

Enfermedad cerebrovascular en el paciente joven, revisión sobre los mecanismos e implicaciones de un evento atípico

Juan Sebastián Theran león¹

jtheran554@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

UDES-Bucaramanga, Colombia

Luis Andrés Dulcey Sarmiento

luismedintcol@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>

Universidad de los Andes, Bucaramanga

John Sebastián Quintero Ramírez

jquintero74@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0003-2596-6584>

Universidad autónoma de Bucaramanga

Luisa Fernanda Ochoa Larrota

Fernandaocho1095@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-1925-8269>

UDES-Bucaramanga, Colombia

Lucero Andrea Garzón Mendoza

luceroame@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-8846-4558>

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Paula Steffany Rincon Arenas

paularincon2499@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-9388-6858>

Universidad autónoma de Bucaramanga

Angélica Vanesa Herrera florez

angelica6124@hotmail.es

<https://orcid.org/0000-0002-6239-862X>

Universidad autónoma de Bucaramanga

Hadit Johanna Melo Gómez

haditmelogomez@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1592-5909>

Universidad de Santander

RESUMEN

El ictus en la infancia, adolescencia y periodo juvenil, aun siendo poco frecuente, supone un importante reto diagnóstico, especialmente por la diversidad de etiologías que lo pueden producir. A efectos prácticos, por las diferencias en la epidemiología, etiología, clasificación y actuación diagnóstica y terapéutica, este tema se va a subdividir en dos apartados, el ictus en la infancia y adolescencia, y el ictus en el adulto joven. Por motivos de limitación de espacio no se revisa en este tema el ictus del periodo neonatal.

Palabras clave: *enfermedad cerebrovascular; pediatria; fisiopatología.*

¹ Autor Principal

Cerebrovascular disease in the young patient, review of the mechanisms and implications of an atypical event

ABSTRACT

Stroke in childhood, adolescence and youth, even though it is rare, represents a major diagnostic challenge, especially due to the diversity of etiologies that can produce it. For practical purposes, due to the differences in epidemiology, etiology, classification, and diagnostic and therapeutic action, this topic will be subdivided into two sections: stroke in childhood and adolescence, and stroke in young adults. For reasons of limited space, stroke in the neonatal period is not reviewed in this topic.

Keywords: *cerebrovascular disease; pediatrics; physiopathology.*

Artículo recibido 15 abril 2023

Aceptado para publicación: 07 mayo 2023

INTRODUCCIÓN

No se dispone de estudios epidemiológicos de ictus en niños y adolescentes. Según los datos de la encuesta de morbilidad hospitalaria del Instituto Nacional de Estadística (INE) de España referidos al año 2017, se registraron 205 altas hospitalarias por enfermedad cerebrovascular (ECV) en la franja de edad entre los 0 y los 14 años. (Aarnio, y otros, 2018) La tasa de incidencia fue de 12/100.000 habitantes en los menores de un año y desciende a 2/100.000 habitantes en los mayores de un año y hasta los 14. (Alakbarzade, Taylor, Scully, Simister, & Chandrqatheva, 2018). El análisis de defunciones por causa de muerte del mismo año reportó 10 muertes por ECV en niños entre 0 y 14 años, la tasa de mortalidad fue de 1/100.000 habitantes en los menores de un año y de 0,1/100.000 habitantes entre el primer año de vida y los 14 años. (Alba, y otros, 2011). Los datos de prevalencia mundial señalan, en el año 2003, un incremento del 35% en el número absoluto de ictus prevalentes en edad pediátrica desde el año 1990 y un descenso en la mortalidad de aproximadamente el 200%, especialmente en los países desarrollados. (Alshekhlee, y otros, 2013).

METODOLOGÍA

Ictus Isquémico

Si bien en la población adulta las principales causas de ictus isquémico arterial son la cardioembolia por arritmias, la aterosclerosis o la enfermedad de pequeño vaso cerebral secundaria a hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitus (DM), en los niños y adolescentes el espectro de enfermedades que pueden causar un ictus es muy amplio. A continuación, se resumen las principales:

Arteriopatía intracraneal: principal causa de ictus en la infancia y adolescencia, presente hasta en el 45% de los casos. Los tipos más importantes son:

- Arteriopatía cerebral focal unilateral de la infancia: se distinguen dos modalidades, inflamatoria y no inflamatoria.
- Inflamatoria: su etiología es desconocida, aunque se sospecha un origen inflamatorio/postinfeccioso por el frecuente antecedente infeccioso, que suele ser inespecífico.

Sin embargo, es bien conocida la relación entre la infección por el virus varicela y el desarrollo de arteriopatía cerebral focal unilateral, lo que ha llevado a otorgarle el nombre propio de arteriopatía

postvaricela en los casos en los que existe este antecedente, que puede estar presente hasta en el 40% de los casos y que, en general, se asocia a mejor evolución. (Amlie - Lefond, y otros, 2019). Otras infecciones asociadas a esta entidad son otros virus del grupo herpes y el *Mycoplasma pneumoniae* (v. Caso clínico 1 de este tema). (Barry, Hallam, Benard, & Amlie - Lefond, 2019). En la arteriopatía focal unilateral de la infancia se observan estenosis segmentarias en las porciones distales de la arteria carótida interna intracraneal, arteria cerebral media y arteria cerebral anterior. Hasta el 94% de los casos se consideran arteriopatías transitorias, con resolución angiográfica en el 23% en los siguientes 6 meses, persistiendo alteraciones en la pared vascular en el 77%. Solo el 6% de los casos se comportan clínicamente como arteriopatía progresiva, y en estos casos es más frecuente el hallazgo de un intenso realce postcontraste en la pared arterial en los estudios de RM. El riesgo de recurrencia precoz alcanza el 18%. (Bernard, y otros, 2011)

- No inflamatoria: disección arterial intracraneal, en la que, generalmente, existe un antecedente traumático.
- Enfermedad de moyamoya: responsable de hasta el 10% de los ictus en la infancia. Si bien la mayor parte son idiopáticos, es importante conocer los patrones poblacionales que con más frecuencia se asocian a esta enfermedad, como el antecedente de raza asiática. Sin embargo, estudios recientes en poblaciones no asiáticas muestran mutaciones genéticas como la RNF213 que aumentan el riesgo de enfermedad de moyamoya. Por otra parte, el síndrome de moyamoya puede estar causado por otras enfermedades autoinmunes como la DM de tipo 1 o la enfermedad tiroidea, así como otras enfermedades de base genética como el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo 1 o la enfermedad de células falciformes.

Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible: es una causa poco frecuente de ictus en niño, con afectación vascular típicamente bilateral y multifocal, que a menudo se manifiesta con cefalea «en trueno».

Vasculitis aislada del sistema nervioso central (SNC): se suele presentar clínicamente de forma progresiva, con cefalea y alteraciones del comportamiento, y es mucho menos frecuente su debut como infarto cerebral. Probablemente haya sido sobre diagnosticada en algunas series de casos, ya que hasta el 68% cumplirían criterios clínicos y de neuro imagen de arteriopatía unilateral de la infancia. Teniendo

en cuenta las importantes con- notaciones pronósticas y terapéuticas que conlleva la vasculitis aislada del SNC es muy importante hacer un diagnóstico correcto. Datos que apoyan el diagnóstico de vasculitis aislada del SNC son la afectación bilateral, multifocal y de predominio distal y su presentación clínica con cefalea y alteraciones cognitivas.

