA Y METABÓLICA

Existen múltiples enfermedades genéticas y metabólicas

Figura 2. Flujograma diagnóstico de enfermedad cerebrovascular.

A TODOS:



RMC o TAC CRÁNEO SIMPLE

ANGIORRESONANCIA si hay indicios con RMC de:

- Oclusiones por émbolos
- Disecciones arteriales
- Síndrome de Moya-Moya
- Displasia fibromuscular
- Malformaciones arteriovenosas
- Aneurismas
- Fístulas
- Arteritis de grandes vasos

Cuadro hemático, VSG, extendido de sangre periférica, glicemia, gases arteriales, PT, PTT, fibrinógeno, VDRL, VIH, hemocultivos, citoquímico de orina, BUN, creatinina, citoquímico de LCR y Gram, cultivo para bacterias, tuberculosis, hongos, KOH, VDRL, VIH, ADA y anticuerpos para varicela.

Con las IMÁGENES y según ACV trombótico, embólico o hemorrágico:



SI TROMBÓTICO

Proteínas C y S, antitrombina III, electroforesis de Hb, anticuerpos anti-DNA, antinucleares, antifosfolípidos y anticardiolipinas, factor reumatoideo, anticoagulante lúpico, perfil lipídico, factor V de Leiden, gen de protrombina, resistencia a la proteína C activada, tamizaje metabólico en orina, cromatografía de aminoácidos en sangre y orina, ácido láctico sérico y cuerpos cetónicos séricos.



- Déficit de proteínas C y S y antitrombina III:
 - Tomar nuevos niveles a los tres meses.
 - Si persiste déficit es genético.
 - Si no hay déficit fue adquirido y secundario a:
 - Enfermedad hepática.
 - Trasplante de médula ósea.
 - Coagulación intravascular diseminada.
 - Sepsis.
 - Síndrome nefrótico.
 - Enteropatía perdedora de proteínas.
 - Tratamiento con L-asparaginasa.

- Anemia de células falciformes
 - Electroforesis de Hb
- Vasculitis sistema nervioso central
 - Biopsia de leptomeninges
- Infarto en territorio vertebrobasilar
 - Radiografía columna flexoextensión



EMBÓLICO

- Rayos X tórax
- EKG
- Ecocardiograma



HEMORRÁGICO

- Prueba toxicológica cocaína
- Uso medicamentos:
 - ACTH
 - Anfetaminas
 - Efedrina
 - Fenilpropanolamina
 - Teofilina
- Angiografía convencional
- Hemorragia sin coagulopatía
- Angiorresonancia normal

VDRL – “Venereal Disease Research Laboratory” o Serología; VIH – Virus inmunodeficiencia humana; BUN – “Blood Urea Nitrogen” o nitrógeno uréico en sangre; KOH – Para identificación de hongos; ADA – Adenosin deaminasa y ACTH u hormona adrenocorticotropa.

Modificado de Enfoque Diagnóstico de la Enfermedad Cerebrovascular en Niños. Pediatría 2002. (7)

Tabla 3. Resumen de la utilidad de los estudios diagnósticos en ACV.

