

GUÍA NEUROLÓGICA 8

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

CAPÍTULO 18

GUÍA DIAGNÓSTICA DEL ATAQUE CEREBROVASCULAR EN NIÑOS CORRELACIÓN CON LA EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE LA MISERICORDIA

ANGÉLICA MARÍA USCÁTEGUI DACCARETT

NEUROPEDIATRA. UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA. LIGA CENTRAL CONTRA LA EPILEPSIA. HOSPITAL OCCIDENTE DE KENNEDY. BOGOTÁ, D.C.

ALVARO HERNANDO IZQUIERDO BELLO

NEURÓLOGO INFANTIL. UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA. COORDINADOR POST-GRADO NEUROPEDIATRÍA. UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA. JEFE UNIDAD DE NEUROPEDIATRÍA HOSPITAL UNIVERSITARIO LA MISERICORDIA. BOGOTÁ, D.C.

CORRESPONDENCIA

e-mail: anmaus5@yahoo.com

La prevalencia del ataque cerebrovascular en niños es mucho menor que en los adultos, pero las repercusiones de este sobre el desarrollo posterior y las causas que lo generan son ampliamente diferentes en ambos grupos de edad, lo que amerita un cambio en el enfoque de esta patología.

Algunas series muestran hasta un 30 por ciento de ataques en los cuales no se encuentra una causa clara que lo haya producido. Esto puede deberse a las múltiples etiologías que se presentan en niños, así como a las dificultades técnicas para realizar distintas pruebas confirmatorias; también el hecho de no poder realizar un adecuado seguimiento a los pacientes que permita repetir o realizar pruebas complementarias.

En un intento por evitar este problema, se plantea este protocolo de estudio, buscando un proceso ordenado que permita llegar a un máximo de diagnóstico del factor causal para poder plantear estrategias que eviten recurrencias y mayor lesión en un cerebro en desarrollo. Sin embargo aún la investigación en este campo es escasa y no existe evidencia de adecuado nivel que permita fortalecer esta propuesta. Por esta razón se realiza un paralelo con el estudio sobre factores relacionados con el ataque cerebrovascular en niños, realizado por estos autores en el Hospital de la Misericordia (HOMI) (1), donde se registraron los pacientes con este diagnóstico entre los años 2001 a 2003, para acercarse a las diferencias regionales y genéticas que existen en la presentación de las causas.

EPIDEMIOLOGÍA

El ataque cerebrovascular (ACV) en los niños es de presentación infrecuente, comparado con otras patologías. El estudio de la Clínica Mayo en Rochester, mostró una incidencia en niños de 2.3 casos x 100.000 habitantes/año. En el *Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry* basado en 820 niños se encontró una incidencia de 3.3 x 100.000 habitantes año. En Francia se determinó una incidencia de 7.9 x 100.000 habitantes en población menor de 16 años. Sin embargo la búsqueda exhaustiva de casos y los tipos de ataques incluidos en los estudios pueden aumentar la incidencia hasta en un 42 por ciento (2). La mortalidad atribuible es de 0.6 x 100.000 niños, siendo mayor en hombres que en mujeres. La tasa de mortalidad por ataque cerebrovascular en niños se encuentra en un rango entre 7-28 por ciento (3).

En la serie del HOMI se encontró una prevalencia de 3.3 x 1000 pacientes egresados, con una mortalidad del 21 por ciento y una distribución por generos con predominio masculino (63.1 por ciento correspondiente a 41 niños). La edad promedio fue de 4.7 años, con un rango entre 1 mes y 15 años con una mediana de 2 años, siendo el grupo de mayor riesgo los lactantes.

DEFINICIONES

El ataque cerebrovascular se define como un déficit neurológico de más de 24 horas con un origen vascular (2). Puede ser de tipo isquémico o hemorrágico. Su etiología y clínica, difieren ampliamente cuando se presentan en el período neonatal o en la niñez; aquí sólo se tratarán estos últimos.