Cardioembolia: se considera responsable de hasta el 30% de los ictus isquémicos en niños, generalmente relacionada con la existencia de cardiopatía congénita, complicaciones de procedimientos cardíacos o enfermedad cardíaca adquirida. El incremento del uso de dispositivos de asistencia ventricular en niños con cardiopatía congénita y el aumento de su expectativa de vida está aumentando la incidencia de ictus cardioembólico en este grupo de edad, y se estima que hasta el 34% de los niños en asistencia ventricular sufren un ictus (isquémico o hemorrágico).

Arteriopatía extracraneal: hasta el 7,5% de los niños con ictus isquémico presentan disección de arterias extracraneales, y los principales factores son los asociados al sexo masculino, los traumatismos craneales o cervicales y la existencia de una enfermedad del tejido conectivo. En el caso de las disecciones arteriales de la circulación posterior, que representan hasta el 50% de los ictus de territorio posterior en niños, se ha comunicado un alto riesgo de ictus recurrente. Es muy característica en niños varones la disección y formación de pseudoaneurisma en la porción V3 de la arteria vertebral (v. Fig. 1), que se relaciona con traumatismos repetitivos de la arteria con los giros cervicales. En algunos casos, los estudios angiográficos pueden mostrar compresión arterial al girar la cabeza (es el conocido como síndrome de bow hunter [«cazador con arco»]).

Trombofilia: al igual que en adultos, su papel patogénico como factor aislado en el ictus isquémico arterial en niños es discutido y se postula que es necesaria su combinación con otros factores de riesgo o enfermedades predisponentes de ictus. Entre las trombofilias hereditarias más frecuentemente halladas en los niños con ictus destacan el déficit de proteína C y de antitrombina, los niveles elevados de lipoproteína (a) y las mutaciones genéticas del gen de la protrombina, del factor V Leiden y los polimorfismos del gen de la metilentetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) y entre las trombofilias adquiridas, los anticuerpos antifosfolípidos.

Enfermedades sistémicas: en este grupo destaca la enfermedad de células falciformes, que es uno de los trastornos hereditarios monogénicos más frecuentes y representa una de las principales causas de

ictus en niños en el mundo. Se estima que el 11% de los pacientes que la sufren presentarán un infarto cerebral antes de los 20 años, alcanzando hasta el 24% antes de los 45 años. El riesgo de recurrencia de ictus es muy elevado, superior al 60%. Pero además de ictus isquémico, esta enfermedad incrementa el riesgo de infartos silentes, hemorragias cerebrales y de deterioro cognitivo. En su patogenia influyen diferentes mecanismos entre los que se incluyen la reología de células falciformes, el efecto de la adhesión celular en vasos grandes, hiperviscosidad, activación de células endoteliales, hipoxemia y hemólisis, que conducen al agotamiento del óxido nítrico. Todo ello condiciona el estrechamiento progresivo de los principales vasos intracraneales, en particular, los segmentos proximales de las arterias cerebrales media y anterior, y se desarrolla una vasculopatía oclusiva similar al síndrome de moyamoya, lo que representa el mecanismo patológico principal. Esta vasculopatía se refleja en el aumento localizado de las velocidades del flujo sanguíneo intraarterial y que se puede medir mediante Doppler transcraneal (DTC), cuyos resultados determinan el tratamiento de esta enfermedad.

Enfermedades genéticas: muy poco frecuentes. En este grupo se incluyen, además de la enfermedad de células falciformes que se ha tratado en el apartado anterior, el síndrome ACTA2, COL4A1 y el síndrome PHACE. (Bhattacharyya & Berkowitz, 2016) El síndrome ACTA2 es una enfermedad autosómica dominante que cursa con infartos subcorticales y alteraciones vasculares con arterias carótidas internas ectásicas, aneurismas e irregularidades de las arterias intracraneales y que puede asociar otras alteraciones sistémicas como ductus arteriovenoso persistente, dilatación del arco aórtico e hipertensión pulmonar entre otras. (Braun, y otros, 2009) (Brigh, y otros, 2017) El síndrome PHACE se caracteriza por la existencia de anomalías de fosa posterior, hemangioma, lesiones arteriales, alteraciones cardíacas, (como coartación de aorta), y alteraciones oculares. (Hellman, Nieuwenhuizen, Kappelle, Klijn, & Braun, 2011)

Ante la diversidad de posibles etiologías y la necesidad de utilizar una nomenclatura uniforme para mejorar la precisión de los estudios epidemiológicos que evalúan la incidencia, prevalencia, evolución y riesgo de recurrencia de ictus, se ha propuesto, por consenso de expertos, la clasificación estandarizada y evaluación diagnóstica del ictus isquémico agudo infantil (CASCADE, del inglés Childhood Acute Ischemic Stroke Standardized Classification and Diagnostic Evaluation). (Bushnell, y otros, 2014). Esta clasificación se basa en la localización y naturaleza de cualquier alteración anatómica detectada, tanto

en el árbol vascular extracraneal o intracraneal como intracardiaca, que pudiera explicar el ictus en el paciente individual. (Investigadores del CADIS: Markus, Hugh; Hayter, Isabel; Levi, Cristobal; Feldman, Adina; Venables, Graham; Norris, Juan, 2015). Exige la realización de las siguientes pruebas diagnósticas: ecocardiograma, imagen vascular (angiografía por resonancia magnética [angio-RM], angiografía por tomografía computarizada [Angio-TC], o arteriografía convencional) y el patrón de distribución anatómica del infarto cerebral en neuroimagen (RM o TC). Las principales categorías diagnósticas son: arteriopatía de pequeño vaso de la infancia; arteriopatía cerebral focal unilateral de la infancia; arteriopatía cerebral bilateral de la infancia; arteriopatía aórtica o cervical; cardioembolia; otros; y multifactorial. Los criterios diagnósticos de detallan en la **tabla 1** sobre la clasificación CASCADE. (Crespo, y otros, 2019). Su principal limitación es que, al basarse en enfermedades estructurales de corazón o vasos sanguíneos, no confiere entidad etiológica a las enfermedades inflamatorias, síndromes genéticos, hemoglobinopatías e infecciones. Por otra parte, la concordancia inter observador es solo moderada a pesar de entrenamiento. (Dardiotis, y otros, 2019)

Tabla 1

Clasificación CASCADE

Arteriopatía de pequeño vaso de la infancia	a. Diagnóstico definitivo: requiere la confirmación de un estrechamiento arterial multifocal de vasos de pequeño calibre en la arteriografía convencional y la evidencia anatomopatológica de arteriopatía de pequeño vaso, incluyendo el hallazgo de inflamación intramural/vasocéntrica de las arterias musculares pequeñas, capilares o vénulas en la biopsia cerebral. Se considera evidencia de apoyo el estudio de microscopía electrónica demostrativo de activación de células endoteliales o inclusiones tubulares reticulares b. Diagnóstico radiológico: requiere el hallazgo de estrechamientos arteriales multifocales en los vasos de pequeño calibre en la arteriografía convencional c. Diagnóstico anatomopatológico: requiere la evidencia anatomopatológica de arteriopatía de pequeño vaso, incluyendo el hallazgo de inflamación intramural/ vasocéntrica de las arterias musculares pequeñas, capilares o vénulas en la biopsia cerebral. Se considera evidencia de apoyo el estudio de microscopía electrónica demostrativo de activación de células endoteliales o inclusiones tubulares reticulares d. Diagnóstico probable, de sospecha: basado en la distribución del infarto sugestivo de afectación de pequeño vaso cerebral (sin otra etiología identificada) en estudios de neuroimagen no invasivos o la existencia en el paciente de una enfermedad conocida que se asocie a arteriopatía de pequeño vaso (por ejemplo, meningitis o lupus)
Arteriopatía cerebral focal de la infancia	a. De circulación anterior con colaterales (incluiría algunos casos de posible enfermedad de moyamoya y algunos pacientes con angeítis primaria del sistema nervioso central de la infancia). La confirmación del diagnóstico requiere angio-RM, angio-TC o angiografía convencional que demuestre tanto estenosis o irregularidad vascular unilateral de una arteria de gran calibre intracraneal (arteria carótida interna, arteria cerebral media, arteria cerebral anterior) que suplan el territorio del infarto y evidencia de una red de circulación colateral distal a la arteria ocluida b. De circulación anterior sin colaterales (podría incluir condiciones como la arteriopatía cerebral transitoria, la arteriopatía postvaricela y la angeítis primaria de gran vaso del sistema nervioso central de la infancia). La confirmación diagnóstica requiere angio-RM,