TAC	<ul style="list-style-type: none"> - Identifica la mayoría de hemorragias e hidrocefalia aguda. - Identifica la mayoría de infartos 2 a 3 días después. - Rápido y fácil de realizar. - Puede no identificar pequeñas hemorragias o infartos pequeños y tempranos.
RMC	<ul style="list-style-type: none"> - Es el estudio definitivo para anatomía cerebral. - Identifica infartos tempranos mejor que el TAC. - Es mejor que el TAC para clasificar por edad las hemorragias. - Requiere más tiempo para realizarse. - No es tan disponible como el TAC.
ARM	<ul style="list-style-type: none"> - Buen examen de tamizaje para estudio de vasculatura cerebral. - Una vez se ha realizado la RMC es relativamente fácil hacer la ARM, requiriendo 20 minutos adicionales.
ANGIOGRAMA CEREBRAL	<ul style="list-style-type: none"> - Demuestra más claramente los vasos cerebrales. - Es un estudio invasivo y puede ser difícil realizarlo en niños pequeños.
RAYOS X TÓRAX, ECOCARDIOGRAMA, EKG Y HOLTER	<ul style="list-style-type: none"> - La evaluación de enfermedades cardiacas revela el sitio de embolismo. Es poco probable que los estudios sean positivos en ausencia de alteraciones clínicas.
RECUESTO CELULAR COMPLETO	<ul style="list-style-type: none"> - Proporciona hallazgos para el diagnóstico de hemoglobinopatías o enfermedades inflamatorias.
PLAQUETAS	<ul style="list-style-type: none"> - Identifica trombocitopenia.
ESTUDIOS DE COAGULACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - Rara vez son anormales a no ser que el niño padezca un trastorno congénito de la coagulación conocido. Son poco probables los trastornos adquiridos como la enfermedad hepática, la administración de warfarina o heparina.
VSG	<ul style="list-style-type: none"> - Indicador no específico de enfermedad inflamatoria.
AC ANTINUCLEARES	<ul style="list-style-type: none"> - Su ausencia hace poco probable el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES).
ELECTROFORESIS Hb	<ul style="list-style-type: none"> - Se realiza cuando existe sospecha de anemia de células falciformes como causa de ACV.
PUNCIÓN LUMBAR	<ul style="list-style-type: none"> - En ausencia de hipertensión intracraneana es útil en el diagnóstico de meningitis y encefalitis.
TRIGLICÉRIDOS Y COLESTEROL	<ul style="list-style-type: none"> - Útil para descartar trastornos dislipidémicos.
TAC – Tomografía Axial Computadorizada; RMC – Resonancia Magnética Cerebral; ARM – Angiograma por Resonancia Magnética; EKG – Electrocardiograma; VSG – Velocidad de sedimentación globular; AC – Anticuerpos y Hb – Hemoglobina.	
Modificado de Presentaciones de la ECV en Niños en el Servicio de Urgencias (15).	

que causan enfermedad cerebrovascular en los niños. Hay diversas formas de transmisión genética como la mendeliana, no mendeliana, multifactorial y poligénica. La etiología genética del ACV se puede subdividir a su vez en causas genéticas embólicas, isquémicas trombóticas y hemorrágicas. Las manifestaciones de estas enfermedades incluyen ACV de tipo vascular o eventos similares a ACV de tipo metabólico.

El ACV embólico de causa genética, es el resultado

en la mayoría de los casos de cualquier enfermedad que afecte el corazón (el endotelio o las válvulas cardiacas) y genere un trombo que posteriormente se traslade al cerebro o enfermedades asociadas a hipercoagulabilidad (14) (Tabla 4).

Las causas de ACV trombótico de causa genética se enumeran en la tabla 4. Dentro de las patologías más conocidas se encuentran las deficiencias de factores C y S y la mutación del factor V de Leiden.

