



Ictus pediátrico

Pediatric stroke

Paloma Menéndez-Valladares^{1,2,3}, Irene Alonso-Pérez⁴, Alejandro Fuerte-Hortigón²,
Ana Domínguez-Mayoral^{2*}, Teresa Busquier⁵, Mónica Rivero⁶, María Luque⁴, Flora Sánchez¹,
Juan M. Borreguero¹ y Joan Montaner²

¹Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena;

²Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBIS;

³Comisión de Neuroquímica y Enfermedades Neurológicas, Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC-ML);

⁴Servicio de Pediatría, Neuropediatría, Hospital Universitario Virgen Macarena;

⁵Servicio de Radiología, Hospital Universitario Virgen Macarena;

⁶Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España

Resumen

El ictus en la edad pediátrica es una emergencia neurológica infradiagnosticada. Solo se diagnostican en fase aguda el 48% de estos ictus. Con frecuencia el diagnóstico es tardío. Como consecuencia, los supervivientes van a presentar importantes secuelas motoras, cognitivas o del lenguaje. Ante la presencia de signos de alarma de menos de 24 horas de evolución, debe activarse el «código ictus pediátrico». Este protocolo ya ha sido implantado en algunos centros de la red hospitalaria nacional. La clínica de sospecha en el niño es muy inespecífica. Lo ideal sería disponer de un panel de biomarcadores validado para ayudar al diagnóstico. La encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal es la patología neurovascular pediátrica en la que más se han centrado los estudios de biomarcadores. La clasificación del ictus es dependiente de la naturaleza de la lesión cerebral (isquémica o hemorrágica) y de la edad del niño: perinatal (entre la semana 20 de gestación y los 28 días de vida) y posnatal (entre el día 28 y los 15-19 años). Los biomarcadores que presentan mayor potencial se relacionan con el tejido nervioso: proteína S100 de unión al calcio (S100B), enolasa neuronal específica (NSE), proteína ácida fibrilar glial (GFAP), ubiquitina carboxiterminal hidrolasa L1 (UCHL-1) y activina A; con el sistema neurovascular: adrenomedulina (AM); con la inflamación: interleucina-6 (IL-6); y con el estrés oxidativo: F2-isoprostanos. Por otro lado, las pruebas complementarias *a posteriori*, como los paneles genéticos, van a permitir conocer la etiología del ictus.

Palabras clave: Ictus pediátrico. Perinatal. Neonatal. Isquemia cerebral. Biomarcadores.

Abstract

Stroke in pediatrics is an underdiagnosed neurological emergency. Only 48% of strokes are diagnosed in the acute phase. Diagnosis is often delayed. As a result, survivors will present significant sequels in terms of motor, cognitive and language impairment. Upon the presence of warning signs of less than 24 hours of evolution, the «pediatric stroke code» should be activated. This strategy has already been implemented in some centers of the national hospital network. The clinical manifestations of suspected stroke in children are very unspecific. Ideally, a validated biomarker panel would be available to aid diagnosis. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy is the pediatric neurovascular pathology on which biomarker studies have focused the most. Stroke classification is dependent on the nature of the brain injury (ischemic or hemorrhagic), and on the age of the child: perinatal (between 20 gestational weeks and 28 postnatal days), and postnatal (between day 28 and 15-19 years). The biomarkers with the greatest potential are associated with nervous tissue: S100 calcium-binding protein (S100B), neuron specific enolase (NSE), glial fibrillary acidic protein (GFAP), ubiquitin carboxyterminal hydrolase L1 (UCHL-1), and activin A; the neurovascular system: adrenomedulin (AM); inflammation: interleukin-6 (IL-6); and oxidative stress: F2-isoprostanos. On the other hand, a later complementary test, such as genetic panels, will provide information on the stroke etiology.

Keywords: Pediatric stroke. Perinatal. Neonatal. Brain ischemia. Biomarkers.

* **Autora de correspondencia:**
Ana Domínguez-Mayoral
E-mail: anadmayoral@gmail.com

Fecha de recepción: 28-11-2023
Fecha de aceptación: 05-12-2023
DOI: 10.24875/KRANION.M23000070

Disponible en internet: 13-03-2024
Kranion. 2024;19:5-13
www.kranion.es

1577-8843 / © 2023 Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

IMPORTANCIA DEL ICTUS PEDIÁTRICO

La Organización Mundial de la Salud define el ictus como «el rápido desarrollo de manifestaciones clínicas de afectación local (o global) de la función cerebral, con síntomas que duran 24 horas o más, o que conducen a la muerte, sin causa aparente que no sea de origen vascular»¹.