	angio-TC o angiografía convencional que demuestre tanto estenosis o irregularidad vascular unilateral de una arteria de gran calibre intracraneal (arteria carótida interna, arteria cerebral media, arteria cerebral anterior) que suplan el territorio del infarto y no evidencia de una red de circulación colateral distal a la arteria ocluida c. De circulación posterior (podría incluir condiciones como la estenosis de la arteria basilar). La confirmación diagnóstica requiere angio-RM, angio-TC o angiografía convencional que demuestre estenosis o irregularidad vascular de una arteria de gran calibre de la circulación posterior (arteria cerebral posterior, arteria basilar o arteria vertebral), que supla el territorio del infarto y que no cumpla criterios de disección arterial.
Arteriopatía cerebral bilateral de la infancia	a. Con colaterales (incluiría condiciones como la enfermedad de moyamoya o la displasia fibromuscular). La confirmación diagnóstica requiere angio-RM, angio-TC o angiografía convencional que demuestre tanto estenosis o irregularidad vascular bilateral de arterias de gran calibre intracraneal (arteria carótida interna, arteria cerebral media, arteria cerebral anterior, arteria cerebral posterior) que suplan el territorio del infarto y evidencia de una red de circulación colateral distal a la arteria ocluida b. Sin colaterales (incluiría algunos tipos de posible enfermedad de moyamoya). La confirmación diagnóstica requiere angio-RM, angio-TC o angiografía convencional que demuestre tanto estenosis o irregularidad vascular bilateral de arterias de gran calibre intracraneal (arteria carótida interna, arteria cerebral media, arteria cerebral anterior, arteria cerebral posterior) que suplan el territorio del infarto y no evidencia de una red de circulación colateral distal a la arteria ocluida c. Otras: anomalía congénita
Arteriopatía aórtica/ cervical	a. Disección: la confirmación diagnóstica requiere angio-TC, RM/angio-RM o arteriografía convencional que muestre uno de los siguientes tres patrones: (1): doble luz, flap intimal, pseudoaneurisma o, en imagen de RM T1 axial con saturación grasa, un signo de semiluna brillante en la pared arterial (2) : antecedente de traumatismo cervical o craneal, o dolor cervical, o cefalea de menos de 6 semanas anteriores al hallazgo angiográfico de estenosis (u oclusión) arterial segmentaria de las arterias cervicales (3) : estenosis segmentaria (u oclusión) de la arteria vertebral a la altura del cuerpo vertebral C2, incluso sin antecedente traumático
Arteriopatía aórtica/ cervical (Cont.)	b. Arteritis de Takayasu: la confirmación diagnóstica requiere la demostración de alteraciones angiográficas (evaluadas mediante angio-RM, angio-TC o angiografía convencional) de la aorta o sus principales ramas (criterio obligatorio) y, al menos, uno de los siguientes: • Debilidad de pulsos arteriales periféricos o claudicación de extremidades • Diferencia de presión arterial ≥ 10 mmHg • Soplo aórtico o de sus ramas principales • Hipertensión arterial c. Otros: anomalía congénita o displasia fibromuscular cervical
Cardioembolia	a. Diagnóstico definitivo: fuente cardioembólica de alto riesgo (como cardiopatía congénita con función cardíaca anormal, arritmia o endocarditis) o procedimiento cardíaco en los 30 días anteriores al ictus y afectación de un territorio de una arteria cerebral de gran o mediano tamaño, o más de un territorio arterial, puede ser grande o hemorrágico b. Diagnóstico probable: afectación de más de un territorio arterial, puede ser grande, o hemorrágico en un niño sin otra etiología identificable, y uno de los siguientes: (1) Foramen oval permeable con shunt derecha-izquierda u otra anomalía cardíaca (2) Oclusión arterial abrupta en una arteria sugestiva de corresponder a un trombo, sin irregularidad o estenosis adyacente sugestiva de arteriopatía
Otro	a. Etiología indeterminada: ausencia de etiología a pesar de un estudio diagnóstico completo (que incluya ecocardiograma, RM y estudio vascular de cabeza y cuello) b. Otro: enfermedad identificable que no puede ser clasificada en los anteriores
Multifactorial	Más de una posible causa de las anteriores en las que no se puede precisar la enfermedad predominante

Angio-RM: angiografía por resonancia magnética; angio-TC: angiografía por tomografía computarizada; CASCADE: clasificación estandarizada y evaluación diagnóstica del ictus isquémico agudo infantil, por sus siglas en inglés; RM: resonancia magnética.

Ictus Hemorrágico

Hasta el 75% de los casos de ictus hemorrágicos no traumáticos en niños (incluyendo tanto la hemorragia cerebral parenquimatosa, la hemorragia intraventricular y la hemorragia subaracnoidea)² son secundarios a lesiones estructurales, de las cuales, las malformaciones arteriovenosas (MAV)³ son las más frecuentes. Solo un 10% de los ictus hemorrágicos permanecerán sin evidencia de etiología tras el estudio diagnóstico. (Deb-Chatterji, Schuster, Haeussler, Gerloff, & Thomalla, 2019)

Trombosis Venosa Cerebral

La etiología de la trombosis venosa cerebral (TVC) en niños suele ser multifactorial, por la concurrencia de diversos factores: fiebre, anemia, deshidratación, infecciones (otitis media, mastoiditis, sinusitis, celulitis orbitaria o meningoencefalitis), enfermedades sistémicas inflamatorias (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Behçet, lupus eritematoso sistémico), homocistinuria, nefropatías, insuficiencia hepática con estado de hipercoagulabilidad, cardiopatías congénitas con síntomas sugestivos de hipertensión intracraneal (cefalea, vómitos, letargia, parálisis del sexto nervio craneal, diplopía) o síntomas localizadores relacionados con el desarrollo de infartos venosos o hemorragias. (Ekker, y otros, 2000)

Diagnóstico Y Evaluación Clínica

Se realiza mediante la Pediatrics National Institutes of Health Stroke Scale (PedNIHSS), la versión pediátrica de la escala de ictus NIHSS.

Esta escala es similar a la del adulto, pero adaptada a la edad y estado de desarrollo evolutivo del niño, con aspectos diferenciales en los ítems que valoran nivel de consciencia, campos visuales, lenguaje y extinción.

Por ejemplo, entre los 4 meses y 2 años, solo se puntúa el apartado 1a del nivel de consciencia, y se

² Fuente: (Dlamini, y otros, 2018)

³ Fuente: (Edwards, Kapoor, Linkewich, & Swart, 2018)

multiplica la puntuación por tres para suplir la imposibilidad de evaluación de los apartados 1b y 1c, la valoración del campo visual se realiza por el reflejo de amenaza y el lenguaje mediante la evaluación de la alerta auditiva y las respuestas de orientación.