Tabla 4. *Diversas causas de ACV en la infancia.*

<p>Enfermedades embólicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis tuberosa. • Síndromes genéticos con defectos endocárdicos estructurales. • Mixomas atriales hereditarios. • Defectos hereditarios de la conducción cardíaca. • Síndrome del nevus celular basal. • Cardiomiopatías hereditarias: mitocondriales y mendelianas • Cualquier condición que predisponga a enfermedad cardíaca coronaria. • Prolapso de la válvula mitral • Enfermedades genéticas asociadas a prolapso de la válvula mitral como las enfermedades autosómicas dominantes del tejido conectivo: Síndrome de Marfan, aracnodactilia con contracturas, osteogénesis imperfecta y síndrome de Ehlers-Danlos. Otras como las distrofias musculares, distrofia miotónica, enfermedad de Von Willebrand y síndrome de X frágil.
<p>Enfermedades trombóticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • CADASIL. (“Cerebral Autosomic Dominant Arteriopathy with Subcortical infarcts and Leucoencephalopathy” o arteriopatía cerebral autosómica dominante con leucoencefalopatía e infartos subcorticales.) • Homocistinuria. • Enfermedad de Fabry. • Neurofibromatosis tipo I. • Síndromes hipercolesterolémicos e hiperlipoproteinémicos. • Síndrome de Williams. • Enfermedad de células falciformes. • Policitemia hereditaria. • Leucoencefalopatía posterior reversible. (Causas hereditarias de hipertensión) • Deficiencia de cofactor de heparina. • Deficiencias de proteínas C y S. • Mutación del factor V de Leiden. • Deficiencia de factor XII. • Mutación del gen de protrombina. • Deficiencia de plasminógeno. • Deficiencia de antitrombina III. • Deficiencia de prekalikreína.
<p>Enfermedades hemorrágicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Telangiectasia hemorrágica hereditaria. • Esclerosis tuberosa. • Moya-Moya. • Enfermedad de células falciformes. • Síndromes hipertensivos familiares causando Leucoencefalopatía posterior reversible. • Amiloidosis • Deficiencia de los factores VII, VIII, IX, X, XI, XIII. • Displasia fibromuscular. • Defectos hereditarios de las plaquetas. • Malformaciones arteriovenosas hereditarias. • Aneurismas familiares. • Enfermedad de Fabry. • Pseudo xantoma elástico. • Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV. • Riñón poliquistico-autosómico dominante con aneurismas. • Angiomas familiares. (cavernosos) • Neurofibromatosis tipo I. • Síndrome de Von Hippel-Lindau. • Síndrome de Osler-Weber-Rendu.

Tabla 5. *Evaluación y diagnóstico de pacientes con enfermedades genéticas y metabólicas causantes de ECV.*

<ul style="list-style-type: none"> • Historia: Genética y ambiental. (Dieta, medicaciones, etc.) • Imágenes: Resonancia magnética cerebral (RMC), angiografía por resonancia magnética (ARM), resonancia magnética por difusión y perfusión. • Angiografía. Usualmente normal en las enfermedades metabólicas; sin embargo, 10% de los pacientes con MELAS tienen una angiografía anormal. La angiografía puede ser normal en ACV de causa vascular. • Punción lumbar. • Homocisteína sérica, lípidos. • Tamizaje y mutaciones de la coagulación. • Lactato sérico. • Amonio sérico. • Anticuerpos antinucleares y anticardioliopina. • Electroforesis de hemoglobina. • Estudios cardíacos. • Estudio genético para enfermedades específicas: MELAS, CADASIL, etc. • Aminoácidos y ácidos orgánicos en orina.
<p>Acidemias orgánicas por defectos del ciclo de la urea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Homocistinuria. • Acidemia isovalérica, metilmalónica y propiónica. • Acidemia glutárica II. • Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa. • Deficiencia de 3-hidroxi-3 metilglutaril-CoA liasa. • Deficiencia de ornitil transcarbamilasa. • Deficiencia de carbamil fosfato sintetasa.
<p>Enfermedades de las organelas subcelulares</p> <ul style="list-style-type: none"> • MELAS. (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke Like Episodes o encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ACV.) • Síndrome de Leigh. • Casos de sobre posición. • ACV y migraña. • La enfermedad de Fabry. • Cistinosis.
<p>Otras enfermedades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de cofactor de molibdeno y de sulfitooxidasa. • Síndrome glicoproteico deficiente de carbohidratos. • Deficiencia de kinasa fosfoglicerato. • Deficiencia de carnitina (?) • Migraña hemipléjica • Fosforilasa nucleósido de purina. • Hemiplejía alternante de la infancia.
<p>Adaptado de Sperl et al 1997 y Pavlakis et al 1999. (14)</p>

El ACV hemorrágico es el resultado de una anomalía vascular con ruptura del vaso sanguíneo, hipertensión o diátesis hemorrágica (Tabla 4).

Las etiologías genéticas del ACV y los episodios similares a ACV pueden clasificarse en acidemias orgánicas, defectos del ciclo de la urea y enfermedades misceláneas que afectan las organelas subcelulares, como las mitocondrias y los lisosomas. Hay sobreposición entre las dos clasificaciones. Muchas de estas enfermedades producen episodios similares a ACV más que ACV's de etiología vascular (Tabla 5) (14).

