

Propuesta de protocolo de estudio de las enfermedades cerebrovasculares de la infancia

E. Cardo Jalón^a, M. Pineda Marfà^a, R. Artuch Iriberrí^b, M.A. Vilaseca Buscà^b y J. Campistol Plana^a

^aServei de Neuropediatria. Unitat Integrada. Hospital Sant Joan de Déu-Clínica. ^bServei de Bioquímica. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Barcelona.

(An Esp Pediatr 2000; 52: 435-442)

Objetivo

La etiología de la enfermedad cerebrovascular en la población pediátrica permanece sin aclarar hasta en un 40% de los casos. Recientes avances en el conocimiento de la etiopatogenia pueden mejorar este porcentaje. Pretendemos diseñar un protocolo de estudio estructurado con el objetivo de identificar los factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular potencialmente modificables.

Pacientes y métodos

En nuestra base de datos constaban 141 pacientes con enfermedad cerebrovascular (desde enero de 1984 hasta diciembre de 1995); se invitó a los pacientes con enfermedad cerebrovascular idiopática a completar el protocolo de investigación. También se incluyeron los nuevos casos que aparecieron desde enero de 1996 hasta julio de 1999.

Resultados

Se estudiaron en total 68 casos. Se realizó un diagnóstico en el 38% de los pacientes, y en el 76% de los casos se identificó algún factor de riesgo. El factor de riesgo vascular no estructural más frecuente fue la hiperhomocisteinemia (36 frente al 5% de los controles), entre ellos un lactante con infarto hemorrágico fatal que se diagnosticó de homocistinuria clásica. Un 31% de los pacientes tenían factores pretrombóticos (déficit de proteína S, C, antitrombina III, factor V de Leiden, etc.). El 17,6% padecía un proceso febril inespecífico en el momento del infarto y el 11,7% refería historia de traumatismo craneal menor previo al infarto.

Conclusiones

La aplicación de un protocolo para el estudio de la enfermedad cerebrovascular mejoró el porcentaje de casos diagnosticados, así como la identificación de factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular potencialmente

modificables. El protocolo de investigación es tan importante como las estrategias de actuación en la fase aguda o la prevención de recurrencia, actualmente en estudio para la población adulta.

Palabras clave:

Enfermedad cerebrovascular. Protocolo. Factores de riesgo. Hiperhomocisteinemia. Niños.

PROPOSED PROTOCOL FOR THE STUDY OF CEREBROVASCULAR DISEASE IN CHILDHOOD

Objectives

The etiology of cerebrovascular disease in the paediatric population, remains unknown in up to 40% of the cases ("idiopathic"), but recent advances could improve this percentage. We devised a comprehensive study protocol for such investigation aimed at the identification of potentially modifiable risk factors for paediatric stroke.

Patients and methods

From the 141 patients initially registered in our data base for stroke population (from January 1984 until December 1995), we invited all the patients with idiopathic cerebrovascular disease to complete the study protocol. New cases appeared from January 1996 until July 1999 were also included.

Results

A total of 68 cases were identified. We found an etiology in 38% and in 76% of the cases we found at least one risk factor for stroke. Mild hyperhomocysteinemia was the most frequent risk factor identified (36% of patients versus 5% of controls), one of them an infant with fatal haemorrhagic infarct with classic homocystinuria. 31% of the patients had thrombotic risk factors (protein S, protein C, antithrombin III deficiency, factor V Leiden, etc).

Correspondencia: Dr. J. Campistol. Servei de Neurologia. Hospital Sant Joan de Déu. Passeig Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues. Barcelona.

Recibido en octubre de 1999.

Aceptado para su publicación en abril de 2000.

17.6% had unspecific febrile illness at the time of the cerebral infarction and 11.6% had minor head injuries before the stroke.

Conclusions

The use of the protocol improves the identification of potentially modifiable risk factors for stroke in childhood and may serve as a practical guideline for clinicians. The stroke protocol is as important as management strategies for acute stroke or for recurrence prevention, currently under consideration in the adult population.

Key words:

Cerebrovascular disease. Stroke. Protocol. Risk factors. Hyperhomocysteinemia. Children.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular (ECV) en pediatría todavía se percibe como un problema misterioso y poco frecuente aunque los avances en las técnicas de neuroimagen en los últimos años han mejorado considerablemente nuestra capacidad para diagnosticar la ECV en la infancia¹. En los distintos estudios epidemiológicos la incidencia ha aumentado de 2,10-2,52/100000²⁻⁴ a un 13,02/10000 en los trabajos más recientes⁵. Esto representa un grupo importante de niños que necesitan un tratamiento y asesoramiento adecuados sobre riesgos de recurrencia y sobre la prevención de factores adicionales de riesgo como, por ejemplo, el tabaco en la adolescencia o en la edad adulta, la ingesta de anticonceptivos o la importancia de una dieta adecuada.