CUADRO CLÍNICO

Se puede manifestar inicialmente por: (2,4)

- **Cefalea:** usualmente intensa y localizada, puede ser opresiva o pulsátil y pocas veces se acompaña de síntomas sensoriales. Se relaciona con disección arterial o trombosis de senos venosos.
- **Alteración de conciencia:** generalmente con disminución súbita o progresiva pudiendo llegar incluso al coma. Se asocia con hemorragia intracerebral, infartos de fosa posterior y de un territorio arterial extenso (cerebral media o carótida interna)
- **Hipertensión Endocraneana:** cursa con hipertensión arterial sistémica secundaria, pueden haber signos meníngeos, alteración de la conciencia y ocasionalmente papiledema. Sugiere trombosis de senos venosos o hemorragia intraparenquimatosa con aumento del contenido intracraneano.
- **Déficit:** motor, sensitivo, cognitivo, sensorial que sugieren localización supratentorial. Se puede presentar como hemiparesia, alteración de pares craneanos, alteración de los campos visuales, hemihipoestesias, afasias, agnosias, etc.
- **Crisis epilépticas:** puede presentarse un desorden epiléptico de forma aguda, siendo causante de *status* hasta en el 10 por ciento de los casos (5). Puede presentarse en cualquier tipo de ataque, principalmente si compromete corteza, secundario a hipoxia o a la hipertensión endocraneana. En el estudio realizado en HOMI se encontró como principal motivo de remisión, presentándose en el 60 por ciento de los pacientes (1).
- **Síndrome alterno:** infarto de tallo cerebral
- **Ataxia:** si compromete la fosa posterior.
- **Movimientos anormales:** como corea o balismo, por lesiones originadas en los ganglios basales.

Se debe diferenciar de patologías como (2): tumores, absceso cerebral, infecciones virales o bacterianas del SNC, encefalomielitis aguda diseminada, crisis epilépticas de otra etiología.

Los motivos de consulta en HOMI se ilustran en la tabla 1.

CLASIFICACIÓN

Los ataques cerebrovasculares, según la fisiopatología, se dividen en (5):

Isquémicos: secundario a disminución de la circulación cerebral por obstrucción arterial o venosa. Puede ser focal o global. Cuando es de origen arterial se presenta como:

Ataque isquémico transitorio (AIT): evento con déficit de duración menor a 24 horas. Es reversible y no deja déficit después de su resolución.

Trombótico: por daño propio del vaso o por estados hipercoagulables. Puede comprometer tanto los vasos arteriales como venosos de diverso calibre.

Embólico: originado por un émbolo en sitio distante. Puede ser intravascular o de origen cardíaco.

Hemodinámico: cuando la perfusión cerebral está disminuida por hipotensión sistémica y el flujo colateral es insuficiente.

Tabla 1. Síntomas que motivaron la consulta o la remisión al hospital.

Síntoma	No. pacientes
Crisis epiléptica	39
Alteración conciencia	30
Déficit motor	27
Déficit sensorial	3
Déficit sensitivo	1

Hemorrágicos: vertido hemático en el interior del cerebro (6)

Hemorragia intraparenquimatosa: colección hemática en el interior del parénquima cerebral. Se considera primaria cuando es consecuencia de una afección que daña el vaso y secundaria cuando el daño vascular es originado por malformaciones vasculares, neoformaciones o inflamaciones.

Hemorragia intraventricular: colección de sangre dentro de los ventrículos cerebrales. Es primaria si el sangrado se localiza exclusivamente en el sistema ventricular y secundaria si se origina en el espacio subaracnoideo o siendo intraparenquimatosa se extiende a los ventrículos.

Hemorragia subaracnoidea: la sangre se extravasa al espacio subaracnoideo. Se considera primaria si se produjo el sangrado directamente allí y secundaria si se produjo inicialmente en otra parte.

También pueden clasificarse según el curso clínico en: (6)

Ictus progresivo o en evolución: deterioro progresivo, por aumento en la intensidad de los síntomas o por adición de nuevos síntomas, sugiere aumento del tamaño de la lesión.

Ictus con tendencia a la mejoría: tiende a remitir, de tal manera que a las tres semanas la recuperación es superior al 80 por ciento del déficit inicial.

Ictus estable: se mantiene igual al inicial en un periodo de 24 horas para ictus carotídeos y 72 horas para los vertebrobasilares.

ETIOLOGÍA

Hoy en día antes de hablar de causas de los ataques cerebrovasculares, se habla de factores de riesgo, dado que la presencia de estos aumenta la posibilidad de sufrirlos, pero no todos los que lo padecen sufren *ictus* (2). Algunos incluso pueden continuar siendo factores de riesgo en la edad adulta.

En cuanto a los ataques isquémicos, hasta en el 75 por ciento se puede determinar uno o varios factores de riesgo y hasta el 23 por ciento de los casos presentaron dos o más factores asociados (2).