Otras enfermedades genéticas y metabólicas están relacionadas con accidentes cerebrales vasculares o a episodios similares a ACV, con fisiopatologías desconocidas (Tabla 5) (14).

Los trastornos de las organelas subcelulares también pueden producir ACV y episodios similares a ACV. El estudio de estas enfermedades mitocondriales y lisosomales es útil en la identificación de las etiologías del ACV (Tabla 5) (14).

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE TRASTORNOS GENÉTICOS Y METABÓLICOS

Para determinar el mecanismo del ACV en niños, es necesario realizar una extensa investigación diagnóstica. Los estudios más recientes han utilizado varias estrategias diagnósticas, proporcionando información importante sobre las causas y el pronóstico del ACV en niños (1). El diagnóstico del ACV en la población pediátrica depende de un alto grado de sospecha y de un amplio conocimiento sobre sus múltiples etiologías, manifestaciones y presentaciones (2).

Evaluación propuesta para pacientes en quienes se sospechan episodios de ACV o similares a ACV de etiología genética y metabólica (Tabla 5) (14).

Las *imágenes* son importantes dentro de la evaluación para diferenciar los ACV vasculares de los ACV metabólicos. En los dos casos es posible observar hiperintensidades en T2 con hipointensidades en T1 en las imágenes por resonancia magnética. Los dos tipos de ACV pueden tener el metabolismo de glucosa disminuido en la tomografía por emisión de positrones (PET o Positron Emission Tomography). La PET con fludeoxiglucosa en el síndrome de Leigh demuestra disminución del metabolismo de la glucosa en el estriado y el tálamo. Este hallazgo también puede encontrarse en los ACV vasculares. Típicamente la angiografía por resonancia es normal en los ACV metabólicos, siendo anormal en un 10% de los

pacientes con MELAS y puede ser normal también en los casos de ACV vasculares. En MELAS la espectroscopia por resonancia magnética con protones demuestra una elevación del pico cerebral de lactato en las regiones con los ACV's metabólicos, antes de que ocurran cambios en las imágenes por resonancia magnética.

La evaluación con imágenes debe hacerse combinando varios exámenes como la resonancia magnética de rutina, con difusión, la espectroscopia y la angiografía. Esta aproximación múltiple ayuda a diferenciar los eventos isquémicos vasculares de los metabólicos. Es usual ver en los ACV vasculares y metabólicos un angiograma por resonancia magnética normal y anomalías en la espectroscopia e imágenes por difusión de la resonancia magnética. Existen algunas diferencias de las anomalías en cuanto a tiempo, extensión y localización, que son útiles en la evaluación.

TRATAMIENTO

ACV isquémico agudo (menos de tres horas de evolución)

No se han realizado ensayos clínicos aleatorios para el tratamiento agudo del ACV isquémico en los niños. Las recomendaciones que existen se basan en ensayos pequeños no aleatorios o en estudios de adultos. Los niños no se han incluido en los estudios realizados de adultos. El activador tisular de plasminógeno recombinante (ATPr) es el único tratamiento aprobado para el manejo del ACV isquémico agudo, pero no ha sido estudiado en los niños. Existen varios informes en la literatura sobre niños tratados con ATPr y diagnóstico de ACV isquémico agudo. En algunos pacientes se documentaron sangrados excesivos y requirieron transfusiones sanguíneas (1).

Existen estudios sobre la seguridad y los resultados de la trombolisis con activador tisular de plasminógeno para el tratamiento de la trombosis intravascular en niños (16). En el trabajo de Gupta y colaboradores la dosis promedio de ATPr (recombinant tissue plasminogen activator) fue de 0.5 mg/kg/hr (0.1-0.6 mg/kg/hora) durante seis horas. Se presentaron complicaciones mayores en 40%, menores en 30% y ninguna complicación en 30%. Se presentaron más complicaciones en aquellos con menor peso, con mayor duración de la terapia, con disminución en los niveles de fibrinógeno y los que fallaron en la resolución del coágulo. En conclusión la terapia con ATPr puede ser efectiva en la trombolisis de trombos intravasculares en niños, pero está relacionada con un bajo margen de seguridad y la rata de riesgo-beneficio se desconoce (Nivel de evidencia III con grado de recomendación C).