Manifestaciones Clínicas

Los síntomas y signos de ictus en niños son similares a los de los adultos, aunque con mayor frecuencia de convulsiones y de síntomas no localizadores como cefalea o alteraciones del nivel de consciencia. Aun así, la forma de presentación más frecuente es la hemiparesia (67 - 90%), seguida de las alteraciones del lenguaje o del habla (20 - 50%), alteraciones visuales (10 -15%) y ataxia (8 - 10%). La cefalea está presente entre un 20 - 50%, las alteraciones del nivel de consciencia en un 17 - 38% y las crisis convulsivas en el 15 - 25%, especialmente en los niños más pequeños.

La elevada frecuencia de síntomas no localizadores y la baja sospecha inicial de que el niño esté sufriendo un ictus, tanto por parte de los padres como de los profesionales sanitarios que realizan la valoración inicial, lleva a un importante retraso en la atención, así como a frecuentes errores diagnósticos, ya que hasta en el 40% de los casos de ictus en niños el diagnóstico inicial es erróneo.

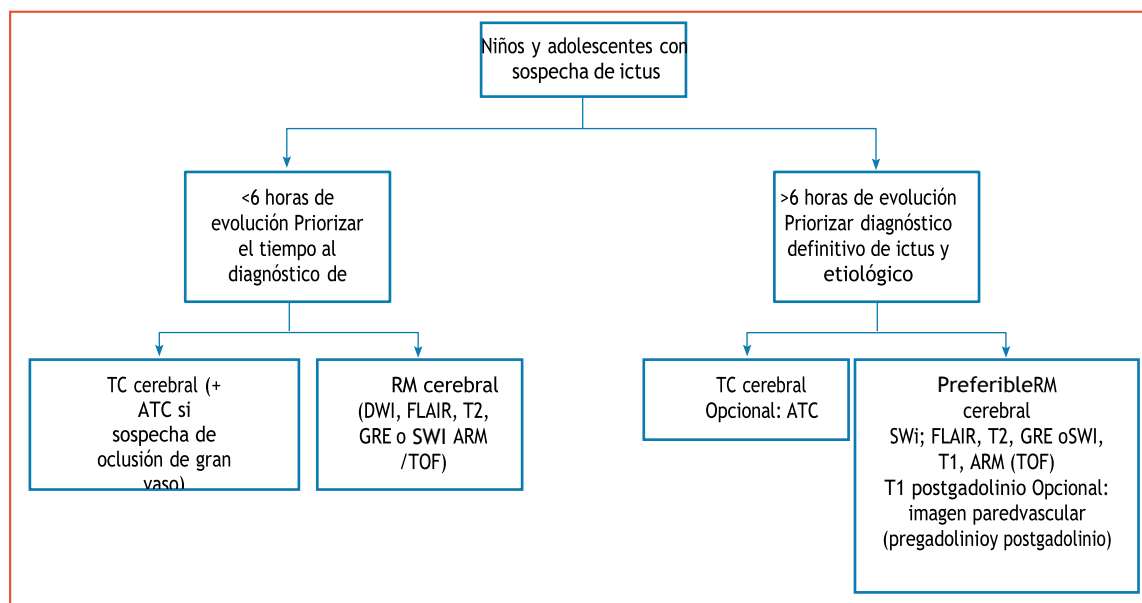
A esto se añade que otras enfermedades neurológicas pueden presentar síntomas similares a los ictus (son los conocidos como «imitadores de ictus»), que representan hasta el 21% de las activaciones de código ictus, como la migraña con aura, epilepsia o encefalitis, entre otros.

En el caso de la TVC en los niños, la forma de presentación es muy similar a la de los adultos, de evolución subaguda.

Neuroimagen

La estandarización de los protocolos de neuroimagen en el ictus en niños es todo un reto, ya que hay que tener en cuenta algunos aspectos importantes como son el uso de radiación ionizante en el caso de la TC, Angio-TC o de la arteriografía convencional, la potencial necesidad de sedación o de anestesia general para su realización y la variable disponibilidad de RM cerebral 24 horas/7 días en los hospitales. (Eker, y otros, 2019). Por otra parte, la alta frecuencia de entidades con formas de presentación clínica similar al ictus y la estrecha ventana terapéutica (en el caso de confirmarse un ictus isquémico que pueda ser potencialmente tratable con tratamientos de perfusión) hacen que sea necesario realizar un diagnóstico de certeza lo antes posible. Sin embargo, a pesar de la mayor sensibilidad y especificidad

de la RM, existe controversia entre los expertos en si debiera ser o no la primera prueba diagnóstica en las sospechas de ictus en niños, fundamentalmente porque los tiempos a la realización de RM son mucho más largos que para la realización de una TC craneal y se han descrito demoras de hasta 4 horas, aún en centros con vías clínicas de atención al ictus pediátrico. Pero también hay que tener en cuenta que hasta el 50% de los ictus en niños son hemorrágicos, por lo que tampoco se debe demorar la prueba de neuroimagen. Por ello, a efectos prácticos, si no hay disponibilidad de realización inmediata de RM



cerebral, se podría considerar la realización inicial de una TC craneal sin contraste que permita descartar la existencia de hemorragia cerebral, y complementarla con angio-TC en el caso de sospecha de oclusión de gran vaso que pueda beneficiarse del tratamiento con trombectomía mecánica, o en las hemorragias cerebrales, para identificar malformaciones vasculares subyacentes. (Fea & Mackay, 2020) En la figura 1 se propone un algoritmo para la elección de la prueba de neuroimagen en el caso de ictus agudo, basado en el consenso del International Paediatric Stroke Study Neuroimaging Consortium y del Paediatric Stroke Neuroimaging Consortium, pero modificado con el objetivo de priorizar el tiempo al diagnóstico en los casos que a priori pudieran beneficiarse de tratamientos de perfusión. No obstante, cada centro debería establecer sus propios algoritmos y protocolos de diagnóstico por neuroimagen en el ictus agudo en niños y adolescentes, teniendo en cuenta tanto la disponibilidad y tiempo a realización de cada una de las pruebas como las características clínicas del paciente (edad y sospecha diagnóstica). (Ferreiro, y otros, 2019)

Figura 1. Propuesta de algoritmo de estudios de neuroimagen en el ictus en niños y adolescentes. ARM:

angiografía por resonancia magnética; ATC: angiografía por tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

Evaluación etiológica

La evaluación básica, de primer nivel, que debe estar orientada a la identificación de las principales causas de ictus en este grupo de edad, incluye los siguientes estudios: ecocardiograma transtorácico (ETT) con inyección de suero agitado, estudios no invasivos de las arterias cerebrales intracraneales y extracraneales y estudios de laboratorio que incluyan marcadores inflamatorios. Aunque muchos autores incluyen también de forma rutinaria el estudio de hipercoagulabilidad, cada vez está más discutida su rentabilidad diagnóstica en aquellos casos en los que no existan antecedentes personales o familiares de trombosis. Cuando la causa del ictus sea evidente, por los antecedentes médicos o por los resultados de neuroimagen, como por ejemplo en niños con enfermedad de células falciformes, enfermedad de moyamoya, o en las disecciones arteriales traumáticas, se podría individualizar la estrategia diagnóstica y evitar la realización rutinaria de estudios que no vayan a aportar información relevante. (George, Tong, & Bowman, 2017). En los casos con sospecha de arteriopatía cerebral se ha señalado la utilidad de los estudios de imagen de pared arterial pregadolino y postgadolino, que han permitido identificar diferentes patrones de realce en las siguientes arteriopatías: focal transitoria, disección arterial, vasculitis primaria del sistema nervioso central y aneurismas disecantes, por lo que puede ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial.