Existen diferencias entre niños y adultos, siendo en ambos casos una emergencia neurológica, en la que es necesaria una atención rápida para poder aplicar medidas terapéuticas que limiten el daño cerebral. En los adultos representa la segunda causa de muerte en el mundo, y la tercera causa conjunta de muerte y discapacidad². En los niños es una de las 10 causas principales de mortalidad: 7-28% para el ictus isquémico y 6-54% para el hemorrágico; además, en los supervivientes existe un alto riesgo de morbilidad (alrededor del 80% presentarán secuelas a largo plazo), lo que implica déficits neurológicos permanentes. La calidad de vida se verá afectada en este grupo de población, cuya esperanza de vida es inherentemente mayor que en los adultos. Las principales secuelas que presentan son motoras, en un 50-80% de los casos, seguidas de dificultades en el aprendizaje y el desarrollo de funciones cognitivas en un 30-67% y de alteraciones del lenguaje en un 30%³.

Entre todos los ictus en la edad pediátrica, la prevalencia del ictus hemorrágico es del 35-54%, a diferencia de lo que ocurre en los adultos, en quienes esta es inferior (7,5-19%). Dicha prevalencia, junto con otras variables, contribuye al incremento en la tasa de mortalidad del ictus hemorrágico pediátrico⁴.

Aunque el ictus es menos frecuente en los niños que en los adultos, su impacto social, mortalidad y morbilidad a medio-largo plazo son mayores. Por lo tanto, es de gran importancia establecer un diagnóstico precoz. Sin embargo, como se recoge en la literatura, la realidad es que con frecuencia existe un retraso en el diagnóstico⁵. Dada la similitud con otras patologías, la ausencia de signos patognomónicos y la gran variabilidad de los síntomas, el ictus en los pacientes pediátricos suele diagnosticarse inadecuadamente ante la falta de sospecha clínica. Solo alrededor del 25% de los niños con síntomas neurológicos significativos serán diagnosticados de ictus⁶.

Según los datos recogidos en el año 2021 por el Instituto Nacional de Estadística (INE), en la encuesta de morbilidad hospitalaria con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular, hubo 20 altas hospitalarias en menores de 1 año y 204 altas hospitalarias en el rango de 1 a 14 años. En lo referente a la mortalidad, en el mismo periodo, se registraron dos defunciones en menores de 1 año y cinco en el rango de 1 a 14 años⁷. Según estos datos epidemiológicos y, teniendo en cuenta la población pediátrica de referencia de nuestro hospital (aproximadamente 70.000), se esperaría encontrar una media de nueve ictus anuales, de los que cinco serían isquémicos.

Es posible mejorar la evolución y el pronóstico de estos pacientes, así como su calidad de vida, con medidas de neuroprotección temprana y, en determinados casos, mediante terapias de reperfusión aguda⁸.

Actualmente, el Grupo de Ictus Pediátrico de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica trabaja en la creación de una red nacional para el estudio y la investigación de esta patología, con el objetivo de mejorar el diagnóstico temprano y establecer planteamientos terapéuticos en esta población. La estrategia pasa por el estudio de la epidemiología, de los posibles factores de riesgo y de la etiología del ictus pediátrico. Destaca la necesaria colaboración de los neurólogos infantiles para conseguir un mayor conocimiento de esta afección, con el fin de facilitar la toma de decisiones y poder llevar a cabo estudios y ensayos terapéuticos multicéntricos (<https://www.senep.es/#grupostrabajo>). La creación de un «código ictus pediátrico» ya es una realidad y se está implantando en algunos hospitales de la red nacional⁹⁻¹¹.

CLASIFICACIÓN SEGÚN LA FISIOPATOLOGÍA Y LA EDAD DEL NIÑO

Podemos clasificar estas enfermedades neurovasculares según la fisiopatología y la edad del niño (Tabla 1).