En los niños los factores de riesgo tradicionales como hipertensión, diabetes o hiperlipidemia, no revisten tanta importancia, siendo en ellos más importantes los congénitos o adquiridos (2). En la tabla 2 se encuentra la mayor parte de factores relacionados con ataques cerebrovasculares en niños (4, 6-43). En la tabla 3 se listan los factores de riesgo encontrados en los pacientes del estudio HOMI (1).

Tabla 2. Factores de riesgo para evento cerebrovascular en niños.

Enfermedad cardíaca congénita	Comunicación interauricular o interventricular, Estenosis mitral, Estenosis aórtica, Rbdomioma cardíaco, Coartación de aorta Prolapso de válvula mitral, Ductus arterioso persistente
Enfermedad cardíaca adquirida	Endocarditis bacteriana, Cardiomiopatía, Prótesis valvular, fiebre reumática, Arritmias, Mixoma auricular, Miocarditis, Endocarditis de Libman Sachs, Infarto agudo del miocardio
Enfermedad vascular sistémica	Arterioesclerosis, Diabetes, Hipernatremia, Progeria, Hipertensión arterial
Vasculitis	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, Dermatomiostitis, Abuso de drogas (cocaína, anfetaminas), Angeítis granulomatosa, Síndrome de Kawasaki, Meningitis, Enfermedad mixta de tejido conectivo, Poliarteritis nodosa, Artritis reumatoidea, Lupus Eritematoso Sistémico, Arteritis de Takayasu, Varicela, Clamidia, Virus del herpes simple, Citomegalovirus
Vasculopatía	Síndrome de Moya-Moya, Disección arterial espontánea Ehlers Danlos tipo IV, Neurofibromatosis, Displasia Fibromuscular
Metabólicos	Homocistinuria, MELAS, Acidemia metil malónica y propiónica Enfermedad de Fabry
Trastornos vasoespásticos	Hemiplejía alternante, Migraña, Vasoespasmo por hemorragia subaracnoidea, Vasoespasmo cerebral y retiniano primario
Trastornos hematológicos	Anemia, Acs anticardiolipinas, Acs antifosfolípidos, Déficit de antitrombina III, Déficit de plasminógeno, Coagulación intravascular diseminada, Hemofilia, Déficit de factores de coagulación, Hemoglobinopatías, Síndrome Hemolítico Urémico, Púrpura trombocitopénica inmune. Leucemia, Síndrome nefrótico, Hemoglobinuria paroxística nocturna, Policitemia, Déficit de proteína C, Déficit de proteína S, Alteración del factor V, Sepsis, Trombocitosis, Púrpura trombocitopénica trombótica, disfibrogenemia, mutación del gen de protrombina, síndrome de plaquetas pegajosas
Anomalías cerebrovasculares congénitas	Malformación arteriovenosa, Malformación cavernosa. Telangiectasia hemorrágica hereditaria, Aneurisma intracraneal. Síndrome de Sturge Weber
Traumatismos	De arteria cervical, Abuso, Disección, Embolismo, Trauma intraoral, Fístula carotídea cavernosa postraumática
Iatrogénico	Anticoagulación, Arteriografía, Cirugía cardíaca, Quimioterapia Radioterapia, Cateterismo arterial o venoso. Fármacos (valproico, metilfenidato, l-asparaginasa)

Sin embargo estos factores relacionados también pueden variar entre grupos étnicos, posiblemente por factores genéticos, lo que explica las diferencias de estos factores en las series revisadas en Norteamérica, en Europa o en Colombia (1, 44, 45).

De establecerse el o los factores causales puede depender el pronóstico de los pacientes, buscando estrategias que eviten las recurrencias (44, 46-52). Aunque en varias de las series

Tabla 3. Causas de ECV según el resultado de los estudios realizados HOMI 2005.

