

## ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUEMICO ARTERIAL PEDIATRICO

MARÍA CELESTE BUOMPADRE<sup>1</sup>, GABRIEL GONZÁLEZ RABELINO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología Infantil, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P Garrahan. Buenos Aires, Argentina, <sup>2</sup>Cátedra de Neuropediatría, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Facultad de Medicina, UDELAR, Montevideo, Uruguay

**Dirección postal:** Maria Celeste Buompadre. Combate de los Pozos 1881. Buenos Aires, Argentina. CP 1425

**E-mail:** mariabuompadre@gmail.com

### Resumen

A pesar de los avances en la identificación y reconocimiento de factores de riesgo del accidente cerebrovascular (ACV) isquémico arterial pediátrico hay escasos avances en el tratamiento hiperagudo. Los factores de riesgo más frecuentes son las arteriopatías, cardiopatías y trombofilias.

La confirmación temprana con estudios neurorradiológicos es clave para considerar las terapias de reperfusión, que tienen evidencia limitada en pediatría con buen perfil de seguridad. Existe consenso en la utilización de anticoagulación en patología cardioembólica, enfermedades protrombóticas y antiagregación en arteriopatías.

El desafío futuro será lograr una coordinación entre servicios prehospitales y centros especializados en ACV, para mejor manejo terapéutico en etapa hiperaguda disminuyendo su morbimortalidad.

**Palabras clave:** accidente cerebrovascular arterial, pediatría, factores de riesgo, trombólisis, trombectomía

### Abstract

#### Arterial ischemic stroke in childhood

Despite advances in the identification and recognition of risk factors for pediatric arterial ischemic stroke, little progress has been made in hyperacute treatment. The most frequent risk factors are arteriopathies, cardiopathies, and thrombophilia.

Early confirmation with neuroradiological studies is key to consider reperfusion therapies, which have

limited evidence in pediatrics but a good safety profile. There is consensus on the use of anticoagulation in cardio-embolic and prothrombotic diseases, and antiplatelet therapy in arteriopathies.

The future challenge is to improve coordination between prehospital services and specialized stroke centers to improve therapeutic management in the hyperacute stage and reduce morbidity and mortality.

**Keywords:** stroke, arterial ischemia, pediatrics, risk factors, thrombolysis, thrombectomy

El accidente cerebrovascular (ACV) isquémico arterial pediátrico (post neonatal > 28 días y < 18 años), predomina en varones en la primera infancia, con baja incidencia (1.7-2.4/100 000/año) y alta morbimortalidad<sup>1</sup>. Para influir en el pronóstico de los pacientes es crucial mejorar el diagnóstico y tratamiento precoz. La demora diagnóstica en niños con ACV es aproximadamente de 24 horas, fuera del período ventana para reperfusión<sup>2</sup>. Es una de las emergencias pediátricas más críticas, ya que “el tiempo es cerebro”.

### Clínica

Las manifestaciones clínicas dependen del mecanismo lesional, edad, tamaño, territorio vascular afectado y de enfermedad predisponente.

La presentación generalmente es abrupta con signos neurológicos focales y convulsiones en niños pequeños.

El 70% de los casos compromete el territorio anterior<sup>1,3</sup>. El compromiso silviano ocasiona hemiparesia, afasia, hemianestesia y hemianopsia. La afectación de ramas perforantes de la silviana puede provocar trastornos del movimiento. La oclusión de arteria cerebral anterior (ACA) es mejor tolerada provocando una hemiparesia a predominio crural.

La afectación de la circulación posterior es menos frecuente y provoca compromiso ipsilateral de los pares craneales, paresia contralateral, pudiendo asociar ataxia, vértigo y ceguera cortical.

El registro del *International Pediatric Stroke Study* en 691 niños con ACV isquémico arterial constata déficits neurológicos focales (77%) predominando la hemiparesia, signos neurológicos difusos (58%) y convulsiones (37%)<sup>3</sup>.