Isquemia global

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) neonatal es una patología neurovascular que ocurre durante el periodo prenatal, intraparto o posnatal. Está causada por un flujo inadecuado de oxígeno al cerebro del bebé como consecuencia de un episodio hipóxico-isquémico. Es una de las complicaciones más graves que tienen lugar durante el parto que afecta a los recién nacidos a término y requiere ventilación asistida²¹. Presenta una alta tasa de mortalidad, dado que alrededor del 60% de los niños que presenten EHI morirán o presentarán secuelas graves (retraso mental, epilepsia, parálisis cerebral) alrededor de los 2 años²².

La incidencia de EHI sigue siendo muy alta (1-3 casos/1000 nacidos vivos en los países desarrollados y 1-8 casos/1000 nacidos vivos en los países en vías de desarrollo) a pesar de los numerosos avances en el campo de la medicina obstétrica²³. La única terapia efectiva hasta la fecha es la hipotermia terapéutica, aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos. A pesar de recibir este tratamiento, los niños con EHI moderada o grave siguen presentando complicaciones importantes, con una mortalidad del 28%, parálisis cerebral en el 22% y retraso cognitivo en el 24%, entre otras²³.

La evaluación inicial incluye una combinación de pruebas clínicas y bioquímicas, que van a determinar si un niño es candidato para recibir hipotermia terapéutica. Se analizan los antecedentes del recién nacido (edad gestacional ≥ 36 semanas, peso al nacimiento ≥ 1800 g,

TABLA 1. Clasificación de las enfermedades vasculares cerebrales en los niños según su fisiopatología y la edad

Enfermedades relacionadas con eventos vasculares cerebrales en niños	Manifestaciones clínicas	Incidencia	Mortalidad	Estrategias terapéuticas
Isquemia global¹²				
Encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal	– Hipoxemia, hipercapnia, acidosis metabólica, parálisis cerebral (20%) – Secuelas a largo plazo	1-8 a 25/1000	25-50%	– Hipotermia terapéutica
Isquemia/hemorragia localizada (ictus)				
<i>Ictus perinatal (semana 20 de gestación a 28 días posparto)</i>				
Ictus isquémico¹²⁻¹⁴				
Arterial	– Convulsiones (72%), parálisis cerebral (26-68%)	5 a 43/100.000	2%	– Sin definir
Trombosis venosa cerebral	– Convulsiones, alteraciones de la consciencia	2,6/100.000	2-19%	– Tratados con anticoagulación
Ictus hemorrágico ¹⁵⁻¹⁷	– Encefalopatía, convulsiones, hipotonía, debilidad focal	0,1-16/100.000	13-25%	– Corregir trombopenia o deficiencias de factores de la coagulación
<i>Ictus posnatal (28 días posnatal a 15-19 años)</i>				
Ictus isquémico^{18,19}				
Arterial	– Cefalea (20-50%), alteración del estado mental (17-38%), convulsiones (15-25% en niños < 6 años)	1,2/100.000	7-28%	– Terapias de reperfusión en el ictus arterial Anticoagulación en trombosis venosa
Trombosis venosa cerebral				
Ictus hemorrágico ^{19,20}	– Cefaleas/alteración del nivel de consciencia	1,7/100.000	6-54%	Sin definir

momento de inicio de la hipotermia ≤ 6 horas), las puntuaciones del test de Apgar (≤ 5 a los 5 minutos), el examen neurológico para determinar evidencia de encefalopatía de moderada a grave (escala de Sarnat modificada), el equilibrio ácido-base para detectar acidosis metabólica ($\text{pH} \leq 7$ o déficit de base ≥ 16 mmol/l; su valor se correlaciona con la gravedad de la lesión cerebral) y otras pruebas de laboratorio para determinar si hay un daño secundario (elevación de las transaminasas hepáticas, coagulopatía y valores elevados de troponina cardíaca I)^{24,25}.

También es ampliamente usada la escala de Thompson para determinar el tratamiento mediante hipotermia. Presenta un alto valor predictivo para los eventos adversos y ofrece una evaluación más precisa que el examen de Sarnat modificado²⁴.

Isquemia o hemorragia localizada (ictus)

Un ictus es una lesión cerebral focal, a diferencia de la EHI, que es global. El ictus es dependiente de la edad del niño y, según la naturaleza de la lesión cerebral, puede ser isquémico o hemorrágico.