En un reporte de caso se efectuó la aplicación intraarterial de 2.5 mg o 0.11 mg/kg de peso de ATPr (a

un niño), logrando la recanalización de la arteria cerebral media derecha sin complicaciones (Nivel de evidencia IV con grado de recomendación C) (17).

Se describe otro reporte de caso donde se administró ATPr a una adolescente siguiendo las guías para adultos. Se demuestra la importancia de un diagnóstico rápido y la utilidad de los agentes antitrombóticos en la población adolescente (Nivel de evidencia IV con grado de recomendación C) (18).

Existe otro reporte de caso publicado, donde se administró ATPr a un niño con ACV isquémico y presentó mejoría completa del déficit neurológico (Nivel de evidencia IV con grado de recomendación C) (19).

ACV del territorio de la arteria cerebral media (ACM) con coma

Se debe remitir inmediatamente a un centro neuroquirúrgico considerando la posibilidad de descompresión (Nivel de evidencia IV con grado de recomendación C) (7).

ACV hemorrágico

Se debe remitir inmediatamente a un centro neuroquirúrgico para posibilidad de drenaje (Nivel de evidencia IV con grado de recomendación C) (7).

ACV cerebeloso con coma

Se debe remitir inmediatamente a un centro neuroquirúrgico para posibilidad de descompresión o drenaje (Nivel de evidencia IV con grado de recomendación C) (7).

Trombosis de senos venosos, disección arterial extracraniana alteraciones protrombóticas y coágulos intracardíacos.

No existen guías establecidas para el tratamiento de la trombosis de senos venosos en niños. En casos seleccionados se recomienda anticoagular inmediatamente con heparina y después utilizar warfarina durante tres a seis meses (Nivel de evidencia IV con grado de recomendación C) (7). En la tabla 6 se explica la administración de heparina en pacientes pediátricos, se dan recomendaciones para el mantenimiento de la infusión de heparina y se recomienda sobre la terapia anticoagulante oral en niños (20, 21).

ACV en anemia de células falciformes

En los últimos años se ha progresado muy poco en el tratamiento del ACV agudo en la anemia de células falciformes así como en la fisiopatología de esta enfermedad. Se plantea la exanguino transfusión como una opción (Nivel de evidencia IV con grado de recomendación C) (7, 22).

ACV secundario a otros mecanismos

Se recomienda iniciar profilaxis temprana con aspirina. No hay estudios que comparen diferentes dosis de aspirina en niños. Se proponen dosis empíricas de 1 a 5 mg/kg/día como terapia adyuvante en algunos tipos de ECV (Nivel de evidencia IV con grado de recomendación C) (7, 20).

Sobre ticlopidina y clopidogrel se desconocen las dosis recomendadas y no hay informes de su uso en niños (20).

Para todos los casos de ACV

Se recomienda la rehabilitación temprana (Nivel de evidencia IV con grado de recomendación C) (7).

Prevención de las recurrencias

Enfermedad de células falciformes. El ACV continúa siendo una de las complicaciones más importantes en anemia de células falciformes. Las estrategias de prevención están basadas en grandes estudios multicéntricos. En 1994 se inició el primer estudio de ACV en niños. En el estudio STOP se compararon dos terapias: transfusiones sanguíneas regulares cada cuatro a seis semanas versus cuidado estándar del ACV. El ensayo se terminó en 1994 porque los resultados demostraron una reducción del 92% de los ACV en el grupo con transfusiones. En conclusión se recomiendan las transfusiones sanguíneas como terapia preventiva de recurrencias en enfermedad de células falciformes (Nivel de evidencia I con grado de recomendación A).

Existen dos nuevos tratamientos preventivos de ACV en anemia de células falciformes: la terapia con hidroxiurea y el trasplante de médula ósea, que necesitan ser aplicados en ensayos aleatorizados (5, 7, 8, 22, 23).