Para el estudio diagnóstico de la TVC, la prueba de neuroimagen de elección es la RM cerebral con venografía, que permite identificar la trombosis venosa, evaluar la existencia de infartos venosos e identificar signos sugestivos de otitis media o de mastoiditis como causa de la TVC. En la TVC en niños sí se considera indicada la realización de un estudio de trombofilias como prueba diagnóstica de primer nivel.

Tratamiento

A pesar de los avances en el tratamiento del ictus con el desarrollo de unidades de ictus y los tratamientos de recanalización arterial en el caso del ictus isquémico como la trombólisis intravenosa (TIV) o la trombectomía mecánica (TM), su aplicación en la infancia y adolescencia es excepcional al haberse

excluido de los principales ensayos clínicos los menores de 18 años. En cualquier caso, todos los autores coinciden en que la toma de decisión terapéutica debe ser multidisciplinar, en centros de ictus con experiencia en la aplicación de estos tratamientos, especialmente aquellos con protocolos y vías clínicos específicos. (Greenham, Gordon, Anderson, & Mackay, 2016)

Cuidados Generales

La baja incidencia de ictus en la edad pediátrica limita la eficiencia de la implantación de unidades de ictus específicas para este grupo de edad, por lo que los niños con ictus son habitualmente atendidos en unidades de cuidados intensivos pediátricos durante al menos 24 horas. (Gutiérrez - Zuñiga, Fuentes, & Díez Tejedor, 2018). No obstante, los protocolos y vías clínicas, así como el seguimiento de la evolución y toma de decisiones clínicas deben realizarse de forma multidisciplinar, con la participación de neurólogos expertos en ictus junto con los médicos de cuidados intensivos pediátricos y neuropediatras. (Hellmich, y otros, 2020) Dichos protocolos deben tener en cuenta la importancia de la cerebroprotección no farmacológica basada en el control de la presión arterial, glucemia, temperatura corporal, saturación de oxígeno y prevención de complicaciones sistémicas y neurológicas, resultando especialmente temible el edema cerebral maligno. (Krishnamurthi, y otros, 2013)

- **Hiperglucemia:** presente hasta el 18% de los niños en la fase aguda del ictus, por lo que se recomienda monitorizarla y tratarla con insulina, procurando una reducción moderada y no agresiva para evitar hipoglucemias.
- **Fiebre:** complicación frecuente en niños con ictus, que alcanza hasta el 38%. Teniendo en cuenta el mal pronóstico del ictus asociado a la fiebre, se recomienda su tratamiento con antipiréticos, así como la identificación y tratamiento de posibles infecciones subyacentes, siguiendo las recomendaciones establecidas para el ictus en general.
- **Presión arterial:** se considera HTA a las cifras de presión arterial superiores al percentil 95 correspondiente a la edad del niño en, al menos, dos determinaciones. Su frecuencia en el ictus agudo en niños y adolescentes alcanza el 68%. Diversos estudios observacionales han comunicado una asociación entre la HTA en los primeros días tras el ictus y la mortalidad. Sin embargo, no existen evidencias que guíen sobre cómo tratar la HTA en el ictus en niños, pues podría tratarse de un fenómeno compensatorio, especialmente en aquellos casos con arteriopatía intracraneal, en los

que la reducción de las cifras de presión arterial podría aumentar el tamaño del infarto cerebral y, consecuentemente, empeorar el pronóstico.

- **Crisis convulsivas:** presentes hasta en el 20% de los niños con ictus isquémico. Además, se han detectado crisis sub- clínicas en la monitorización electroencefalográfica (EEG) hasta en el 23% de los niños con crisis sintomáticas. Por este motivo, se aconseja que, en niños con ictus y alteración del nivel de consciencia, se realice monitorización EEG.
- **Tratamiento del edema cerebral en el ictus isquémico:** se recomienda considerar el tratamiento con hemicraniectomía descompresiva en los niños y adolescentes con infarto cerebral maligno como una medida para aumentar la supervivencia. En una serie de 41 niños tratados con hemicraniectomía descompresiva, el 95% sobrevivió, y de ellos, hasta el 41% lo hizo sin déficit neurológico o con secuelas leves-moderadas. En general, en los niños con infartos extensos se recomienda la intervención precoz en las primeras 24 horas o considerar la monitorización clínica y radiológica estrecha durante las primeras 72 horas.

Trombólisis intravenosa en el ictus isquémico arterial

Hasta el momento solo se ha desarrollado un ensayo clínico en niños, el Thrombolysis in Paediatric Stroke (TIPS), que fue interrumpido por las dificultades del reclutamiento. No obstante, se dispone de un gran estudio observacional, multicéntrico de cohorte (International Paediatric Stroke Study) y diversas series de casos que muestran la potencial aplicación de los tratamientos de recanalización arterial en el ictus del niño y adolescente. Los diferentes estudios y guías de práctica clínica que han abordado este tema señalan como los principales retos a que hay que considerar: 1) la dificultad de diagnosticar el ictus isquémico en los niños, tanto por su presentación atípica como por la elevada frecuencia de entidades imitadoras de ictus, que hace que muchas veces se haya sobrepasado el tiempo de ventana terapéutica cuando se llega a la confirmación del diagnóstico, y 2) la elevada frecuencia de arteriopatía cerebral en los niños, que podría condicionar un incremento en el riesgo de transformación hemorrágica. Un reciente estudio retrospectivo que incluyó 26 niños tratados con TIV no reportó ningún caso de transformación hemorrágica, pero aplicando métodos estadísticos, el riesgo estimado de transformación hemorrágica en niños es de un 2,1% (95% índice de confianza [IC] 0%-6,7%). (Lawrence & Webb, 2016).

Los criterios que establece el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) son los siguientes:

- Edad superior a 8 años (se podría considerar también de 2 a 8 años de forma individualizada).
- Infarto cerebral agudo con una puntuación en la escala NIHSS pediátrica entre 4 y 24, y que el tratamiento se pueda administrar antes de las 4,5 horas del inicio de los síntomas.
- Exclusión de hemorragia cerebral en las pruebas de neuroimagen.
- Ausencia de contraindicaciones (v. **Tabla 2**).