Ictus perinatal

Tiene lugar entre la semana 20 de gestación y los 28 días posparto²⁶. Es la primera causa de hemiparesia en la infancia. Según su etiología puede ser isquémico o hemorrágico, y según la edad del niño se subdivide en:

- Ictus fetal: entre la semana 20 de gestación y el nacimiento.
- Ictus neonatal: desde el parto hasta los 28 días de vida.
- Ictus presumiblemente perinatal: ictus diagnosticado después del periodo perinatal mediante neuroimagen, pero que se presume que ocurrió durante dicho periodo.

Dentro de los numerosos factores de riesgo que presenta esta patología, los más importantes y que ocurren con mayor frecuencia son las arteriopatías cerebrales, seguidas de las cardiopatías congénitas y adquiridas las enfermedades sistémicas y metabólicas, los traumatismos y las intoxicaciones, las infecciones, factores maternos y obstétricos, y la patología placentaria^{27,28}. Se cree que el lado fetal de la placenta es el origen más frecuente de los émbolos, los cuales alcanzan la circulación arterial

aórtica debido a que las características de la circulación fetal y neonatal precoz permiten obviar el filtro pulmonar y hepático²⁹.

El ictus isquémico perinatal es una afección infra-diagnosticada, dado que solo la mitad de los casos son sintomáticos durante el periodo neonatal. Una gran parte de ellos se detectarán por anomalías posteriores del neurodesarrollo, diagnosticándose casi siempre después de que el paciente cumpla 1 año. Un diagnóstico precoz del ictus perinatal puede reducir las complicaciones neurológicas agudas (convulsiones, hipertensión intracraneal, etc.), así como la discapacidad crónica³⁰.

No hay evidencias del uso de terapias hiperagudas (trombólisis intravenosa o trombectomía) para neonatos con obstrucción arterial, dada la fragilidad de los vasos sanguíneos en los menores de 1 año³¹. Por lo tanto, es de gran importancia proporcionar medidas neuroprotectoras que tienen la finalidad de disminuir el daño asociado a la inmunomodulación y, con ello, mejorar el pronóstico clínico⁴.

La hemorragia intraventricular de matriz germinal es la forma más frecuente de hemorragia intracraneal en los niños prematuros (peso < 1500 g). Dada su etiopatogenia es considerada una condición diferenciada del ictus hemorrágico³².

Ictus posnatal

Tiene lugar entre los 28 días y los 15-19 años. Según su fisiopatología, se divide en ictus isquémico (50%) o hemorrágico (50%).

La clínica de un ictus posnatal puede variar según la edad del paciente. En los niños mayores suele cursar con déficit neurológico focal, sobre todo motor, con paresia de un miembro o un hemicuerpo y con o sin afasia. En los niños menores de 2 años es más inespecífica; es frecuente el inicio con crisis epilépticas o con disminución del nivel de consciencia³³. Además, existe una asociación entre el ictus pediátrico y el déficit de atención por hiperactividad y el autismo³⁴.

Para evaluar la recuperación neurológica tras un ictus pediátrico se han elaborado numerosas escalas, pero las únicas validadas para este rango de edad son la escala PSOM (*Pediatric Stroke Outcome Measure*), el cuestionario psRRQ (*Pediatric Stroke Recurrence and Recovery Questionnaire*) y la escala PSQML (*Pediatric Stroke Quality of Life Measure*)³⁵.

La principal diferencia con el adulto es que pueden presentar síntomas o signos inespecíficos, y las pruebas de imagen, como la resonancia magnética (RM), no siempre están disponibles. Como ya se ha descrito, es una patología infradiagnosticada y con un diagnóstico tardío, por lo que las opciones terapéuticas son escasas³⁶.

En el ictus isquémico arterial, la principal causa son las arteriopatías no ateroscleróticas, siendo frecuentes también las vasculopatías, las causas cardioembólicas y las disecciones^{34,37}.

Las hemorragias cerebrales suponen más del 50% de los ictus pediátricos. La tasa de mortalidad en los niños que han sufrido un ictus hemorrágico es más alta que en el isquémico y no hay un tratamiento claramente definido³⁸. La principal causa son las malformaciones arteriovenosas cerebrales, seguidas de las coagulopatías sistémicas y otras lesiones vasculares cerebrales localizadas (malformaciones cavernosas, aneurismas o vascularidad tumoral)^{34,39}.