En la población adulta existen protocolos consensuados para la investigación y manejo de la ECV, con pautas claras sobre indicaciones, contraindicaciones y limitaciones de los diferentes métodos diagnósticos invasivos y no invasivos. Los factores de riesgo de la ECV están bien definidos y el control adecuado de la presión arterial, la disminución del tabaquismo y una mejor dieta han sido factores de mayor importancia para la reducción de esta enfermedad.

La ausencia de factores de riesgo conocidos de enfermedad arteriosclerótica hace que la población pediátrica sea ideal para investigar los riesgos absolutos y relativos de otros factores etiológicos recientemente descritos. La presencia de una conocida predisposición a padecer ECV no explica suficientemente la aparición del ictus en un determinado caso, ya que otros factores, todavía desconocidos o considerados menores, pueden ser importantes. Asimismo debe considerarse el riesgo acumulativo de la presencia de varios factores menores en un mismo individuo.

Después de analizar nuestros resultados, basándonos en nuestra experiencia y en una revisión de la bibliografía actual⁶, proponemos un protocolo de estudio de ECV, modificado para adaptarse a las características de nuestra población pediátrica (anexo 1).

PACIENTES Y MÉTODOS

En nuestro registro de ECV en pediatría se incluían todos los casos que se atendieron en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona con accidente cerebrovascular (ACV) agudo entre enero de 1984 y diciembre de 1995. A todos los pacientes que no tenían un diagnóstico etiológico se les propuso completar el protocolo de estudio de los factores de riesgo no explorados anteriormente. De los 141 casos identificados en el estudio retrospectivo⁷ se completaron 52 pacientes y 15 nuevos pacientes se estudiaron desde enero de 1995 hasta julio de 1999. El infarto cerebral agudo (isquémico o hemorrágico) se definió como un déficit neurológico focal de más de 24 h de duración con evidencia de infarto cerebral en tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). Se incluyeron también los pacientes que se presentaron con déficit neurológico focal que se resolvió dentro de las 24 horas siguientes definido como episodios isquémicos transitorios (TIA) en asociación a una enfermedad cerebrovascular objetivable en neuroimagen. Dada la fragilidad vascular de los niños, en particular de neonatos y lactantes, muchos infartos que son isquémicos secundariamente se convierten en hemorrágicos. Por ello, en este estudio hemos incluido las dos categorías para profundizar en la etiología de forma global, ya que a veces en la clínica del paciente pediátrico es difícil diferenciarlos. El estudio fue autorizado por el Comité Ético y de Investigación del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

Este protocolo fue diseñado principalmente para la identificación de los factores de riesgo vasculares, no estructurales, potencialmente modificables (definidos como anomalías que están fuera de la circulación cerebral pero que son considerados los responsables de aumentar el riesgo de infarto cerebral) y secundariamente para la identificación de factores de riesgo vasculares (definidos como anomalías en el territorio vascular de la carótida o de la circulación vertebrobasilar en una distribución que correspondiera a la localización final del área afectada). La angiografía con contraste o la angiorresonancia no forma parte de las exploraciones complementarias de primera línea de este protocolo y se realizó a criterio del clínico.

RESULTADOS

Se estudiaron 68 pacientes con ECV sin etiología conocida, de los cuales 38 (55,8%) eran niños y 30 (44,1%) niñas con edades comprendidas entre el período neonatal y los 18 años. La distribución por grupos de edad fue la siguiente: 34 pacientes (50%) eran menores de 4 años; 14 (20,5%) entre 5-9 años; 12 (17,6%) entre 10-14 años, y 8 pacientes (11,7%) entre 15-18 años.

La presentación más frecuente fue hemiplejía aguda en 42 pacientes, todos ellos mayores de un año, seguido de convulsiones, mareos, cefaleas, disminución de la conciencia, vértigo, etc.