Causa de lesión vascular	No. pacientes (%)	Tipos de lesión
Cardiopatía	1 (1.5)	Cardiopatía congénita compleja
Alteración metabólica	1 (1.5)	Enf. De Fabry
Hipoperfusión	2 (3.1)	Status epiléptico, Paro cardiorrespiratorio
Inmunológicas	3 (4.6)	LES
HTA	5 (7.7)	Multifactorial, Neuropatía
Neoplasia	6 (9.2)	Leucemia, Linfoma Hodgkin. Linfoma linfoblástico
Coagulopatía	6 (9.2)	Enf. Von Willebrand, Def. Factor VII S. Wiscott Aldrich, Hemofilia A Púrpura trombocitopénica, CID
Malformación vascular	7 (10.8)	Angioma cavernoso, Fístula dural Malformación de v. Galeno Sturge Weber, MAV Compleja S. Moya Moya
Estado hipercoagulable	8 (12.3)	CID, S. Hemolítico urémico S. Plaqueta pegajosa Mutación factor V Leyden
Infecciosa	13 (20)	Encefalitis viral, Meningitis bacteriana Meningitis TBC, Endocarditis por catéter
No determinada	13 (20)	

revisada el porcentaje de episodios de causa desconocida es hasta del 50 por ciento, en la serie del HOMI se encontró una proporción de ataques sin causa establecida del 20 por ciento (1), lo que hace pensar que el estudio riguroso puede mejorar la capacidad diagnóstica.

DIAGNÓSTICO

La orientación diagnóstica inicia con una historia clínica completa, donde se evalúe la historia familiar de fenómenos trombóticos o hemorrágicos en personas jóvenes, así como de anomalías congénitas. Determinar posibles factores de riesgo (infección, cardiopatías, trauma, etc). También aclarar si es el primer episodio o una recurrencia. Hacer un acercamiento a la capacidad cognitiva del niño. El examen físico además de orientar hacia el diagnóstico topográfico, debe incluir evaluación de lesiones cutáneas rasgos marfanoides (53)

Una vez existe la sospecha de ataque cerebrovascular se debe confirmar su presencia y determinar la causa para establecer riesgo de recurrencias y posible manejo.

NEUROIMÁGENES

Dadas las dificultades que se presentan en la consulta oportuna y en lograr hallazgos consistentes en neuroimágenes (1), el *International Pediatric Stroke Study I*(47) planteó que las neuroimágenes tipo resonancia magnética cerebral y angiografía pueden ser positivas dentro de los siguientes tres meses a la presentación clínica del déficit neurológico. En casos como las

vasculopatías tipo síndrome de Moya Moya, las imágenes deben repetirse a los tres, seis y 12 meses para vigilar la evolución de las lesiones y aparición de nuevas alteraciones.

- **Doppler convencional:** útil en el período neonatal para evaluar hemorragia intraventricular por vía transfontanelar.
- **Doppler transcraneal:** mide el flujo sanguíneo de las principales arterias del polígono de Willis. Con la velocidad media y la resistencia se determinan obstrucciones. Se puede monitorizar vasoespasma secundario a hemorragia, embolías por cirugía cardiovascular, detección de disecciones arteriales, trombosis de senos duros y vasculopatía por anemia de células falciformes.
- **Tomografía axial computarizada:** método de elección en trauma, hemorragia subaracnoidea, y como método inicial de evaluación del paciente; excluye hemorragia y detecta el edema como hallazgo incipiente de isquemias agudas. La sangre se encuentra hiperdensa y las isquemias como lesiones hipodensas que realzan periféricamente con el contraste.
- **Resonancia magnética:** los infartos se identifican como lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 en áreas de distribución vascular. Se detectan claramente entre ocho a 12 horas después de ocurrido el ictus.
- **Angioresonancia magnética:** la tendencia es a que esta técnica sustituya a la angiografía convencional. Las técnicas empleadas son el tiempo de vuelo bidimensional y el tridimensional. El D2 es esencial en el flujo sanguíneo lento que puede sin contraste, determinar una estenosis grave. El uso de contraste es útil para estudiar la morfología arterial, principalmente la carótida extracraneal. Existe otra técnica con contraste de fase, la que proporciona la velocidad sanguínea, la dirección del flujo sanguíneo, por lo que es útil para observar el drenaje de las malformaciones arteriovenosas. Es difícil por esta técnica determinar las vasculitis.
- **Resonancia magnética por espectroscopía:** utiliza la información cualitativa y cuantitativa del entorno químico del núcleo de hidrógeno. Esto genera una curva en la que cada pico representa un metabolito particular. En infartos son de importancia:
 - N-acetil aspartato (NAA) marcador neuronal específico y de integridad neuronal. Se encuentra disminuido en la isquemia
 - Creatina y fosfocreatina: intermediarios del metabolismo energético celular
 - Componentes de colina: incluyen colina, fosfocolina y glicerolfosfocolina.
 - Lactato: indica glicólisis y fosforilación oxidativa. Indica también metabolismo anaeróbico, se detecta desde ocho horas después de ataques hipóxico isquémicos en el recién nacido y están aumentados en el síndrome de MELAS.
- **Angiografía cerebral:** se requiere cateterismo vascular, idealmente selectivo, para evaluar el estado de arterias carótidas y vertebrales. Ideal para evaluar el polígono de Willis, y malformaciones arteriovenosas, así como las vasculitis de causas diversas. También se usa como tratamiento con embolectomías y trombolisis, en caso de diagnóstico temprano. Para evitar el intervencionismo, se ha sugerido que el ideal está en realizar angiografía por sustracción digital, con igual o incluso superior capacidad diagnóstica (53).