La escala BE-FAST (equilibrio, ojos; cara, brazos, habla y tiempo) permite identificar síntomas del territorio anterior y posterior sugestivos de ACV y resalta la importancia del tiempo crítico para tratamiento hiperagudo. Los antecedentes y síntomas extra neurológicos pueden orientar a enfermedades asociadas predisponentes.

### Factores de riesgo condiciones asociadas

En ocasiones la relación con una condición asociada es evidente, sin embargo, la mayoría de los niños son previamente sanos, justificando una búsqueda exhaustiva (Tabla 1).

Los factores de riesgo se identifican en el 80% de los casos, siendo los más frecuentes: arteriopatías en la mitad de los casos, cardiopatías en un 30%, infecciones, estados protrombóticos y enfermedades genéticas<sup>1,4,5</sup>.

Dentro de las arteriopatías predomina la disección, arteriopatía cerebral focal (ACF) y enfermedad o síndrome de moyamoya<sup>1,4,5</sup>.

La ACF es una causa frecuente, con estenosis unilateral de carótida interna distal o en sector proximal de la ACM y/o de ACA sin progresión después de los 6 meses del inicio.

La disección arterial puede ser espontánea o secundaria a traumatismos. Constituye el 20% de las arteriopatías y es responsable de la mitad de los ACV en territorio posterior<sup>6</sup>.

La enfermedad de moyamoya es la oclusión espontánea y progresiva de carótidas internas supraclinoideas con desarrollo de circulación colateral con patrón angiográfico en humo de cigarrillo (moyamoya en japonés).

En los últimos años se han reconocido otras arteriopatías genéticas, que comprometen vasos cerebrales y sistémicos (COL4A1-COL4A2, ACTA2, RNF213, ADA2 y YY1AP1).

Las vasculitis inflamatorias pueden ser secundarias a enfermedades sistémicas, infecciosas, collagenopatías o primarias con compromiso aislado del SNC. Las vasculitis primarias de medianos vasos se diferencian de las ACF por ser bilaterales y progresivas, y las de pequeños

**Tabla 1** | Factores de riesgo para Accidente cerebrovascular isquémico

<b>Enfermedad cardíaca congénita</b> CIA, CIV, cianótica, Co. Aorta	<b>Trastornos vasoespásticos</b> Migraña, Vasoespasmo cerebral
<b>Enfermedad cardíaca adquirida</b> Endocarditis, Miocardiopatía, Valvulopatía, Arritmia, Mixoma auricular	<b>Trastornos hematológicos y de la coagulación</b> Trombofilias Congénitas-Adquiridas, Sepsis, CID, Hemoglobinopatías, Hemolítico-Urémico, Leucemia, síndrome nefrótico, Anticonceptivos orales, Policitemia, Trombocitosis
<b>Enfermedad vascular sistémica</b> Arterioesclerosis, dislipemia, diabetes, progeria	<b>Anomalías cerebrovasculares congénitas</b> Displasia fibromuscular, Arteriopatías genéticas.
<b>Vasculitis Primarias o Secundarias</b> Vasculitis 1ª. 2ª. del SNC, Conectivopatías, Kawasaki, Behcet, Varicela, Meningitis, Drogas adictivas	<b>Traumatismos</b> Trauma arteria cervical, intraoral, Maltrato infantil
<b>Vasculopatías</b> Enfermedad o Síndrome de moyamoya Disección arterial espontánea	<b>Iatrogénico</b> Dissección arterial postraumática
<b>Trastornos metabólicos</b> Homocistinuria, Fabry, CDG, Aciduria orgánica, T. urea, MELAS, Menkes	<b>Anticoagulación, cirugía cardíaca, radioterapia, L-asparaginasa</b>

vasos por su angiograma negativo, requiriendo confirmación anatómico-patológica.

Una tercera parte de los ictus infantiles ocurren en el contexto de una infección banal, incrementando por 6 el riesgo de ictus<sup>7</sup>.

Las cardiopatías más frecuentes son las congénitas (cianóticas y las que requieren procedimientos quirúrgicos). Las cardiopatías predisponen a ACV por diferentes mecanismos: embolias por cortocircuitos, fallo cardíaco, arritmias, estados de hipercoagulabilidad, endocarditis y procedimientos quirúrgicos.