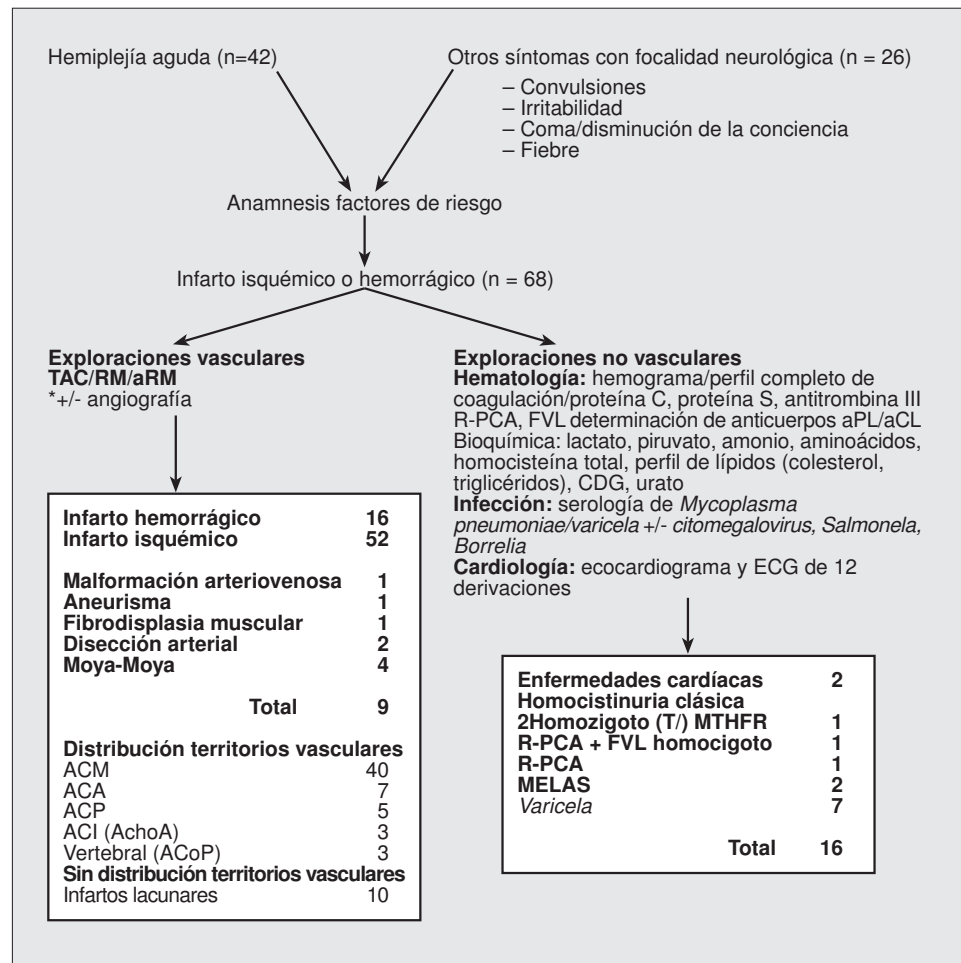


Figura 1.

Cincuenta y dos niños presentaban infarto isquémico (76,4%) y 16, infarto hemorrágico (23,5%). Se identificó una probable etiología de accidente cerebrovascular en 25/68 (38%) de los pacientes (fig. 1).

En la anamnesis destacaban 7 casos con antecedentes de trombosis en algún familiar próximo (uno de ellos era la madre durante el embarazo). En 10 pacientes se documentaron antecedentes de migraña y cefaleas. Referían antecedentes de migraña 6 pacientes y 7 tenían antecedentes de infección por varicela en los 6 meses previos al accidente.

Los síntomas en los 7 días previos al episodio de ECV se resumen en la tabla 1. Entre ellos destacamos 8 pacientes que referían historia de traumatismo craneal leve, que incluía desde traumatismo craneal producido contra un árbol con movimiento de hiperextensión del cuello hasta caídas producidas esquiando que no precisaron atención médica. Otros 9 referían aumento de la tensión nerviosa e hiperventilación 24 h antes del episodio.

En cuanto a los hallazgos analíticos, el 22% (15/68) presentaban anemia microcítica y no se detectó ningún caso de anemia falciforme. Se encontraron factores de riesgo relacionados con alteraciones de la coagulación

en 26/68 (38,2%), entre ellos 2 pacientes con resistencia a la proteína C activada, uno de ellos con la mutación del factor V de Leiden⁸, 5 pacientes con deficiencia de proteína S (dos de ellos asociados a otras patologías: en un caso, con una púrpura fulminante secundaria a un

TABLA 1. Factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular recogidos por anamnesis

Factores de riesgo	Número de casos (%)
Historia familiar de episodios tromboembólicos	7 (10,2)
Trombosis durante el embarazo	1 (1,5)
Abortos recurrentes	2 (3)
Muerte por ECV/IAM (personas con menos de 60 años)	5 (7,3)
Historia familiar de migrañas	10 (14,7)
Previo al episodio	
Infecciones inespecíficas sin fiebre	14 (20,5)
Síndrome febril	7 (10,2)
Diarrea y deshidratación leve	5 (7,3)
Cuadro de migraña	4 (5,8)
Traumatismos cervicocraneales leves	8 (11,7)
Aumento de la tensión nerviosa	9 (13,2)

ECV: enfermedad cerebrovascular; IAM: infarto agudo de miocardio.