En un estudio del año 1996 se investigaron los riesgos y beneficios del trasplante de médula ósea en 22 niños con anemia de células falciformes. Se concluyó que el trasplante de médula ósea puede ser curativo en pacientes jóvenes con enfermedad sintomática de células falciformes (24) (Nivel de evidencia III con grado de recomendación C).

Moya–Moya. El tratamiento de Moya-Moya continúa siendo controversial. Actualmente existen varios tipos de cirugía intercalor de revascularización: el puente (by-pass) directo de la arteria temporal superficial a la arteria cerebral media (ATS-ACM), los puentes (by-passes) indirectos como encéfalo-duro-arterio-sinangiosis (EDAS) y encéfalo-duro-arterio-mio-sinangiosis (EDAMS), trasplante de omentum y una combinación de los puentes (by-passes) directos e indirectos. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos estructurados para evaluar las mejores estrategias terapéuticas en Moya-Moya.

Tabla 6. Administración de heparina en pacientes pediátricos.

Anticoagulación

- I. Dosis de carga: heparina 75 U/kg intravenosa durante 10 minutos.
- II. Dosis inicial de mantenimiento: 28 U/kg/hr para lactantes < 1 año.
- III. Dosis inicial de mantenimiento: 20 U/kg/hr para niños > 1 año.
- IV. Ajustar la heparina para mantener un PTT entre 60 a 85 segundos.
- V. Obtener muestra de sangre para PTT a las 4 horas de iniciada la dosis de carga de heparina y realizar cada 4 horas con cada cambio en la rata de infusión.
- VI. Cuando los valores de PTT son terapéuticos solicitar un cuadro hemático completo y PTT diarios.

Mantenimiento de la infusión de heparina

PTT	Bolo (U/kg)	Detener (min.)	Cambio Tasa (%)	Repetir PTT (horas)
> 50	50	0	+ 10	4
50 – 59	0	0	+ 10	4
60 – 85	0	0	0	4
86 – 95	0	0	- 10	4
96 – 120	0	30	- 10	4
> 120	0	60	- 15	4

Anticoagulación oral

Terapia anticoagulación oral con warfarina para mantener INR (International Normalized Ratio) entre 2.0 y 3.0 en pacientes pediátricos.

- I. Día 1: Si INR basal 1.0-1.3: Dosis 0.2 mg/kg oral.
- II. Días 2-4 de carga: Si el INR es:

INR Acción

- 1.1-1.3 Repetir dosis inicial de carga.
- 1.4-1.9 50% dosis inicial de carga.
- 2.0-3.0 50% dosis inicial de carga.
- 3.1-3.5 25% dosis inicial de carga.
- > 3.5 Detenerse hasta INR < 3.5 y reiniciar con 50% menos de la dosis previa.

- III. Guías de mantenimiento de la dosis de anticoagulación oral.

INR Acción

- 1.1-1.4 Aumentar 20% la dosis.
- 1.5-1.9 Aumentar 10% la dosis.
- 2.0-3.0 Ningún cambio.
- 3.1-3.5 Disminuir 10% la dosis.
- > 3.5 Detenerse hasta INR < 3.5 y reiniciar con 20% menos de la dosis previa.

Modificado de Terapia Antitrombótica en Niños de Chest 2001 (20)

En el estudio de la Universidad de Indiana, los procedimientos de revascularización más comunes fueron: el puente (by-pass) indirecto tipo EDAS, seguido del puente (by-pass) directo-ATS-ACM. Todos los pacientes post quirúrgicos fueron tratados con aspirina. En este estudio se concluye que si se presentan ataques isquémicos transitorios o deterioro cognoscitivo se debe considerar la revascularización (Nivel de evidencia III con grado de recomendación C) (7,13).

En otro estudio retrospectivo concluyeron que la terapia quirúrgica combinada puente (by-pass) directo ATS-ACM e indirecto tipo EDAMS) fue más efectiva en la reducción del riesgo post operatorio de ataques isquémicos comparado con la cirugía indirecta. La revascularización quirúrgica puede ser efectiva en la prevención del deterioro intelectual y en la mejoría del pronóstico en general (12) (Nivel de evidencia III con grado de recomendación C).