En una revisión reciente se han descrito los avances más significativos en el tratamiento de los niños con ictus isquémico⁸: el empleo de medidas neuroprotectoras específicas en las fases iniciales y el incremento en el uso de terapias de reperfusión en el ictus isquémico arterial pediátrico. Se ha demostrado que la fibrinólisis con alteplasa es segura en los niños con ictus isquémico arterial administrada en un tiempo ≤ 4,5 horas desde el inicio de los síntomas. Igualmente, la trombectomía en los niños con oclusión de gran vaso mejora el pronóstico funcional. Se han publicado algunas series en pacientes menores de 2 años en las que se ampliaron la ventana terapéutica y la edad de aplicación de la fibrinólisis intravenosa, pero es algo que no aparece en las guías^{40,41}. Hasta ahora, la trombectomía mecánica estaba limitada por la dificultad técnica en la etapa infantil, pero un metaanálisis ha demostrado la seguridad de la técnica por encima del año de edad en centros especializados y con experiencia⁴².

Las áreas que más se están estudiando actualmente se enfocan en determinar la dosificación eficaz de los agentes trombolíticos, la optimización de los criterios de selección para realizar la trombectomía y la búsqueda de biomarcadores que ayuden a identificar el tratamiento óptimo para cada paciente⁸.

CÓDIGO ICTUS PEDIÁTRICO: CRITERIOS DE ACTIVACIÓN Y ACTUACIÓN

Signos de alarma

Según la edad del paciente, la clínica del ictus pediátrico puede variar. En los menores de 2 años es muy inespecífica, siendo frecuentes las crisis epilépticas o la disminución del nivel de consciencia al inicio. Por el contrario, en los niños mayores suele cursar con déficit neurológico focal, sobre todo motor, con paresia de un miembro o de un hemicuerpo y con o sin afasia³³.

Los siguientes síntomas o signos de inicio brusco en las últimas 24 horas deben poner en alerta a los profesionales sanitarios⁹⁻¹¹:

- Crisis focales repetidas de más de 1 hora de duración en niños no epilépticos o con déficit focal (cara-brazo o cara-brazo-pierna).
- Alteraciones agudas en el habla, que generan un lenguaje incoherente o disartria.

TABLA 2. Diagnóstico diferencial en el ictus pediátrico

Stroke mimics «no benignos»	Stroke mimics «benignos»
Cerebelitis	Crisis focales
Edema hemisférico (diabetes, hiperamonemia)	Hipoglucemia
Hemiplejia alternante	Migraña con aura
Encefalomiелitis aguda diseminada	Parálisis facial
Encefalopatía posterior reversible	Origen psicógeno/funcional
Infecciones del sistema nervioso central (meningitis, encefalitis, etc.)	Síncope
Migraña hemipléjica familiar	
Neurotoxicidad (quimioterapia/radioterapia)	
Tumores	

- Alteraciones visuales bruscas en uno o ambos ojos. Lo más frecuente es la hemianopsia (defecto del campo visual). También puede producirse una desviación oculocefálica, que va dirigida hacia el lado de la lesión en los ictus supratentoriales y hacia el lado sano en los infratentoriales.
- Hemiplejia o hemiparesia de inicio brusco o progresivo.
- Alteraciones en la marcha e inestabilidad.
- Alteraciones repentinas de pares craneales: diplopía (visión doble), disfagia (dificultad para tragar), paresia facial o hipoestesia trigeminal.
- Trastorno sensorial agudo que cursa con hipoestesia (acorchamiento) o parestesia (hormigueo).
- Cefalea intensa asociada a vómitos.
- Movimientos extrapiramidales en un hemicuerpo de inicio brusco.
- Alteraciones en el nivel de consciencia.

Conviene dedicar una atención especial a los niños con las siguientes enfermedades: cardiopatías congénitas o adquiridas, drepanocitosis, diátesis hemorrágica o trombótica, tumores o tratamientos con quimioterapia, y traumatismos cervicales o craneales.

Criterios de activación

La población diana hacia la que se dirige son los niños con edades comprendidas entre 0 y 14 años. En el rango de 0-2 años no está indicado realizar el tratamiento con fibrinólisis intravenosa. Según los últimos estudios publicados, existe evidencia de trombectomía en mayores de 1 año en centros especializados⁴². Es importante realizar un diagnóstico diferencial previo para descartar los *stroke mimics* (Tabla 2), muy frecuentes en la edad pediátrica.