TABLA 2. Factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular hallados en los exámenes complementarios de laboratorio

Factores de riesgo	Número de casos (%)
Anemia	15 (22)
Estados de hipercoagulabilidad	
Trombocitosis*	3 (5,1)
Alteración coagulación básica	5 (7,3)
Déficit proteína S	5 (7,3)
Déficit proteína C	8 (11,7)
Antitrombina III**	5 (11,7)
APL (transitoria)	5 (7,3)
R-PCA con o sin mutación FVL	3 (4,4)
Hipercolesterolemia /LDL y TG anormales	0
Lactato/piruvato alterados	2 (2,9)
Valores elevados de homocisteinemia	28 (41)
Hiperhomocisteinemia moderada	25 (36)
Homocistinuria clásica	2 (3)
Homocigoto T/T para 677C → T de MTHFR	1 (1,5)
Infecciones	
Virales inespecíficas	12 (17,6)
Herpes zoster varicela	7 (10,2)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2 (2,9)
<i>Salmonella enteritidis</i>	2 (2,9)
CMV	11 (16,1)
Síndrome de CDG	3 (4,4)

APL: anticuerpos antifosfolípidos; CDG: glucoproteínas deficientes en carbohidratos; FVL: mutación factor V de Leiden; R-PCA: resistencia a la proteína C activada; T/T para MTHFR: homocigoto para la mutación termolábil de la enzima metileno tetrahidrofolato reductasa.

*En la mayoría se asociaba a infecciones agudas.

**Tres de los pacientes constituían los casos de síndromes de CDG.

episodio de infección de varicela zoster, y en otro con una deficiencia de antitrombina III). Las alteraciones de la coagulación (déficit de proteína S y antitrombina III) se habían resuelto en un control posterior después de 3 semanas. En 5 pacientes se detectaron valores anormales de anticuerpos antifosfolípidos, que se normalizaron en 3 casos, según se pudo comprobar en un control posterior (tabla 2). Entre los pacientes que presentaban enfermedades trombofílicas familiares con deficiencia de antitrombina III, se diagnosticaron 3 niños con síndrome de glucoproteínas deficientes en carbohidratos (CDGS) tipo Ia.

Los valores de homocisteína total eran superiores al percentil 95 de la población control en 28 pacientes (41,1%). Entre ellos destacamos dos casos de homocistinuria clásica. Uno de ellos se inició a los 6 meses de

TABLA 3. Recurrencias de enfermedad cerebrovascular

	Número de casos	%
Al menos otro ictus establecido	15/68	22
TIA posteriores	9/68	13
Déficit neurológicos reversibles sin catalogar	4/68	6
Total	28/68	41

TIA: episodios isquémicos transitorios.

edad con infarto hemorrágico fatal⁹; el otro, se trataba de un paciente con retraso mental, que presentaba infarto lacunar en la RM como hallazgo casual. Un tercer paciente, de 14 años, presentó hiperhomocisteinemia moderada asociada a aneurismas cerebrales y era homocigoto (T/T) para la mutación 677C → T asociada a la variante termolábil de metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Dada la importancia de estos hallazgos, estos resultados se analizaron detenidamente y han sido comunicados previamente¹⁰⁻¹².

Entre los pacientes en los que se realizó el estudio cardiológico completo (45/68) se diagnosticaron dos con comunicación interauricular.

Las lesiones cerebrovasculares más frecuentemente identificadas fueron la oclusión o estenosis de grandes vasos intracraneales, que se observaron en 52/68 pacientes. Cuatro pacientes padecían enfermedad de Moya-Moya (uno de ellos con síndrome de Down sin afectación cardíaca), siendo bilateral en 3 casos. En 36 pacientes en los que se apreciaron anomalías cerebrovasculares (oclusión o estenosis), éstas sólo afectaban a un vaso intracraneal (territorio de arteria carótida interna o arteria cerebral media). La afectación de la circulación cerebral posterior se detectó en 7 casos.

La disección arterial se observó sólo en 2 pacientes. Cabe destacar el caso de un paciente en el que se observó, además, un acodamiento de la arteria vertebral con disminución del riego en la arteria vertebral al levantar el brazo y que padeció un traumatismo con hiperextensión de la cabeza que no precisó asistencia médica. A las 24 h presentó cuadro de vértigo, malestar y vómitos, objetivándose un infarto lacunar en la zona bulbar y en el territorio de la arteria comunicante posterior.

Se observaron 5 casos con arteritis inespecífica (definida como afectación irregular multifocal de numerosos vasos intracraneales), que incluían un paciente con vasculitis sistémica y uno en el que se sospechó displasia fibromuscular.

En nuestra serie, el índice de recurrencia fue del 41%, considerando como tal la repetición del déficit neurológico focal de tipo isquémico más de 7 días después del episodio de ECV inicial (tabla 3). En el 82% de los casos que recurrían se asociaban más de dos factores de riesgo (anemia, deshidratación, trauma, infección, etc.).

La tasa de mortalidad fue del 10,2% (7/68) de los casos, siendo mayor en los infartos hemorrágicos (19% [3/16]), que en los isquémicos (7,6% [4/52]). En todos los casos que fallecieron coexistían más de dos factores de riesgo.