LABORATORIO

Evaluación de alteraciones de la coagulación:

- TP y TPT: evalúan la cascada de la coagulación
- Dímero D: producto de la degradación del fibrinógeno, detecta la presencia de fenómenos trombóticos. En adultos se plantea que su medición en etapas tempranas puede predecir la progresión de un evento cerebrovascular trombótico y así establecer tempranamente un tratamiento antitrombótico (54).
- Prueba de ciclaje: detecta drepanocitos por anoxia de glóbulos rojos.
- Cromatografía de hemoglobina: Para determinar diferentes hemoglobinopatías.
- Proteína C y S y resistencia a la proteína C activada
- Cuantificación de antitrombina III
- Tiempo de Veneno de Russell diluido: tiempo de coagulación prolongado que se neutraliza con fosfolípidos tomados del paciente, cuando se considera positivo; es una prueba diagnóstica para anticuerpos antifosfolípidos
- Anticuerpos anticardiolipina por técnica de ELISA (IgG, IgM, IgA).
- Cuantificación de factores de coagulación.
- Cuantificación de fibrinógeno: se consideran pruebas positivas si los valores exceden el 20 por ciento de lo normal, son anormales en más de una ocasión y se comprueba con pruebas complementarias.
- Pruebas de adhesividad plaquetaria: con ADP y epinefrina. Existen tres tipos de anomalías:
 - Tipo I: Agregabilidad con epinefrina y con ADP
 - Tipo II: Agregabilidad con epinefrina
 - Tipo III: Agregabilidad con ADP

Se considera caso sugestivo si hay hiperagregabilidad con una sola dilución de un reactivo asociado a la historia de trombosis. Se considera caso confirmado si es un caso sospechoso con iguales resultados al repetir las pruebas o cuando presenta hiperagregabilidad con un reactivo en más de dos diluciones o a los dos reactivos en una dilución. Para el diagnóstico diferencial es importante saber que las pruebas de colágeno, ristocetina, ácido araquidónico y trombina son normales (34).

Muchas de estas pruebas deben repetirse, dado que también actúan como reactantes de fase aguda y pueden inicialmente, dar resultados falsamente positivos.

Dentro de las pruebas de laboratorio también debe contemplarse la evaluación de la función renal y hepática y las pruebas para confirmación infecciosa, incluyendo IgG e IgM para virus, ELISA para VIH y los estudios necesarios en LCR.

ESTUDIO METABÓLICO

El barrido inicial se realiza con los siguientes análisis:

Gases Arteriales, amonio, glicemia, transaminasas y parcial de orina. Según la sospecha clínica se solicitan estudios más específicos como:

Cromatografía de aminoácidos en plasma y orina buscando aumento de aminoácidos como cisteína, homocisteína (hiperhomocistinemia) (15), valina o isoleucina (acidemia propiónica) y ácidos orgánicos en orina (18)

Cultivo de vellosidades coriónicas: para diagnóstico prenatal en caso de historia familiar de aminoaciduria.

Determinación de actividad específica de enzimas como galactosidasa A (17).

Determinación de ácido láctico en plasma, relación lactato/piruvato en plasma y ácido láctico en LCR, así como realización de biopsia muscular para estudio de enfermedades mitocondriales (20).

OTROS ESTUDIOS

Dentro de este ítem se contempla la realización de ecocardiograma para descartar enfermedad cardíaca congénita o adquirida, que es la primera causa de ACV en niños en las series norteamericanas. Se plantea que en niños no hay evidencia acerca de una mayor eficiencia diagnóstica del ecocardiograma transesofágico comparada con el transtorácico, por lo que siempre deberá realizarse el último antes de considerar el primero (53).