Las enfermedades protrombóticas son factores de riesgo en trombosis venosa, siendo controversial su real incidencia en isquemias arteriales. Como única condición son de bajo riesgo, incrementada al asociarse con arteriopatía, cardiopatía, catéteres e infecciones<sup>4,5,8</sup>. Otras alteraciones hematológicas predisponentes son: anemia falciforme o ferropénica, leucemia, policitemia y trombocitosis.

### Escala ACV pediátrico (PedNIHSS)

La escala universal de adultos (NIHSS) puntúa la gravedad del ictus (0 a 42).

Evalúa: Gravedad ictus (Leve < 4, Moderado < 16, Grave < 25, Muy grave ≥ 25), necesidad de terapia reperusión (entre 4 y 25), tiene valor pronóstico, con limitaciones por mayor puntuación al territorio ACM izquierdo que derecho (por compromiso de funciones corticales) y minimizar el territorio posterior.

Se ha validado en niños (PedNIHSS) y se recomienda > 2 años<sup>9</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Existe un grupo de disfunciones neurológicas agudas no vasculares que pueden imitar un ACV, representando un 20 % de los falsos ictus<sup>2</sup>.

En este grupo se destacan: migraña hemipléjica o basilar, parestias postcrisis epilépticas, enfermedades desmielinizantes, encefalopatía posterior reversible, encefalopatías tóxicas (metrotrexato), encefalitis o enfermedades neurometabólicas.

### Identificación de factores de riesgo

Los exámenes complementarios para detectar la causa de ACV deben ser progresivos, guiados por clínica, frecuencia y causas tratables en la emergencia.

Mientras coordinamos los estudios de neuroimagen se realiza hemograma, glicemia, ionograma, función renal y hepática y estudios de coagulación. Desde la emergencia para descartar patología embolígena se realiza un electrocardiograma y ecocardiograma.

Los estudios toxicológicos deben considerarse en jóvenes para descartar drogas de abuso.

Posteriormente se considerará la utilidad de estudios protrombóticos: Antitrombina III, proteína C, proteína S, mutación del genfactor V Leiden (G1691A), mutación del gen de la protrombina (G20210A), anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, lipoproteína (a) y factor VIII.

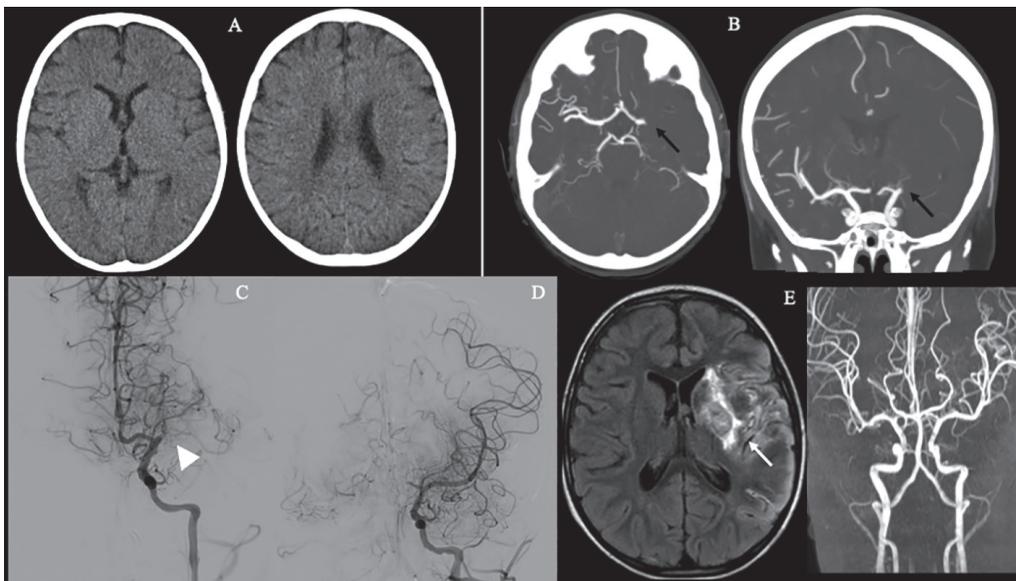
### Neuroimágenes

Debido al amplio espectro de diagnósticos diferenciales, se realizará la RM de cerebro urgente para planear el tratamiento de reperusión [identificar áreas de isquemia, penumbra, oclusión de grandes vasos (OGV) y descartar sangrados]. Las guías actuales recomiendan realizar RM de cerebro en lugar de TC por la escasa sensibilidad (puede no ser diagnóstica en el 44-83% de los casos)<sup>10</sup>.