DISCUSIÓN

En la bibliografía existe poca información sobre guías prácticas del tratamiento del ACV agudo en pediatría. La etiopatogenia es poco conocida y muy variada y las

pruebas complementarias realizadas anteriormente eran poco esclarecedoras, no encontrándose ninguna causa hasta en un 50% de los pacientes^{13,14}. En la mayoría de los casos, las pruebas complementarias están basadas en la experiencia clínica individual y no existen protocolos estructurados y actualizados para la investigación del niño que sufre una ECV. No se suele llegar a un diagnóstico etiológico concreto y no se instaura ningún tipo de terapia⁷, al contrario de lo que ocurre en los adultos.

Fuera del ámbito de la investigación, tradicionalmente ha existido un considerable rechazo a realizar estudios de neuroimagen a los pacientes pediátricos con posible enfermedad cerebrovascular. La angiografía digital por sustracción fue, hasta hace poco, la única técnica disponible de neuroimagen y, al ser una técnica relativamente invasiva, resultaba poco atractiva cuando los posibles beneficios terapéuticos para el paciente eran inciertos.

En nuestra serie, la incidencia de ECV es mayor en el sexo masculino y la distribución por edades es similar a la encontrada por otros autores españoles^{13,14}.

Al igual que en otras series, encontramos que los factores de riesgo vasculares no estructurales más relevantes identificados fueron las enfermedades trombofílicas familiares^{15,16}, la asociación con infecciones virales inespecíficas y específicas¹⁷, la deshidratación, los antecedentes de traumatismo craneal leve^{18,19} y la asociación con migraña como posible causa o efecto^{20,21}.

Entre los pacientes que presentaban enfermedades trombofílicas familiares con deficiencia de antitrombina III, se diagnosticaron 3 niños con CDGS tipo Ia. Estos síndromes son un grupo de enfermedades multisistémicas hereditarias, descritas por Jaeken en 1980, cuya anomalía bioquímica característica es la hipoglicosilación de las glucoproteínas²². La transmisión es autosómica recesiva y el diagnóstico se basa en un espectro clínico característico: retraso psicomotor y mental agudo, junto con alteraciones de la coagulación que se presentan como trombosis o sangrado, y lipodistrofia. Producen ECV debido a sus interferencias con distintos factores de coagulación, sobre todo con la antitrombina III, la proteína C y la proteína S, de forma transitoria o permanente²³⁻²⁵. En un 30% de los pacientes descritos hasta el momento, estos síndromes se asocian a episodios isquémicos transitorios y ECV²⁶.

La infección más frecuentemente relacionada con la producción de ECV de forma directa o indirecta ha sido la varicela y su posible mecanismo patogénico ha sido ampliamente discutido^{27,28}. Se postula que estas infecciones producen interacciones con los factores de la coagulación y el déficit de proteína C y S de forma transitoria, pudiendo ser éste uno de los mecanismos coadyuvantes por los que se favorece la trombosis²⁹. El hallazgo de la incidencia de anticuerpos anticitomegalovirus en este grupo es difícil de valorar al desconocer la prevalencia de anticuerpos en la población infantil de

nuestro medio³⁰. Sin embargo, hay trabajos recientes que postulan un posible acantonamiento del virus en la pared vascular con un subsecuente aumento del riesgo de aterosclerosis y trombosis³¹, aunque los resultados no son concluyentes³².

La asociación de anticuerpos antifosfolípidos con el ictus pediátrico parece cada vez más vigente, aunque sus elevaciones pueden ser transitorias como encontramos en nuestra serie^{33,34}.

Los factores de riesgo recientemente descritos, como la resistencia a la proteína C activada⁸, con o sin la mutación del factor V de Leiden³⁵, y la hiperhomocisteinemia moderada, tienen unas implicaciones terapéuticas importantes.

Dada la elevada prevalencia de hiperhomocisteinemia moderada encontrada en nuestra serie (36% en pacientes frente a 5% en controles), es recomendable determinar este factor de riesgo en todos los pacientes pediátricos con ECV aguda y determinar en futuros estudios si deberíamos tratarlos con complejo vitamínico B (B₁₂ y ácido fólico) para disminuir las concentraciones plasmáticas de homocisteína, como ya se está realizando en adultos^{36,37}.

Los pacientes con estados de hipercoagulabilidad también serían tributarios de tratamiento, aunque en este caso no es tan inocuo como en el anterior. Estudios prospectivos en adultos^{38,39} sugieren que la aspirina administrada en la fase aguda de la isquemia es beneficiosa en adultos; este tratamiento merece evaluarse en la población pediátrica de forma minuciosa a causa de la especial precaución que debemos tener en referencia al posible riesgo de síndrome de Reye asociado al tratamiento con aspirina en niños.