En un reporte de caso de un niño con síndrome de Moya-Moya y anemia de células falciformes (HbSD) se analiza la terapia combinada con cirugía e hidroxiurea. En conclusión, no hubo recurrencia de los eventos isquémicos después del tratamiento con cirugía de puente (by-pass) extracraneal e intracraneal e hidroxiurea (25) (Nivel de evidencia IV con grado de recomendación C).

Homocigotos del gen metilen tetrahidrofolato reductasa termolábil. Tratamiento con suplemento de vitamina B (Nivel de evidencia IV con grado de recomendación C) (7).

Alteración protrombótica o disección arterial extracraneana. Considerar tratamiento con warfarina (Nivel de evidencia IV con grado de recomendación C) (7).

Enfermedad cerebrovascular. Se propone el tratamiento con aspirina a dosis bajas versus heparinas de bajo peso molecular. En el año 2001 se realizó un estudio multicéntrico prospectivo sobre la terapia antitrombótica en pacientes pediátricos con ACV isquémico para la prevención de recurrencias. Los pacientes recibieron aspirina a la dosis de 4 mg/kg (2 a 5 mg/kg), enoxaparina 1 a 1.5 mg/kg y dalteparina 75 a 125 anti-Xa U/kg de peso. En conclusión no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las terapias antitrombóticas utilizadas para la prevención de recurrencias de ACV. Ninguna de las dos terapias (antiagregantes plaquetarios versus heparinas de bajo peso molecular) demostró ser mejor. Se necesitan ensayos clínicos aleatorios para evaluar la seguridad y eficacia de estos tratamientos (Nivel de evidencia III con grado de recomendación C) (7, 26).

PRONÓSTICO

El pronóstico de los niños con ECV varía entre los diversos estudios por divergencias en las mediciones, los tipos de ACV y las poblaciones a estudio. En el Registro de ACV Isquémico Pediátrico Canadiense, que incluyó 402 niños con ACV arterial isquémico y 160 con trombosis de senos venosos, encontraron 27% niños con examen neurológico normal, 61% con examen anormal, 21.6% con recurrencias y 12% fallecidos. Los niños con infartos mayores del 10% presentan peor pronóstico comparado con aquellos con volúmenes de infarto menor del 10%. El pronóstico es peor cuando el ACV se manifiesta con crisis epilépticas (1).

Un estudio de mortalidad en ECV realizado en los Estados Unidos documentó una disminución del 58% de los casos de ECV pediátrico de 1979 a 1998. Los niños negros tienen mayor riesgo de morir con cualquier tipo de ACV que los blancos (27).

La recurrencia del ACV se encuentra entre el 20 y el 40%. Un estudio inglés identificó una recurrencia de ACV o AIT del 37% en 250 niños. En este estudio las patologías más frecuentemente asociadas con AIT's recurrentes fueron: Moya-Moya, vasculitis, homocigotos del gen metilen tetrahidrofolato reductasa, elevación de homocisteína, elevación de anticuerpos anticardiolipina y linfopenia. El riesgo de recurrencia según el Registro Canadiense es del 21.6% después de varios años de seguimiento. Múltiples factores de riesgo y ACV's recurrentes empeoran el pronóstico de estos pacientes, aumentando la mortalidad. Como existe una alta prevalencia de múltiples factores de riesgo en ECV, debe realizarse una extensa investigación incluyendo estudios hematológicos, metabólicos y angiográficos en todo paciente con ACV de causa conocida y desconocida (1, 28).

REFERENCIAS

1. **Lynch JK, Hirtz DG, De Veber G et al.** Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood Stroke. *Pediatrics* 2002; **109**: 1-13.
2. **Mendoza PL, Conway EE.** Cerebrovascular events in pediatric patients. *Pediatric Annals* 1998; **27**: 665.
3. **Lanthier S, Carmant L, David, M, Labrisseau A, De Veber G.** Stroke in children: The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000; **54**: 371-382.
4. **Pérez GE, Celis JI, Muñoz M et al.** Ataque cerebrovascular agudo. En: Zurek, R, Ed. Consensos en Neurología. Guías de Práctica Clínica. Bogotá, D.C.: Asociación Colombiana de Neurología. Exilibris Editores S.A. 2001: 57-105.
5. **Lynch JK.** Epidemiology of Perinatal Stroke. *Curr Opin in Pediatrics* 2001; **13**: 500-505.