Para proceder a la activación del código ictus pediátrico hay que considerar los siguientes aspectos:

- Tiempo de evolución de los síntomas: deben haber transcurrido menos de 6 horas desde el evento, o menos de 24 horas si se cumple alguno de los signos de alarma descritos en el apartado anterior. El inicio de los síntomas se considera desde que se vio al niño normal. En caso de que sea un ictus del despertar, el tiempo de inicio debe considerarse desde que se vio al niño en condiciones normales antes de acostarse.
- Gravedad que producen los síntomas: solo se activará en aquellos casos en que la focalidad neurológica sea aguda e incapacitante, con una puntuación en la *Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale* (PedNIHSS) ≥ 6 y < 25 . Si la clínica es incapacitante, se activarán también aquellos casos con PedNIHSS < 6 .
- Situación de dependencia previa: para proceder a la activación debe presentar una situación basal con ausencia de déficit neurológico, que no le limitara las actividades cotidianas asociadas a su edad. Se excluirá la presencia de enfermedad avanzada cuya situación clínica sea irreversible. En este apartado se consensuará con la familia cuál era la calidad de vida del niño previa al ictus.

Protocolo del código ictus pediátrico

El tiempo es vital en los pacientes pediátricos: no deben de transcurrir más de 10 minutos para la valoración inicial por el pediatra desde su llegada a urgencias. Las pruebas de imagen deben realizarse en un tiempo inferior a 45 minutos. En caso de terapia con fibrinólisis, debe iniciarse antes de 1 hora desde la llegada del paciente a urgencias, y en caso de trombectomía mecánica, el tiempo desde la prueba de imagen hasta la punción arterial debe ser inferior a 90 minutos (Fig. 1).