En nuestro estudio se detecta un 41% de recurrencia. Al igual que tiene implicaciones para el tratamiento de los episodios agudos, la identificación de los factores de riesgo tanto vasculares estructurales como no estructurales, puede prevenir estos episodios recurrentes en otros grupos de pacientes.

En este estudio excluimos a los pacientes en los que se había identificado una causa para el ictus. Sin embargo, creemos que la realización de todas las pruebas complementarias recomendadas en el protocolo de investigación no debe omitirse en niños en los que el diagnóstico parece "evidente". Otras anomalías coadyuvantes, en las cuales hay implicaciones terapéuticas, son frecuentemente identificadas en este grupo y la investigación puede conducir al descubrimiento inesperado de adicionales factores de riesgo que pueden ser modificables. En nuestro estudio los pacientes que presentaron la malformación arteriovenosa y los aneurismas cerebrales presentaron también hiperhomocisteinemia. Resulta cada vez más evidente que la ECV en pediatría se produce por la conjunción de varios factores de riesgo en un determinado momento.

ANEXO 1. Protocolo de estudio de enfermedad cerebrovascular aguda en la infancia

Historia clínica: _____ Iniciales _____		09. ¿Tuvo el paciente alguno de los siguiente síntomas en el momento del episodio?	
Fecha de la exploración _____		Alteración de la conciencia No [] Sí []	
Sexo: Varón [] Mujer []		Detallar _____ Escala de Glasgow _____	
Fecha de nacimiento: Día _____ Mes _____ Año _____		a) Cefalea No [] Sí [] detallar _____	
Fecha ECV: Día _____ Mes _____ Año _____ 2.º Día _____ Mes _____ Año _____		b) Hemiparesia o debilidad No [] Sí [] detallar _____	
3.º Día _____ Mes _____ Año _____		Localización Derecha Izquierda	
Edad del paciente: _____ Año _____ Meses _____		- Cara No [] Sí [] No [] Sí []	
Tiempo desde la ECV: _____ Año _____ Meses _____		- Extremidad superior No [] Sí [] No [] Sí []	
- Extremidad inferior No [] Sí [] No [] Sí []		c) Pérdida de visión No [] Sí [] detallar _____	
A) Historia familiar		d) Alteración del lenguaje No [] Sí [] detallar _____	
01. Antecedentes de enfermedades cerebrovasculares: Sí [] No []		e) Torpeza motriz No [] Sí [] detallar _____	
Parentesco	Edad del episodio	f) Convulsión definitiva	
Padre	Años _____	o probable No [] Sí [] detallar _____	
Madre	Años _____	g) Generalizada No [] Sí []	
Hermano/a	Años _____	h) Focal No [] Sí []	
Abuelo/a	Años _____	i) Parestesias o cambios de sensibilidad No [] Sí [] detallar _____	
Tío/tía	Años _____	Localización Derecha Izquierda	
Otros	Años _____	- Cara No [] Sí [] No [] Sí []	
02. Antecedentes de enfermedades cardiovasculares: Sí [] No []		- Extremidad superior No [] Sí [] No [] Sí []	
Parentesco	Edad del episodio	- Extremidad inferior No [] Sí [] No [] Sí []	
Padre	Años _____	Recurrencia	
Madre	Años _____	Sí [] No []	
Hermano/a	Años _____	Sí [] No []	
Abuelo/a	Años _____	Sí [] No []	
Tío/tía	Años _____	Sí [] No []	
Otros	Años _____	Sí [] No []	
03. Antecedentes de otros procesos tromboembólicos: Sí [] No []		D) Exámenes complementarios	
Parentesco	Edad del episodio	1. RM craneal/angiorresonancia +/- Doppler transcraneal	
Padre	Años _____	2. Hematología	
Madre	Años _____	Hemograma con VSG	
Hermano/a	Años _____	Protis en sangre periférica	
Abuelo/a	Años _____	Perfil de coagulación (PT, APTT, TT, fibrinógeno)	
Tío/tía	Años _____	Estudio biológico de trombosis	
Otros	Años _____	Proteína C y S	
04. Antecedentes de migraña: Sí [] No []		Antitrombina III	
Parentesco	Edad del episodio	R-PCA (resistencia a la proteína C activada) +/- Factor V de Leiden	
Padre	Años _____	Anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina)	
Madre	Años _____	3. Bioquímica	
Hermano/a	Años _____	Ionograma: Na, K, Ca, P	
Abuelo/a	Años _____	Urea, creatinina, osmolaridad plasmática	
Tío/tía	Años _____	Ácido láctico	
Otros	Años _____	Amonio	
05. Otros antecedentes de interés Sí [] No []		Uratos	
Especificar _____		Aminoácidos (homocisteína total) en sangre y en orina	
06. Antecedentes de pérdidas fetales: Sí [] No []		Folato, vitamina B ₆ , vitamina B ₁₂	
B) Antecedentes personales relevantes		Ácidos orgánicos en orina	
07. Patología asociada		Perfil lipídico (colesterol y triglicéridos)	
1. Varicela	No [] Sí []	CDT (transferrina deficiente en carbohidratos)	
2. Otras infecciones	No [] Sí []	4. Microbiología	
3. Retraso DPM	No [] Sí []	Cultivos	
4. Hiperactividad	No [] Sí []	Serología	
5. Epilepsia	No [] Sí []	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
6. Migraña	No [] Sí []	Varicela	
7. TCE	No [] Sí []	CMV	
8. Retraso lenguaje	No [] Sí []	5. Cardíaca	
9. Prob psiquiátricos	No [] Sí []	ECG de 12 derivaciones	
10. TIA	No [] Sí []	Ecocardiograma	
a) Síntomas visuales	No [] Sí []	6. +/- Según la clínica y si no se encuentra ninguna anomalía, considerar:	
b) Síntomas motores	No [] Sí []	Anticuerpos Borrelia, VIH, salmonelosis	
c) Síntomas neurovegetativos	No [] Sí []	Hormonas tiroideas	
11. Otros _____		ANA, anticuerpos anti-DNA, complemento	
C) Historia del episodio cerebrovascular		Angiografía cerebral	
08. ¿Tuvo el paciente 72 h antes de la ECV alguno de los siguiente episodios?		Ecografía transesofageal	
a) Deshidratación	No [] Sí []	Biopsia muscular (mitocondriales; melas, vasculitis sistémicas)	
b) Infección	No [] Sí []	Biopsia de piel (enfermedad de Fabry)	
c) TCE	No [] Sí []		
d) Cefalea	No [] Sí []		
e) Aumento de tensión psíquica	No [] Sí []		
f) Golpe de calor	No [] Sí []		