El protocolo de RM de cerebro, abreviado para ACV en etapa hiperaguda incluye secuencias de difusión (DWI) y mapas de coeficiente aparente de difusión (ADC map), secuencias T2 o FLAIR y T2 gradiente de eco (GRE) o susceptibilidad magnética (SWI). Las técnicas de perfusión en RM detectan isquemia sin necesidad de contraste. Debe completarse con AngioRm arterial de vasos cerebrales y cuello<sup>11</sup>. De no contar con RM, se realizará una TC de cerebro con AngioTc de vasos cerebrales y cuello para descartar hemorragia y evaluar OGV.

La escala del Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) cuantifica cambios isquémicos tempranos en TC en pacientes con sospecha de ACV isquémico agudo en el territorio silviano. Diseñada para seleccionar pacientes con mayor beneficio con terapia de reperusión, detectar riesgo de hemorragia y como factor pronóstico. El puntaje puede calcularse en TC o en RM (DWI)<sup>12</sup>. Dicha escala es cuantitativa y divide el territorio vascular de la ACM en 10 regiones en dos niveles: ganglionar y el supraganglionar (Figura 1). Cualquier hipodensidad parenquimatosas sugestiva de infarto disminuye un punto. Par-

**Figura 1** | Varón de 4 años con ventrículo único postoperatorio de Fontan recibiendo aspirina. Inicia con afasia, hemiparesia y depresión del sensorio. PedNIHSS:18. TC de cerebro (A): Score ASPECTS 10. Angio-TC axial y coronal (B): oclusión completa de arteria cerebral media (flecha negra). Angiografía digital pre (C) y post trombectomía mecánica (D): oclusión (cabeza de flecha) con recanalización posterior. RM de cerebro (FLAIR) con Angio-RM control (E): infarto (flecha blanca) con arteria permeable.



tiendo de una puntuación inicial de 10 puntos, se va restando un punto por cada región afectada<sup>12</sup>.

## Tratamiento

### Terapias hiperagudas

Hasta el momento no se han realizado estudios clínicos aleatorizados de seguridad y efectividad de trombólisis y/o tratamiento endovascular en la edad pediátrica<sup>13</sup>.

### Trombólisis

Las últimas guías sobre ACV en pediatría establecen que es factible aplicar activador tisular del plasminógeno (rTPA) en niños > 2 años de edad, con déficit neurológico persistente (*Ped NIHSS score*  $\geq 4$ ) y OGV confirmado radiográficamente dentro de las 4.5 horas del inicio de síntomas<sup>3, 13</sup>. Algunas etiologías no serían factibles de tratamiento trombolítico. En niños pequeños los niveles endógenos de tPA son menores y del inhibidor 1 del activador del plasminógeno mayores, implicando diferentes dosis de trombolíticos<sup>14</sup>.

El único estudio multicéntrico pediátrico prospectivo que evaluó seguridad y dosis efec-

tiva (TIPS) de tPA endovenoso debió finalizarse prematuramente por escaso reclutamiento de pacientes. Sin embargo, permitió desarrollar protocolos para mejorar los tiempos de diagnóstico y circuitos intrahospitalarios<sup>15</sup>. Del TIPS se desprendió el TIPSTER, que analizó retrospectivamente la seguridad de la trombólisis endovenosa. El riesgo de hemorragia intracranial sintomática fue de 2.1%, sugiriendo que la trombólisis en pediatría es segura<sup>16</sup>. Por opinión de expertos, se utiliza la misma dosis de t-PA e.v. que en adultos (0.9 mg/kg), 10% en bolo y el resto por infusión. Existen contraindicaciones al tratamiento<sup>17</sup>.