En cuanto a los estudios de neuroimagen que hay que realizar antes de la indicación de TIV, existe alguna discrepancia entre autores, ya que algunos exigen la realización previa de RM cerebral que confirme el diagnóstico de ictus isquémico agudo, mientras que otros (incluyendo el NICE) consideran que sería suficiente con un estudio de TC normal o con mínimos signos precoces de isquemia cerebral siempre que se demuestre oclusión arterial parcial o completa en la angio-TC. (International Paediatric Stroke Study Neuroimaging Consortium and the Paediatric Stroke Neuroimaging Consortium, 2017)

Tabla 2. *Contraindicaciones para el tratamiento del infarto cerebral agudo con trombólisis intravenosa en niños y adolescentes. Adaptadas de guías NICE*

Inicio de los síntomas desconocido
Embarazo
Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea, aún con neuroimagen negativa
Pacientes que declinarían transfusión sanguínea si estuviera indicada
Antecedentes de hemorragia intracraneal previa
Malformación arteriovenosa, aneurisma o neoplasia cerebral conocidas
Presión arterial sistólica por encima del 15% del percentil 95 correspondiente a su edad, estando sentado o tumbado
Glucemia menor de 50 mg/dL o mayor de 400 mg/Dl
Diátesis hemorrágica: trombopenia menor de 100.000, tiempo de protrombina superior a 15 segundos, INR mayor de 1,4, o tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) mayor del límite superior de la normalidad
Síntomas sugestivos de infarto agudo de miocardio o postpericarditis que requiera evaluación cardiológica antes del tratamiento
Antecedentes de ictus, traumatismo craneoencefálico o cirugía intracraneal en los 3 meses anteriores
Cirugía mayor o biopsia en los 10 días antes (contraindicación relativa)
Hemorragia gastrointestinal o urinaria en los 21 días anteriores (contraindicación relativa)
Punción arterial en un lugar no comprimible o punción lumbar en los 7 días anteriores (contraindicación relativa). Los catéteres centrales a través de arterias comprimibles no se considera contraindicaciones
Neoplasia o finalización del tratamiento antitumoral en el último mes
Diátesis hemorrágica significativa. La disfunción plaquetaria leve, la enfermedad de von Willebrand leve u otras enfermedades hemorrágicas leves no son excluyentes

Criterios de exclusión relacionados con el ictus:

- Déficit leve: Puntuación en la escala NIHSS pediátrica menor de 4 en el momento de iniciar la perfusión de tPA o antes de la sedación para la neuroimagen, si así se ha requerido.
- Déficit neurológico grave que sugiere afectación cerebral extensa, con puntuación en la escala NIHSS pediátrica superior a 24, independientemente del volumen del infarto en neuroimagen
- Sospecha de ictus secundario a endocarditis bacteriana, enfermedad de moyamoya, enfermedad de células falciformes, meningitis o embolia de médula ósea, aire o grasa
- Diagnóstico de vasculitis aislada del sistema nervioso central (SNC) o de vasculitis secundaria. La arteriopatía cerebral focal de la infancia no se considera una contraindicación

Criterios de exclusión relacionados con la neuroimagen:

- Hemorragia intracraneal en la TC o RM
- Disección intracraneal (definida como distal a la salida de la arteria oftálmica)
- Infarto cerebral de gran tamaño, definido como aquel que afecta a un tercio o más del territorio de la arteria cerebral media.

Criterios de exclusión relacionados con fármacos:

- Alergia conocida al tPA
 - Los niños que hayan recibido tratamiento con heparina en las cuatro horas anteriores deben tener un TTPa normal.
 - Tratamiento previo con heparina de bajo peso molecular en las 24 horas anteriores.
-

INR: cociente internacional normalizado; NICE: National Institute for Health and Care Excellence;

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; RM: resonancia magnética. TC: tomografía computarizada; tPA: activador tisular del plasminógeno. (RCPCH, 2017)

Trombectomía Mecánica En El Ictus Isquémico Por Oclusión De Gran Vaso

Los buenos resultados de la TM en adultos han abierto la posibilidad de su aplicación en niños. Sin embargo, no se dispone de ensayos clínicos que muestren su seguridad en esta franja de edad y se utilizan criterios de indicación extrapolados a partir de ensayos clínicos que excluyeron a los menores de 18 años. Por tanto, la selección debe ser individualizada, teniendo en cuenta, además, la etiología del ictus isquémico. (Ntaios, y otros, 2018). A diferencia de los adultos, en que la mayoría de los casos de ictus secundario a oclusión de gran vaso son de causa cardioembólica o aterosclerótica, en los niños predominan las arteriopatías inflamatorias, en las que no se conoce la seguridad de la TM, y podría estar aumentado, al menos teóricamente, el riesgo de rotura arterial o de disección yatrógena. (Ohara, Farhoudi, Young - Bang, Koga, & Demchuk, 2020). Otras consideraciones que se precisa tener en cuenta son la gravedad del ictus, las diferencias en la presencia de colaterales, la mayor frecuencia de ictus de territorio posterior en niños, el tamaño de las arterias (ya que hasta los 5 años de edad no se alcanza el tamaño arterial del adulto y los dispositivos de TM no están diseñados para calibres inferiores), así como el mejor pronóstico, en general, del ictus en niños que en adultos, que podría condicionar el balance riesgo/beneficio en muchos casos. (Omran, y otros, 2019)

Las recomendaciones actuales solo consideran la opción de TM en los casos en los que se cumplan las siguientes premisas:

- a) Déficit neurológico incapacitante (como, por ejemplo, una puntuación en la escala NIHSS pediátrica mayor a 6).
- b) Confirmación de oclusión de gran vaso mediante pruebas radiológicas.
- c) Niños mayores, debido a la incertidumbre de la seguridad de la introducción de dispositivos endovasculares diseñados para el tamaño arterial de un adulto, así como a las recomendaciones de limitar el uso de contrastes yodados y la dosis de exposición de radiación en niños pequeños, por cuestiones de seguridad.
- d) La toma de decisión se debe realizar de forma multidisciplinar con la participación de neurólogos expertos en el tratamiento de ictus en niños.
- e) La intervención endovascular se debe realizar por intervencionistas con experiencia en la TM en adultos, así como en técnicas de diagnóstico y tratamiento endovascular en niños.

- f) Al igual que se ha señalado en el apartado dedicado a la TIV, la decisión de TM en un niño con ictus agudo debe ser individualizada, informando adecuadamente a los padres tanto de que se trata de un tratamiento en uso compasivo fuera de indicación aprobada como de los posibles riesgos.

Tratamientos Específicos Según La Causa

Arteriopatía cerebral focal unilateral de la infancia: en general, se utilizan los antiagregantes plaquetarios, y en caso de sospecha de arteriopatía post varicela se añaden antivirales. Es controvertido el uso de corticoides, ya que solo se dispone de un estudio retrospectivo que señala beneficio en la escala Pediatric Stroke Outcome Measure (concretamente en la subescala de valoración cognitiva/comportamental), (Parekh, Pemmasani, & Desai, 2019) pero con un claro sesgo de selección de los niños que recibieron tratamiento esteroideo, ya que casi la mitad de ellos presentaban angiopatía postvaricela, que suele tener mejor evolución que los demás casos de arteriopatía unilateral de la infancia. Si bien no es una contraindicación formal de TM, algunos autores han comenzado a señalar la falta de eficacia y posibles riesgos del tratamiento endovascular en estos casos, debido a la fragilidad de la pared arterial inflamada. (Pinter, y otros, 2019)

Enfermedad de células falciformes: el tratamiento del ictus isquémico en esta entidad se basa en la hidratación del paciente, oxigenoterapia para mantener la saturación arterial de oxígeno mayor al 95%, corrección de hipotensión sistémica y transfusión sanguínea urgente para conseguir niveles de hemoglobina superior a 10 g/dL, y reducir la hemoglobina S a menos del 15% del total. No se conoce ni la eficacia ni la seguridad de la TIV en la enfermedad de células falciformes y, de hecho, el único ensayo clínico de TIV en niños consideraba la enfermedad de células falciformes como criterio de exclusión del tratamiento por el riesgo de hemorragias cerebrales debido a la vasculopatía que asocia esta enfermedad y que la prioridad de tratamiento en la fase aguda debería ser la transfusión de sangre.