DPM: desarrollo psicomotor; TCE: traumatismo craneoencefálico.

El uso de protocolos estructurados de investigación mejora la identificación de ambos factores de riesgo, vasculares estructurales y no estructurales. Aunque relativamente simple, el objetivo de este protocolo es, primordialmente, la identificación de factores de riesgo vasculares y, subsecuentemente, la identificación de factores de riesgo potencialmente modificables que predispondrían a ECV recurrentes como los estados pre-trombóticos, la hiperhomocisteinemia, etc. Es obvio que este protocolo no nos va a permitir la identificación de todos los factores de riesgo que se han relacionado con la producción de ECV en pediatría. Sin embargo, pretende ser práctico y se puede realizar en la mayoría de los hospitales de nivel secundario que tengan soporte de un centro de referencia.

El uso de sistemas de diagnóstico protocolarizados mejora la identificación de ambos factores de riesgo vasculares y no vasculares. Muchas de las condiciones que predisponen a la producción de ECV podrían, de otra manera, pasarse por alto clínicamente, siendo esencial un estado de vigilancia y meticulosidad cuando se realiza la historia clínica y la exploración física. Es también necesario que existan criterios de clasificación de las enfermedades cerebrovasculares más homogéneos con el fin de poder unificar criterios y colaborar entre los distintos centros. Es esencial identificar la incidencia real de esta entidad y planear estrategias diagnósticas y terapéuticas también para la población infantil.