### Trombectomía mecánica

El éxito de la la trombectomía mecánica (TM) en adultos con ACV se basa en múltiples estudios RCTs (clase 1, nivel A). En pediatría, este procedimiento ha alcanzado clase IIb, nivel C. El estudio multicéntrico *Save ChildS* mostró evidencia para el uso de TM en niños con ACV isquémico por OGV. A pesar de diferentes técnicas de trombectomía, la evolución neurológica fue positiva y sólo un paciente presentó hemorra-

gia intracraneal sintomática. Es importante remarcar que en pacientes con arteriopatías cerebrales, no se documentaron complicaciones relacionadas al procedimiento como disección, vasospasmo o ruptura de la pared<sup>18</sup>.

A pesar de la evidencia creciente en cuanto a la seguridad de la TM en niños, la efectividad aun no es clara. Esto es debido a la selección de pacientes sesgada ya que la mayoría presentaban ACV cardioembólico.

La selección del paciente para TM debería incluir: OGV, tiempo transcurrido desde el inicio, score PedNIHSS, tamaño del core del infarto en relación a la penumbra y elección de la imagen diagnóstica. La edad no es una contraindicación absoluta<sup>19</sup>. La situación ideal es la OGV secundaria a un trombo de origen cardiaco. Es más difícil decidir cuando la OGV se debe a una arteriopatía subyacente. La localización de la OGV es otro factor determinante: la carótida interna intracraneal, ACM (M1) y la basilar son los sitios más recomendados. El score de PedNIHSS debe ser > 6 previo al procedimiento y la escala de ASPECTS > 7. (Figura 1)

A diferencia de los trombolíticos, la TM tiene pocas contraindicaciones (hipertensión sostenida, hipo o hiperglucemia, trombocitopenia, coagulopatía, alteraciones electrolíticas severas, infarto reciente en el territorio de la arteria ocluida y enfermedad terminal). Las conectivopatías, pueden aumentar el riesgo del procedimiento (posible injuria de la pared arterial)<sup>20</sup>.

### Neuroprotección

Todo paciente con ACV agudo debería permanecer las primeras 24hrs en terapia intensiva. Cuando más rápido se establezca el diagnóstico antes iniciará la neuroprotección. El objetivo es salvar el tejido en penumbra optimizando el transporte de oxígeno y glucosa en esta zona y minimizar las demandas metabólicas mediante el control rápido de las convulsiones y de la fiebre. Se recomienda mantener los niveles de glucemia < 180 mg/dL, evitando la hiper e hipoglucemia<sup>3</sup>.

La presencia de hipertensión arterial se asoció con mayor mortalidad intrahospitalaria pero no con secuelas neurológicas. La hipertensión puede ser compensatoria de la perfusión cerebral en niños con presentaciones más severas como las

OGV y arteriopatías cerebrales. El grupo de pacientes con arteriopatía como moyamoya, es especialmente sensible a los descensos abruptos de presión arterial, con riesgo de hipoperfusión cerebral e isquemia. Por lo tanto, la hipotensión debe evitarse.

Es importante mencionar que hasta el 10% de los pacientes pueden presentar infartos de gran volumen frecuentemente en el territorio de la ACM (infarto maligno). Se considera una urgencia y la cirugía descompresiva es efectiva y puede salvar la vida del paciente. Esta situación también puede presentarse en pacientes con infarto cerebeloso y efecto de masa, donde la cirugía temprana puede evitar o tratar la herniación y compresión del tronco cerebral<sup>3</sup>.

### Tratamiento/prevención secundaria

El objetivo del tratamiento secundario es prevenir la recurrencia.

### Terapia antitrombótica

La decisión de iniciar esta terapia, el fármaco, momento de inicio y duración dependen de la causa del ACV y de factores propios del paciente como edad y comorbilidades. Cuando la etiología determinada es cardioembólica o secundaria a trombofilia, se recomienda la anticoagulación<sup>3</sup>.