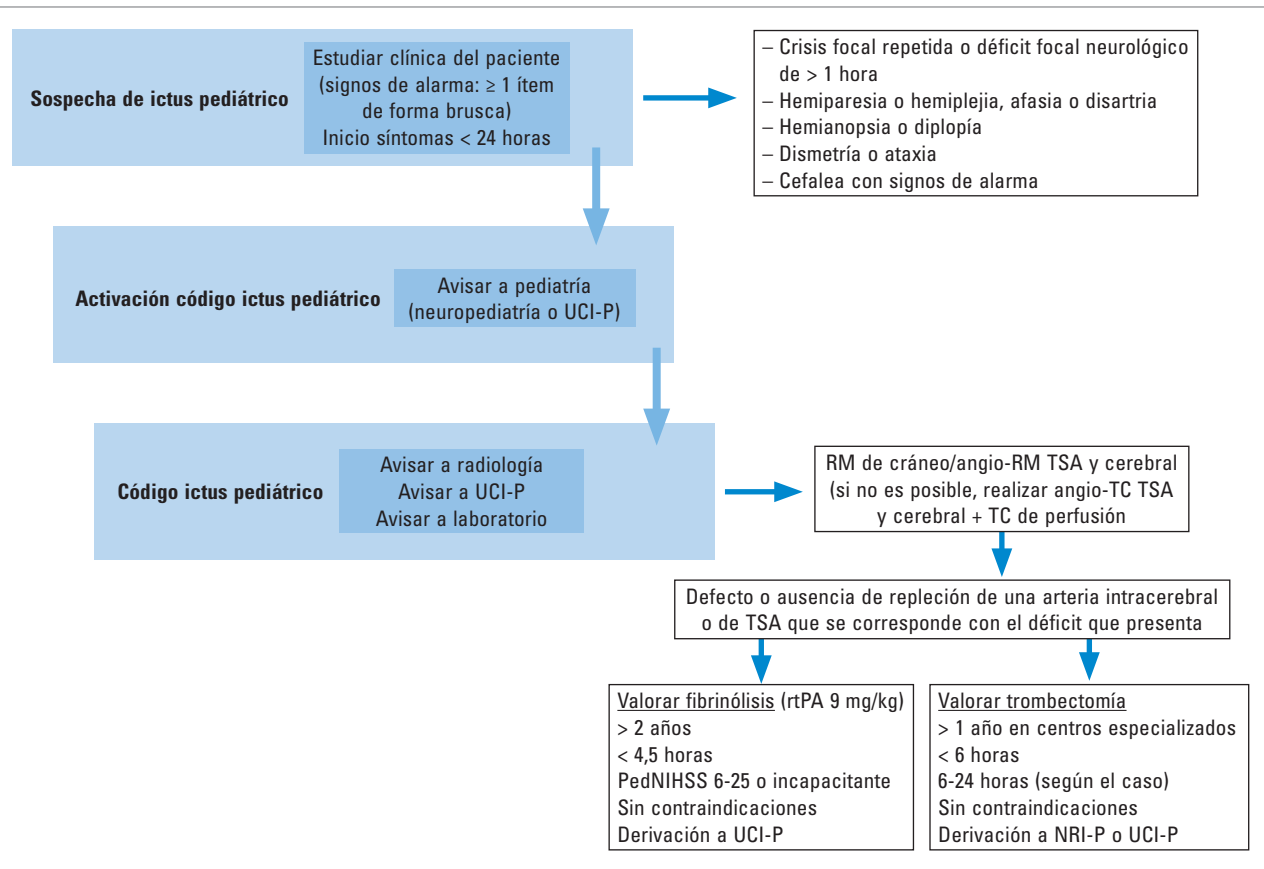


FIGURA 1. Protocolo de actuación en el código ictus pediátrico (adaptada de Protocolo Ictus Pediátrico. HUVIM 2021⁹).

NRI-P: neuroradiología intervencionista pediátrica; PedNIHSS: *Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale*;

RM: resonancia magnética; rtPA: activador tisular del plasminógeno recombinante; TC: tomografía computarizada;

TSA: troncos supraaórticos; UCI-P: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

ESTUDIO ETIOLÓGICO. ALGORITMOS DE ACTUACIÓN

El diagnóstico de ictus es principalmente por neuroimagen. Es posible que las lesiones no se visualicen mediante tomografía computarizada en el momento del evento. La técnica de elección es la RM de cráneo, siempre que no exista ninguna contraindicación para su realización. Además, para determinar la etiología del ictus es necesario llevar a cabo una serie de estudios complementarios.

Ictus isquémico

- Estudio de vasos sanguíneos: Doppler, angio-RM, angiografía convencional.
- Estudio cardíaco: electrocardiograma, ecocardiografía.
- Analítica general: hemograma, coagulación, bioquímica con perfil hepático y renal, tóxicos en orina.
- Panel infeccioso.
- Estudio de vasculitis.
- En la fase aguda: estudio del líquido cefalorraquídeo para cribado de infecciones.

- Estudio metabólico: aminoácidos y ácidos orgánicos en orina; láctico, pirúvico, amoníaco, aminoácidos, estudios enzimáticos específicos (enfermedad de Fabry, MELAS [*Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*], etc.).

Ictus hemorrágico

- Estudio de vasos sanguíneos: angio-RM, angiografía.
- Analítica general: hemograma, coagulación, bioquímica con perfil hepático y renal, tóxicos en orina.
- Panel infeccioso.
- Estudio de vasculitis.

Debe valorarse la realización de paneles genéticos en aquellos casos en que no se haya obtenido un diagnóstico claro tras la realización de los estudios complementarios descritos, presenten un ictus de pequeño vaso o haya antecedentes familiares (Tabla 3).

Grossi et al.⁴³ describieron en 2020, por primera vez, un panel de genes con la intención de establecer un enfoque por etapas en niños con ictus isquémico

TABLA 3. Paneles de genes según el patrón de herencia

Autosómico dominante	Autosómico recesivo
<ul style="list-style-type: none"> – NOTCH3 “CADASIL” (isq) – COL4A1 “HANAC; BSVD” (isq/hem) – COL4A2 “POREN2” (isq/hem) – ACTA2 “enfermedad de moyamoya” (isq/hem) – APP “angiopatía amiloide cerebral” (hem) – COL3A1 “síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular” (hem) – CST3 “angiopatía amiloide cerebral” (hem) – ENG “HHT1” (hem) – SMAD4 “JPHT” (hem) – TTR “amiloidosis hereditaria relacionada con transtiretina” (hem) – NF1 “neurofibromatosis tipo 1” (hem) – ACVRL1 “HHT2” (hem) – KRIT1 “malformaciones cavernomatosas cerebrales-1” (hem) – CCM2 “malformaciones cavernomatosas cerebrales-1” (hem) – PDCD10 “malformaciones cavernomatosas cerebrales-1” (hem) 	<ul style="list-style-type: none"> – PMM2 “CDG1A” (isq) – SAMHD1 “AGS5” (isq) – CECR1 “poliarteritis nodosa de inicio infantil” (isq) – HTRA1 “CARASIL” (isq) – GUCY1A3 “moyamoya con acalasia” (isq y hem) – ABCC6 “pseudoxantoma elástico” (hem) – F7 “deficiencia de Factor VII” (hem)
	Ligado a X
	<ul style="list-style-type: none"> – GLA “enfermedad de Fabry” (isq)
	Mitocondrial
	<ul style="list-style-type: none"> – MELAS (isq)
	Autosómico dominante/Autosómico recesivo
	<ul style="list-style-type: none"> – TREX1 “AGS1” (isq)