BIBLIOGRAFÍA

- Riela AR, Roach ES. Etiology of stroke in children. *J Child Neurol* 1993; 3: 201-220.
- Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence, clinical features and survival. *Neurol* 1978; 28: 763-768.
- Isler W. Stroke in childhood and adolescence. *Eur Neurol* 1984; 23: 421-424.
- Broderick J, Talbot T, Prenger E, Leach A, Brott T. Stroke in children within a major metropolitan area: the surprising importance of intracerebral hemorrhage. *J Child Neurol* 1993; 8: 250-255.
- Giroud M, Lemesle M, Gouyon JB, Nivelon JL, Milan C, Dumas R. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1343-1348.
- Kirkham FJ. Stroke in childhood. *Curr Pediatr* 1994; 208-215.
- Cardo E, Pineda M, Vilaseca MA, Artuch R, Campistol J. Factores de riesgo en la enfermedad cerebrovascular en la infancia. *Rev Neurol* 1999 (en prensa).
- Cardo E, Campistol J, Kirkham F. Papel de la resistencia a la proteína C activada (R-PCA) en el ictus pediátrico. *Rev Neurol* 1997; 25: 1589-1591.
- Cardo E, Campistol J, Caritg J, Ruiz S, Vilaseca MA, Kirkham F et al. Fatal haemorrhagic infarct in a infant with homocystinuria. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 132-135.
- Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, Artuch R. Total homocysteine in pediatric patients. *Clin Chem* 1997; 43: 690-692.
- Vilaseca MA, Moyano D, Artuch R, Ferrer I, Pineda M, Cardo E et al. Selective screening for hyperhomocysteinemia in pediatric patients. *Clin Chem* 1998; 44: 662-664.
- Cardo E, Vilaseca MA, Campistol J, Artuch R, Colomé C, Pineda M. Evaluation of hyperhomocysteinemia in children with stroke. *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3: 113-117.
- Pascual Pascual SI, Pascual Castroviejo I, Vélez A. Accidentes cerebrovasculares isquémicos en pediatría. *An Esp Pediatr* 1988; 28: 279-285.
- Benito-León J, Guerrero AL, Simon R, Mateos F. Accidentes vasculares isquémicos en niños. *Rev Neurol* 1998; 158: 631-635.
- deVeber G, Monagle P, Chan A, MacGregor D, Curtis R, Lee S et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998; 55: 1539-1543.
- Riikonen R, Santavuori P. Hereditary and acquired risk factors for childhood stroke. *Neuropediatrics* 1994; 25: 227-233.
- Grau AJ, Buggle F, Heindl S, Steichen-Wiehn C, Banerjee T, Maiwald M et al. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke* 1995; 26: 373-379.
- Garg BP, Edwards-Brown MK. Vertebral artery compression due to head rotation in thalamic stroke. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 162-164.
- Garg BP, Ottinger CJ, Smith RR, Fishman. Strokes in children due to vertebral artery trauma. *Neurology* 1993; 43: 2555-2558.
- Rothrock J, North J, Madden K, Lyden P, Fleck P, Dittrich H. Migraine and migrainous stroke: risk factors and prognosis. *Neurol* 1993; 43: 2473-2476.
- Dayno JM, Silberstein SD. Migraine-related stroke versus migraine-induced stroke. *Headache* 1997; 37: 463-464.
- Niehues R, Hasilik M, Alton G, Korner C, Shiebe-Sukumar M, Koch HG et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib: phosphomannose isomerase deficiency and manose therapy. *J Clin Invest* 1998; 101: 1414-1420.
- Fiumara A, Barone R, Buttitta P, Musso R, Pavone L, Nigro F et al. Hemostatic studies in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Thromb Haemost* 1996; 76: 502-504.
- Freeze HH. Disorders in protein glycosylation and potential therapy: Tip of an iceberg? *J Pediatr* 1998; 133: 593-600.
- Artigas J, Cardo E, Pineda M, Nosas R, Jaeken J. Phosphomannomutase deficiency and normal pubertal development. *Inher Metab Dis* 1998; 21: 78-79.
- Kristiansson B, Stibler H, Hagberg B, Walstrom J. CDGS-1a recently discovered hereditary metabolic disease. Multiple organ manifestations, incidence 1/80,000, difficult to treat. *Lakartidningen* 1998; 95: 5742-5748.
- Hausler MG, Ramaekers VT, Reul J, Meilicke R, Heimann G. Early and late onset manifestations of cerebral vasculitis related to varicella zoster. *Neuropediatrics* 1998; 29: 202-207.
- Ganesan V, Kirkham FJ. Mechanisms of ischaemic stroke after chickenpox. *Arch Dis Child* 1997; 76: 522-525.
- Nguyen P, Reynaud J, Pouzol P, Munzer M, Richard O, Francois P. Varicella and thrombotic complications associated with transient protein C and protein S deficiencies in children. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 646-649.
- Nieto FJ, Adam E, Sorlie P, Farzadegan H, Melnick JL, Comstock GW et al. Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94: 922-927.
- Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the

- risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1998; 98: 2796-2799.
32. Takanashi J, Sugita K, Miyazato S, Sakao Eiko, Miyamoto H, Niimi H. Antiphospholipid antibody syndrome in childhood strokes. *Pediatr Neurol* 1995; 13: 323-326.
 33. Angelini L, Ravelli A, Caporali R, Rumi V, Nardocci N, Martini A. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994; 94: 500-503.
 34. Hallam PJ, Millar DS, Krawczak M, Kakkar VV, Cooper DN. Population differences in the frequency of the factor V Leiden variant among people with clinically symptomatic protein C deficiency. *J Med Genet* 1995; 32: 543-545.
 35. Graham MI, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattotrom LE, Veland PM. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European concerted action project. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781.
 36. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, Brownlee M, Newcombe RG, Lewis MJ. Oral folate enhances endothelial function in hyperhomocysteinaemic subjects. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 659-663.
 37. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, Van Loon D, Milstien S, Koomans HA et al. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. A randomized placebo-controlled trial. *Circulation* 1999; 100: 335-338.
 38. The NINDS rt-PA stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1989; 333: 1581-1587.
 39. The International Stroke Trial. Preliminary results, Part I. Effects of aspirin and heparin separately and in combination. Sandercock P for the International Stroke Trial Collaborative Group. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6 (Supl 2): 23.