Tratamiento Del Ictus Hemorrágico En Niños Y Adolescentes

Al igual que en el ictus isquémico, la primera medida es estabilizar al paciente, asegurar la vía aérea y ofrecer cuidados generales que incluyen el control de la presión arterial, glucemia, fiebre y saturación arterial de oxígeno, así como las posibles crisis convulsivas. En el caso de enfermedad que predisponga a hemorragias como por ejemplo la hemofilia, se recomienda el tratamiento de reemplazo del factor deficitario, incluso antes de la prueba de neuroimagen. Cuando la causa de la hemorragia cerebral sea

el tratamiento anticoagulante, se deberá suspender el fármaco y revertir su efecto anticoagulante. Es importante realizar una monitorización clínica de la presión intracraneal, aunque no se recomienda de forma rutinaria la colocación de sensores de presión intracraneal por los riesgos de daño cerebral secundario a su implantación. En los casos de hidrocefalia se indicará un drenaje ventricular externo. En algunos casos, la hemicraniectomía descompresiva puede salvar la vida del niño y mejorar su pronóstico.

Con respecto al tratamiento etiológico, el abordaje de las malformaciones arteriovenosas se podrá realizar mediante neurocirugía, embolización endovascular o radiocirugía, de forma aislada o combinadas. (Prakapenia, y otros, 2018) La decisión del tratamiento debe ser multidisciplinar, considerando la localización de la malformación arteriovenosa (MAV), su tamaño y complejidad. En las fístulas arteriovenosas el tratamiento de elección es la embolización, seguida de la cirugía en casos seleccionados. (Putala, y otros, 2017). Por último, en los cavernomas sintomáticos, con hemorragias recurrentes o con efecto de masa significativo o localizados en fosa posterior, se puede considerar la resección neuroquirúrgica. Sin embargo, la decisión terapéutica en los cavernomas localizados en el tronco del encéfalo es mucho más difícil, puesto que la resección quirúrgica conlleva riesgos importantes, con hasta 6% de mortalidad, 33% de morbilidad perioperatoria y 21% de secuelas neurológicas iatrogenas. En los casos de cavernomatosis múltiple, la resección quirúrgica debe limitarse a las lesiones sintomáticas. (Rafay, y otros, 2008)

Tratamiento De La Tvc En Niños Y Adolescentes

Se basa en los cuidados generales, tratando posibles desencadenantes como la fiebre, infecciones, anemia o deshidratación, y tratamiento anticoagulante, excepto en las trombosis del seno lateral secundarias a infección ótica o mastoiditis, en que el tratamiento de elección sería el tratamiento antibiótico y abordaje quirúrgico para eliminar la infección. (Raghavan, y otros, 2019). Es importante realizar una monitorización clínica de la posible hipertensión intracraneal, con exploraciones neurológicas repetidas que incluyan el examen del fondo de ojo. Con respecto al tratamiento anticoagulante, se puede comenzar tanto con heparina no fraccionada como con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), pero en ambos casos es necesario realizar una monitorización de los niveles de anticoagulación con evaluaciones seriadas del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) en el

caso de la heparina no fraccionada o de los niveles de antifactor X activado (anti-Xa) en las HBPM. (Rice & Scolding, 2020). Una vez pasada la fase aguda, para la anticoagulación a largo plazo se utilizarían anticoagulantes orales durante 3-6 meses si la causa de la TVC se ha resuelto, o de forma indefinida, en el caso de trombofilias graves. (Rivkin, y otros, 2015)

CONCLUSIONES

El ictus en la infancia y en el adulto joven es un reto diagnóstico y terapéutico por la gran diversidad de entidades que pueden causarlo y que condicionan, tanto el proceso diagnóstico los tratamientos en fase aguda y en prevención secundaria como la propia recuperación de los pacientes. Es importante ofrecer una atención especializada y multidisciplinar a los niños y adultos jóvenes con ictus que permita identificar lo antes posible la causa del ictus y ofrecer el tratamiento más adecuado. Aunque sean menos frecuentes que en edades avanzadas, ocasionan una importante morbimortalidad y alto coste económico por las secuelas motoras, cognitivas y del comportamiento que generan, con un impacto negativo, no solo en la calidad de vida de los pacientes, sino también de sus familiares (Youngers, 2019)

BIBLIOGRAFIA

- Aarnio, K., Rodríguez, J., Asedio, B., Hardt, J., Broman, J., Tulkki, L., . . . Putala, J. (13 de Noviembre de 2018). Regreso al trabajo después de un accidente cerebrovascular isquémico en adultos jóvenes: un estudio de seguimiento basado en registros. *91(20)*. American Academic Neurology. doi:10.1212/WNL.00000000000006510
- Alakbarzade, V., Taylor, A., Scully, M., Simister, R., & Chandrqatheva, A. (2018). Utility of current thrombophilia screening in young patients with stroke and TIA. *3(4)*, 231 -236. Stroke and Vascular Neurology. doi:10.1136/svn-2018-000169.
- Alba, M., Espigol - Frigolé, G., Prieto, S., Tavera - Bahillo, I., García, A., Butjosa, M., . . . Cid, M. (09 de 2011). Central nervous system vasculitis: still more ques- tions than answers. *9(3)*, 437 - 448. National Libray of Medicine. doi:doi: 10.2174/157015911796557920.
- Alshekhlee, A., Geller, T., Mehta, S., Storkan, M., Al Khalili, Y., & Cruz Flores, S. (11 de 2013). Throm- bolysis for children with acute ischemic stroke: A perspective from the kids 'inpatient

- database'. 49(5), 313 - 8. National Library of Medicine. doi:doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.014.
- Amlie - Lefond, C., Shaw, D., Cooper, A. W., Kirton, A., Tala, R., Abraham, M., . . . Barry. (17 de 12 de 2019). Risk of Intracranial Hemorrhage Following Intra- venous tPA (Tissue-Type Plasminogen Activator) for Acute Stroke Is Low in Children. 2020(51), 542 - 548. Stroke. doi:10.1161/STROKEAHA.119.027225
- Amlie-Lefond, C., De Veber, G., Chan, A. K., Benedictina, S., Bernardo, T., Carpintero, J., . . . Ichord, R. (06 de 2009). Use of alteplase in childhood arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. 8(6), 530 -6. National Library of Medicine. doi:10.1016/S1474-4422(09)70106-1.
- Barry, M., Hallam, D., Benard, T., & Amlie - Lefond, C. (06 de 2019). What is the Role of Mechanical Thrombectomy in Childhood Stroke? 95, 19 - 25. National Library of Medicine. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.01.009
- Bernard, T., Manco-Jhonson, M., Lo, W., Mackay, M., Ganesan, V., De Veber, G. G., . . . Jordan. (08 de 12 de 2011). Towards a consensus-based classification of child- hood arterial ischemic stroke. 2012(43), 371 -377. Stroke. doi:10.1161/STROKEAHA.111.624585
- Bhattacharyya, S., & Berkowitz, A. L. (06 de 2016). . Primary angiitis of the central nervous system: avoiding misdiagnosis and missed diagnosis of a rare disease. 16(3), 195 - 200. National Library of Medicine. doi:10.1136/practneurol-2015-001332.
- Braun, K., Chbier, S., Kirkham, F., Uiterwaal, C., Tardieu, M., & Sébire, G. (02 de 2009). The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke. 132 (parte2), 544 - 57. National Library of Medicine. doi:10.1093/cerebro/awn313.
- Brigh, C., Harwinkins, M., Guha, J., Henson, K., Winter, J., Feltbower, R., . . . Reulen, R. (25 de 01 de 2017). Risk of Cerebrovascular Events in 178 962 Five-Year Survivors of Cancer Diagnosed at 15 to 39 Years of Age: The TYACSS (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study). 2017, 135, 1194 - 1210. Circulation . doi:10.1161/CIRCULACIONAHA.116.025778
- Bushnell, C., McCullough, L., Awad, I., Chireu, M., Fedder, W., Furia, K., . . . Towfigi, A. (06 de 02 de 2014). Guidelines for the Prevention of Stroke in Women: A Statement for Healthcare