En casos de disección arterial no es clara la recomendación, especialmente en localización intracraneana por mayor riesgo de hemorragia subaracnoidea. En presencia de trombo intraluminal se prefiere anticoagulación mientras que si el infarto es de gran tamaño agentes antiagregantes. En casos de ACV criptogénicos y moyamoya se utilizan los antiagregantes.

Cuando se opta por anticoagulantes puede iniciarse heparina por infusión controlando con neuroimágenes para descartar la transformación hemorrágica antes de hacer la transición a otros agentes anticoagulantes. Los antiagregantes como aspirina y clopidrogel pueden iniciarse tempranamente.

La duración de la terapia antitrombótica depende de la causa del ACV. Para los ACV criptogénicos, se recomiendan 2 años debido a que el riesgo de recurrencia es mayor en este período<sup>3</sup>.

---

**Conflictos de interés:** No existen conflictos de interés.

## Bibliografía

1. deVeber GA, Kirton A, Booth FA et al. Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: the Canadian pediatric ischemic stroke registry. *Pediatr Neurol* 2017; 69: 58-70
2. Brix Bindslev J, Truelsen T, Gyhrs M, et al. Challenges and advances in paediatric arterial ischaemic stroke. *Ugeskr Laeger* 2021; 183: V11200890.
3. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, et al. Management of stroke in neonates and children: a scientific statement from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2019; 50: e51-e96.
4. Gerstl L, Bonfert M, Heinen F, et al. Childhood arterial ischaemic stroke: clinical presentation, risk factors and management *Hämostaseologie* 2020; 40: 165-73.
5. Gerstl L, Olivieri M, Heinen F, et al. Stroke alarm-arterial ischemic stroke as one of the most time-critical emergencies in children and adolescents. *Nervenarzt* 2022; 93: 158-66.
6. Amlie-Lefond C. Evaluation and acute management of ischemic stroke in infants and children. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2018; 24: 150-70.
7. Fullerton HJ, Hills NK, Elkind MS, et al. Infection, vaccination, and childhood arterial ischemic stroke: results of the VIPS study. *Neurology* 2015; 85: 1459-66.
8. deVeber G, Kirkham F, Shannon K, et al. Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population *Haematologica* 2019; 104: 1676-81
9. Ichord RN, Bastian R, Abraham L, et al. Interrater reliability of the pediatric national institutes of health stroke scale (PedNIHSS) in a multicenter study. *Stroke* 2011; 42: 613-7.
10. Mackay MT, Chua ZK, Lee M, et al. Stroke and non-stroke brain attacks in children. *Neurology* 2014; 82: 1434-40.
11. Chen J, Licht DJ, Smith SE, et al. Arterial spin labeling perfusion MRI in pediatric arterial ischemic stroke: initial experiences. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29: 282-90.
12. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, et al. Use of the alberta stroke program early CT score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1534-42.
13. Pacheco JT, Siepman T, Barlinn J, et al. Safety and efficacy of recanalization therapy in pediatric stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22: 1035-41.
14. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006; 95: 362-72.
15. Rivkin MJ, deVeber G, Ichord RN et al. Thrombolysis in pediatric stroke study. *Stroke* 2015; 46: 880-5.
16. Amlie-Lefond C, Shaw DWW, Cooper A, et al. Risk of intracranial hemorrhage following intravenous tPA (tissue-type plasminogen activator) for acute stroke is low in children. *Stroke* 2020; 51: 542-8.
17. Rivkin MJ, deVeber G, Ichord R, et al. Thrombolysis in pediatric stroke study. *Stroke* 2015; 46: 880-5.
18. Sporns PB, Sträter R, Minnerup J, et al. Feasibility, safety, and outcome of endovascular recanalization in childhood stroke: the save childs study. *JAMA Neurol* 2020; 77: 25-34.
19. Buompadre MC, Andres K., Slater LA. et al. Thrombectomy for acute stroke in childhood: a case report, literature review, and recommendations. *Pediatr Neurol* 2017; 66: 21-7.
20. Sun LR, Harrar D, Drocton G, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: considerations in children. *Stroke* 2020; 51: 3174-81.