6. **De Veber G, Andrew M, Adams C, et al.** Cerebral Sinovenous Thrombosis in Children. *The New England Journal of Medicine* 2001; **345**: 417-423.
7. **Giraldo VH, Carrizosa J.** Enfoque diagnóstico de la enfermedad cerebro vascular en niños. *Pediatría* 2002; **37**: 61-73.
8. **Berman PH.** The Hemiplegic Child. Miami Children's Hospital · XIX Annual Child Neurology Postgraduate Course.
9. **Adams RJ.** Lessons from the Stroke Prevention Trial in sickle cell anemia. *Journal of Child Neurology* 2000; **15**: 344-350.
10. **Fullerton H, Johnston SC, Smith WS.** Arterial dissection and stroke in children. *Neurology* 2001; **57**: 1-11.
11. **Kenet G, Sadetzki S, Murad H et al.** Factor V Leiden and Antiphospholipid Antibodies Significant Risk Factors for Ischemic Stroke in Children. *Stroke* 2000; **31**: 1283-1288.
12. **Ishikawa T, Houkin K, Kamiyama H et al.** Effects of Surgical Revascularization on Outcome of Patients with Pediatric Moyamoya Disease. *Stroke* 1997; **28**: 1170-1173.
13. **Yilmaz EY, Pritz MB, Bruno A et al.** Moyamoya: Indiana University medical center experience. *Archives of Neurology* 2001; **58**: 1274-1279.
14. **Paviakis SG.** Stroke: Genetic and Metabolic Issues. American Academy of Neurology 2001.
15. **Yamamoto LG, Yim GK, Bart RD.** Emergency Department Presentations of Cerebrovascular Disease in Children. *American Journal of Emergency Medicine* 1999; **17**: 163-172.
16. **Gupta AA, Leaker M, Andrew M et al.** Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr* 2001; **139**: 682-688.
17. **Gruber A, Nasel C, Lang W et al.** Intra – arterial thrombolysis for the treatment of perioperative childhood cardioembolic stroke. *Neurology* 2000; **58**.
18. **Noser EA, Felberg RA, Alexandrov AV.** *Journal of Child Neurology* 2001; **16**: 286-288.
19. **Thirumalai SS.** Successful treatment for stroke in a child using recombinant tissue plasminogen activator. *J Child Neurol* 2000; **15**: 558.
20. **Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M.** Antithrombotic Therapy in Children. *Chest* 2001; **119** Supplement: 344S-370S.
21. **Murdoch I, Beattie R, Silver D.** Heparin – induced thrombocytopenia in children. *Acta Pediatr* 1993; **82**: 495-497.
22. **Adams RJ.** Stroke prevention and treatment in Sickle Cell Disease. *Archives of Neurology* 2001; **58**: 565-569.
23. **Adams RJ, McKie VC, Hsu L et al.** Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; **339**: 5-11.
24. **Walters MC, Patience M, Leisenring W et al.** Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 1996; **335**: 369-376.
25. **Schmugge M, Frischknecht H, Yonekawa Y et al.** Stroke in hemoglobin (SD) sickle cell disease with Moya-Moya: successful hydroxyurea treatment after cerebrovascular bypass surgery. *Blood* 2001; **97**: 2165-2167.
26. **Strater R, Kurnik K, Heller C et al.** Aspirin versus low –dose low – molecular -weight heparin: Antithrombotic therapy in pediatric ischemic stroke patients: A prospective follow up study. *Stroke* 2001; **32**: 2554-2560.
27. **Fullerton HJ.** Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998. *Neurology* 2002; **59**: 34-39.
28. **Lanthier S, Carmant L, David M et al.** Stroke in children. The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000; **54**: 371-378.