Por lo anterior se plantea una propuesta de estudio expuesta en el flujograma, buscando realizar un estudio coherente de cada caso.

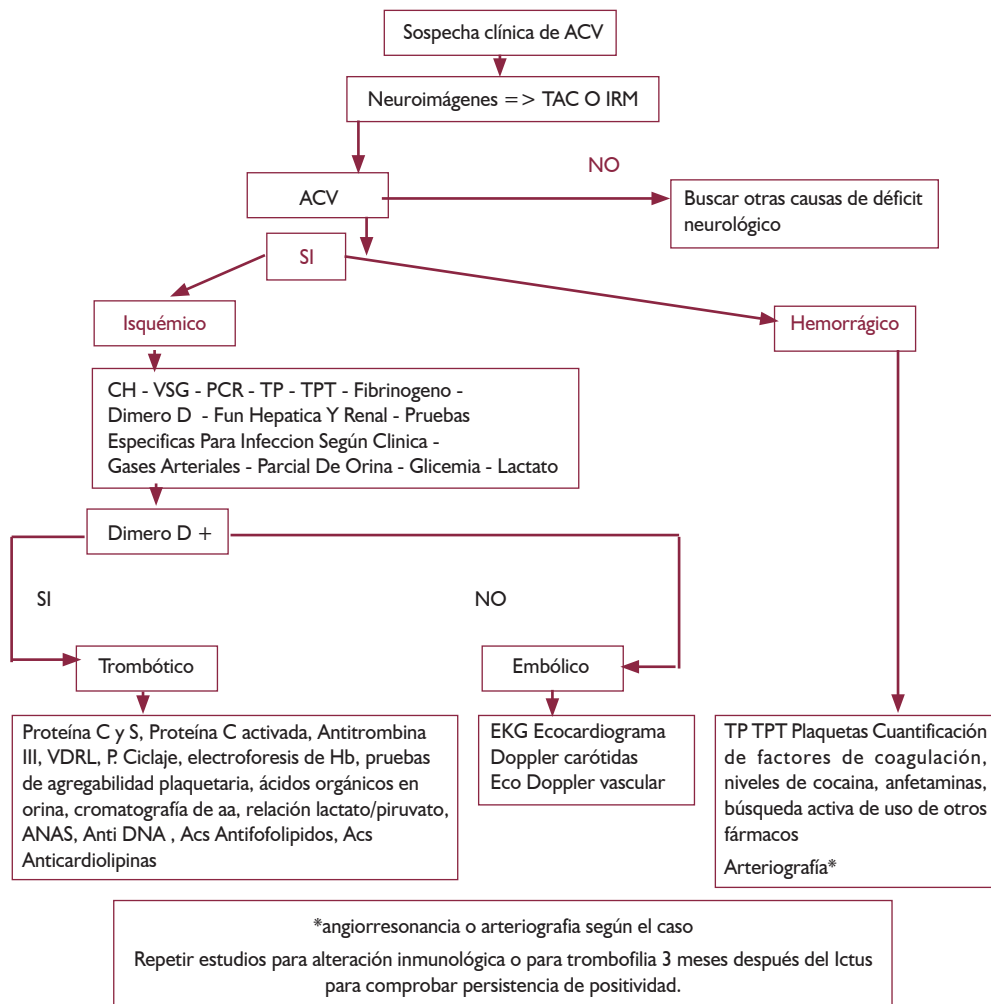


Figura 1. Flujograma para el diagnóstico de ACV en niños.