- Professionals From the American Heart Association/American Stroke. *2014*(45), 1545 - 1588. Stroke. doi:10.1161/01.str.0000442009.06663.48
- Crespo, B., Willeit, J., Toll, T., Kiech, S., Pinho, T., Canhao, P., & Ferro, J. (05 de 2019). Etiologic Evaluation of Ischemic Stroke in Young Adults: A Comparative Study between Two European Centers. *28*(5), 1261 - 1266. National Library of Medicine. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.019
- Dardiotis, E., Aloizou, A. -M., Markoula, S., Siokas, V., Tsarouhas, K., Tzanakakis, G., . . . Spandidos. (03 de 2019). Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *54*(3), 779 -796. National Library of Medicine. doi:10.3892/ijo.2019.4669.
- Deb-Chatterji, M., Schuster, S., Haeussler, V., Gerloff, C., & Thomalla, G. (06 de 06 de 2019). Primary angiitis of the central nervous system: New potential imaging techniques and biomarkers in blood and cerebrospinal fluid. *10*, 568. National Library of Medicine. doi:10.3389/fneur.2019.00568. eCollection 2019.
- Dlamini, N., Yau, I. M., Mikulis, D. J., Elbers, J., Delgado, M., Askalan, R., . . . Moharir, M. (16 de 03 de 2018). Arterial Wall Imaging in Pediatric Stroke. *2018*(49), 891 - 898. Stroke. doi:10.1161/STROKEAHA.117.019827
- Edwards, J., Kapoor, A., Linkewich, E., & Swart, R. (04 de 2018). Return to work after young stroke: A systematic review. *13*(3), 243 - 256. Pubmed. doi:10.1177/1747493017743059
- Eker, M., Verhoeven, J., Vaartjes, I., Van Nieuwenhuizen, K., Kijin, C., & De Leeuw, F. E. (21 de 05 de 2019). Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *92*, 21, e2444-e2454. Neurology. doi:10.1212/WNL.0000000000007533.
- Ekker, M., Bota, E., Singhal, A., Sin tan, K., Debette, E., Tuladhar, A., & De Leeuw, F. -E. (09 de 2018). Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *17*(8), 790 - 801. Lancet Neurol. doi:10.1016/S1474-4422(18)30233-3.
- Ekker, M., Jacob, M., ME de Dongen, M., Aarnio, K., Annamalai, A., Arauz, A., . . . Debette, S. (01 de 07 de 2000). Global Outcome Assessment Life-long after stroke in young adults initiative-The GOAL initiative: Study protocol and rationale of a multicentre retrospective individual patient data meta-analysis. *9*(11), 1 -10. BMJ Open. doi:10.1136/bmjopen-2019-031144.

- Fean, N., & Mackay, M. (02 de 2020). Focal cerebral arteriopathy and childhood stroke. *33(1)*, 37-46. *Curr Opin Neurol*. doi:10.1097/OMA.0000000000000787.
- Ferreiro, D., Fullerton, H. B., Daniels, E., DeBaun, M., De Veber, G. I., Jordan, L., . . . Meldau, J. (28 de 01 de 2019). Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. doi:10.1161/STR.0000000000000183
- George, M., Tong, X., & Bowman, B. (1 de 06 de 2017). Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Strokes in Younger Adults. *74(6)*, 695 -703. *JAMA Neurol*. doi:10.1001/jamaneurol.2017.0020
- Gökcal, E., Nifftaliyev, E., & Asil, T. (08 de 07 de 2017). Etiological classification of ischemic stroke in young patients: a comparative study of TOAST, CCS, and ASCO. *117*, 643 - 648. *Acta Neuroliga Belgica*. doi:10.1007/s13760-017-0813-8
- Greenham, M., Gordon, A., Anderson, V., & Mackay, M. (06 de 03 de 2016). Outcome in Childhood Stroke. *2016(47)*, 1159 - 1164. *Stroke*. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011622
- Gutiérrez - Zuñiga, R., Fuentes, B., & Díez Tejedor, E. (08 de 2018). Cryptogenic stroke. A non-diagnosis. *151(3)*, 116-122. *Med Clin (Barc)*. doi:10.1016/j.med- cli.2018.01.024.
- Hellman, P., Nieuwenhuizen, O. V., Kappelle, L., Klijn, C., & Braun, K. (2011). Measuring outcome after arterial ischemic stroke in childhood with two different instruments. *32(5)*, 463 - 470. *Cerebrovascular Diseases*. doi:doi.org/10.1159/000332087
- Hellmich, B., Agueda, A., Monti, S., Buttgereit, F., De Boyson, H., Brouwer, E., . . . Mukhtyar, C. (01 de 2020). 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *79(1)*, 19 - 30. *Ann Rheum Dis*. doi:10.1136/annrheum- dis-2019-215672.
- International Paediatric Stroke Study Neuroimaging Consortium and the Paediatric Stroke Neuroimaging Consortium. (04 de 2017). Pathways for Neuroimaging of Childhood Stroke. *69*, 11 -23. *Pediatr Neurol*. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.004.
- Investigadores del CADIS: Markus, Hugh; Hayter, Isabel; Levi, Cristobal; Feldman, Adina; Venables, Graham; Norris, Juan. (04 de 2015). *Antiplatelet treatment compared with anticoagulation*

treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial., 14(4), 361 -7.

National Library of Medicine. doi:10.1016/S1474-4422(15)70018-9

Krishnamurthi, R., Feigin, V., Forouzanfar, M., Mensah, G., Connor, M., Bennet, D., . . . Barker - Collo, S. (11 de 2013). Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. 1(5), e259 - 81. Lancet Glob Health. doi:10.1016/S2214-109X(13)70089-5.

Lawrence, C., & Webb, J. (12 de 02 de 2016). Sickle Cell Disease and Stroke: Diagnosis and Management. 16(27). Topical Collection on Stroke. doi:10.1007/s11910-016-0622-0.

Li, F., Zhu, L., Zhang, J., He, H., Qin, Y., Cheng, Y., & Xie, Z. (23 de 09 de 2019). Stroke: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. 10. Sec. Stroke. doi:10.3389/fneur.2019.00993

Marciniec, M., Sapko, K., Kulczynski, M., Popek - Marciniec, S., Szczepanska - Szerej, A., & Rejdak, K. (12 de 2019). Non-traumatic cervical artery dissection and ischemic stroke: A narrative review of recent research. 187(105561). Clin Neurol Neurosurg. doi:10.1016/j.clineuro.2019.105561.

Ntaios, G., Papavasileiou, V., Sagris, D., Makaritsis, K., Vemmos, K., Steiner, T., & Michel, P. (15 de 01 de 2018). Closure of Patent Foramen Ovale Versus Medical Therapy in Patients With Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack. 2018(49), 412 -418. Stroke. doi:10.1161/STROKEAHA.117.020030

Ohara, T., Farhoudi, M., Young - Bang, O., Koga, M., & Demchuk, A. (02 de 2020). The emerging value of serum D-dimer measurement in the work-up and management of ischemic stroke. 15(2), 122 -131. Int J Stroke. doi:doi: 10.1177/1747493019876538.