REFERENCIAS

- [1] **Uscátegui A, Izquierdo A.** Factores Relacionados con la Presencia de Evento Cerebrovascular en el Servicio de Neuropediatría del Hospital Universitario de La Misericordia. Proyecto para Optar por el Título de Especialista en Neuropediatría, Universidad Nacional de Colombia. 2005.
- [2] **Arroyo HA, Tamer I.** Enfermedad cerebrovascular en la infancia y la adolescencia accidente isquémico cerebral. *Rev Neurol* 2002; 34(2): 133-144.
- [3] **Kylan J, Hirtz D, Deveber G, Nelson K.** Report of the national institute of neurological disorders and stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002; 109 (1).
- [4] **Pellock JM.** Management of acute seizures episodes. *Epilepsia* 1998; 39 Suppl 1: S28-S35.
- [5] **Diez-Tejedor E, Del Brutto O, Alvarez-Sabin J, Muñoz M, Abiusi G.** Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. Sociedad iberoamericana de enfermedades cerebrovasculares. *Rev Neurol* 2001; 33 (5): 455-464.
- [6] **Roach ES, Riela AR.** Pediatric Cerebrovascular Disorders. New York. Futura Publishing Company, Inc. 1988.
- [7] **Matilla KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, Asikainen S.** Role of infection as a risk for atherosclerosis, myocardial infarction and stroke. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26: 719-34.
- [8] **Askalan R, et al.** Chickenpox and stroke in childhood. *Stroke* 2001; 32:1257
- [9] **Wimmer M, Sandmann-Strupp R, Saikku P, Haberl R.** Association of clamydial infection with cerebrovascular disease. *Stroke* 1996; 27: 2207-2210.
- [10] **Tarnaka B, Gromadzka G, Czronowska A.** Increased circulation immune complex in acute stroke. *Stroke* 2002; 33:936.
- [11] **Lopez-Laso E, Mateos ME, Perez-Martinez DA, et al.** Malformaciones vasculares del sistema nervioso central en niños. *Rev Neurol* 1999; 28:751-6.
- [12] **Brugger T, Rau K.** Intracranial aneurisms and vascular malformations. In: Lee, H; Rau, K; Zimmerman, R. Editors: Cranial MR and CT 4th Edition. International Edition; McGraw - Hill, 1999: 517-598.
- [13] **Cerebrovascular Disorders.** In: Menkes JH, Sarnat HB. *Child Neurology* 6th Edition. Philadelphia. Lippincott Williams And Wilkins; 2000.
- [14] **Saposnik G, Terzaghi MA.** Aspectos genéticos de la enfermedad cerebrovascular. *Rev Neurol* 1999; 28(11):1098-1104.
- [15] **Hademenos GJ, Alberts MJ, Awad I, Mayberg M, et al.** Advances in the genetics of cerebrovascular diseases and stroke. *Neurology* 2001; 56 (8).
- [16] **Mandava P, Kent T.** Metabolic disease and stroke: homocystinuria - homocystinemia. *E-Medicine Journal*, August 2002.
- [17] **Chambers JC, Mcgregor A, Jean - Marie J, Obeid O, Kooner J.** Demonstration of rapid onset of vascular endothelial dysfunction after hiperhomocysteinemia. *Circulation* 1999; 99: 1156-1160.
- [18] **Mandava, P; Kent, T.** Metabolic disease and stroke: Fabry disease. *E- Medicine Journal*. January 2002
- [19] **Mandava P, Kent T.** Metabolic disease and stroke: propionic acidemia. *E- Medicine Journal*. August 2002.
- [20] **Coelho - Miranda L, Playan A, Artuch R, Vilaseca MA, et al.** Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares (MELAS) en la edad pediátrica con la mutación a3243g en el gen del RNAt leu (uur) del ADN mitocondrial. *Rev Neurol* 2000; 31: 804-811.
- [21] **Mandava P, Kent T.** Metabolic disease and stroke: MELAS. *E-medicine journal*. January 2002.
- [22] **Abellan MT, Pascual B, Marti-Vilalta JL.** alteraciones hematológicas y enfermedad vascular cerebral. *Rev Neurol* 1995; 23 (123): 993-1007.
- [23] **Hankey G, Eikelboom J, Lofthouse E, Baker R.** Inherited trombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke* 2001. 32: 1793.
- [24] **Cardo E, Pineda M, Vilaseca M, Artuch R, Campistol J.** Factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular en la infancia. *Rev Neurol* 2000. 30:21-27.
- [25] **Miller S, Macklin E, Pegelow C, Kinney T, Sleeper L, Bello J, et al.** Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the cooperative study of sickle cell disease. *Journal Of Pediatrics* 2001; 139 (3).
- [26] **Seguel G.** Other Membrane Defects. In: Behrman, R.E; Kliegman, R; Nelson, W.E; Editors. *Textbook Of*

- Pediatrics 15th Edition. Philadelphia; W.B. Saunders Company, 1996.
- [27] **Arboix A.** Enfermedad cerebrovascular en el paciente con cáncer. *Rev Neurol* 2000; 31:1250-1252.
- [28] **Rust R.** Thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uremic syndrome. *E-Medicine Journal*, 2001; 12:2.
- [29] **Esnaola-Rojas MM.** Diagnóstico y tratamiento de las coagulopatías. *Rev Neurol* 1999; 29:1290-1300.
- [30] **Vaishnav A, Souvik S.** Blood dyscrasias and stroke. *E-Medicine Journal* 2001; 2:1.
- [31] **Levine JS, Branch DW, Rauch J.** The antiphospholipid syndrome. *NEJM*, 2002; 10(346): 752-763.
- [32] **Verro P, Levine S, Tietjen G.** Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1998; 29:2245-2253.
- [33] **Tanne D, Triplett D.** Antiphospholipid protein antibodies and ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29:1775-1780.
- [34] **Madan M, Berkowitz S.** Understanding thrombocytopenia and antigenicity with glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *American Heart Journal* 1999; 138:4.
- [35] **Beltrán DE, Linares BA, Castaño BS.** El síndrome de la plaqueta pegajosa: primer reporte de casos en niños en Colombia y revisión de la literatura. *Pediatría* 2002;
- [36] **Gruppo R, Degraun A, Fogelson H, Glauser T, Balasa V, Gartside P.** Clinical and laboratory observations: protein c deficiency related to valproic acid therapy: a possible association with childhood stroke. *Journal Of Pediatrics* 2000; 137:5.
- [37] **Sucholeiki R, Chawla J.** Moya moya disease in children. *E-Medicine Journal*, 2001.
- [38] **Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G, Feliú-Torres A, Tenenbaum S.** Prothrombotic disorders in children with moyamoya syndrome. *Stroke* 2001. 31:1786.
- [39] **Carvalho K, Garg B.** Arterial strokes in childrens. *Neurologic Clinics* 2002; 20:4.
- [40] **Hilton D, Footitt D.** Neuropathological findings in Sneddon's syndrome. *Neurology* 2003; 60:7.
- [41] **Di Fazio M.** Intracranial fibromuscular dysplasia in six year old child: a rare cause of childhood stroke. *J Child Neurol* 2000; 15:559-562.
- [42] **Babikian V, Caplan L.** Brain embolism is a dynamic process with variable characteristics. *Neurology* 2000; 54:4.
- [43] **Becker R, Eisenberg P, Turpie A.** Pathobiologic features and prevention of thrombotic complications associated with prosthetic heart valves: fundamental principles and the contribution of platelets and thrombin. *American Heart Journal* 2001; 141:6.
- [44] **De Vebe G, Roach ES, Rieta AR, Wiznitzer M.** Stroke in Children: Recognition, treatment, and future directions. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7: 309-317.
- [45] **Fullerton H, Elkins J, Claiborne S.** Pediatric Stroke Belt: geographic variation in Stroke mortality in US Children. *Stroke* 2004; 35:1570-1573.
- [46] **Sébire G, Fullerton H, Riou E, de Veber G.** Toward the Definition of Cerebral Arteriopathies of Childhood. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16:617-624.
- [47] **Kirkham FJ, Prengler M, Hewes DK, Ganesan V.** Risk Factors for Arterial Ischemic Stroke in children. *J Child Neurol*, 2000; 15: 299-307 Sébire, G; Fullerton, H; Riou, E; de Veber, G. Toward the Definition of Cerebral Arteriopathies of Childhood. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16:617-624.
- [48] **Kirkham FJ, Prengler M, Hewes DK, Ganesan V.** Risk Factors for Arterial Ischemic Stroke in children. *J Child Neurol* 2000; 15: 299-307.
- [49] **Lanthier S, Carmant L, David M, Larbrisseau A, de Veber G.** Stroke in Children: The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000; 54 (2).
- [50] **Benito-León J, Guerrero AL, Simón R, Mateos, F.** Ictus Isquémico en la Edad pediátrica. *Rev Neurol*, 1998; 27:631-635.
- [51] **Chabrier S, Husson B, Lasjaunias P, Landrieu P, Tardieu M.** Stroke in childhood: outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients. *J Child Neurol* 2000; 15: 200-206.
- [52] **De Veber G, Mac Gregor D, Curtis R, Mayank S.** Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000; 15: 316-319.
- [53] **Jordan L.** Stroke in Childhood. *The Neurologist* 2006; 12 (2): 94-102.
- [54] **Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe G, Stott D.** D-Dimer Predicts Early Clinical Progression in Ischemic Stroke. *Stroke* 2006. 37: 1113 - 115.