Se indica la enfermedad asociada al gen y el tipo de ictus: isquémico (isq) o hemorrágico (hem).

CARASIL: *Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*; MELAS: *Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*.

Adaptada de Protocolo Ictus Pediátrico. HUVIM 2021⁹.

idiopático. Aplicaron un panel de genes dirigido, seguido de secuenciación del exoma completo (WES), y puntualmente de secuenciación del genoma completo en casos más complejos. En otros estudios se destaca que los pacientes pediátricos con historia de ictus, especialmente los menores de 1 año, se beneficiarían de estudios WES, con una mayor tasa diagnóstica⁴⁴.

BIOMARCADORES EN EL ICTUS PEDIÁTRICO

En la búsqueda de biomarcadores en esta población hay que considerar diferentes variables, como son el tipo de fluido (método invasivo o no invasivo), el volumen de la muestra (puede ser limitado), la capacidad de extracción, la naturaleza bioquímica del biomarcador (proteína, metabolito, micro-RNA, etc.), la capacidad de predicción del daño y de la localización de la lesión, la posibilidad de monitorizar la progresión de la enfermedad, la reproducibilidad del método empleado (kits comerciales) y la disponibilidad de valores de referencia en población pediátrica. El biomarcador ideal debería ofrecer una alternativa real en aquellos casos en los que las exploraciones clínica y radiológica sean silentes. Dadas la complejidad y la heterogeneidad del ictus pediátrico, lo idóneo sería disponer de un panel de biomarcadores⁴⁵.

La variedad de las complicaciones neurológicas en el periodo perinatal, el pequeño tamaño de las cohortes en los estudios, la falta de investigaciones multicéntricas, las diferentes técnicas de evaluación de biomarcadores, así como la falta de consenso para la validación de ensa-

yos en fluidos biológicos como orina y saliva, limitan la evaluación y la validación de biomarcadores de ictus pediátrico. La mayoría de los estudios de biomarcadores en enfermedades neurovasculares pediátricas se centran en la EHI⁴⁶.

Se han descrito diversos biomarcadores. Algunos de ellos están relacionados con el tejido nervioso: S100B (proteína S100 de unión al calcio), NSE (enolasa neuronal específica), CPK-BB (creatina fosfoquinasa BB), GFAP (proteína ácida fibrilar glial), MBP (proteína básica de mielina), UCHL-1 (ubiquitina carboxiterminal hidrolasa L1), activina A, proteína tau y NfL (cadena ligera de neurofilamentos); relacionados con el sistema neurovascular: VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), AM (adrenomedulina) y secretoneurina; con la inflamación: IL6 (interleucina-6); y otros: LDH (lactato deshidrogenasa) y acilcarnitinas⁴⁶. Se han propuesto algunas combinaciones de biomarcadores, como S100B y NSE, que permitirían mostrar diferentes alteraciones de lesión cerebral, potenciando así la detección precoz de daño neuronal⁴⁷.

Algunos de los biomarcadores más prometedores en esta área, que además se ajustan a los criterios de la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), son S100B, AM, activina A, NSE, GFAP, biomarcadores de estrés oxidativo, GFAP y UCH-L1. Son necesarias futuras investigaciones para que estos biomarcadores sean aprobados por la FDA y la EMA tras cumplir todos los requisitos declarados y puedan incluirse en las guías clínicas⁴⁸.

En la tabla 4 se detallan los biomarcadores séricos registrados en revisiones publicadas recientemente y que se han descrito en varios artículos⁴⁶⁻⁴⁸.

TABLA 4. Biomarcadores séricos relacionados con daño vascular cerebral en los niños

Biomarcador sérico	Descripción	Ref.	Patrón de daño cerebral
S100B (proteína S100 de unión al calcio)	<ul style="list-style-type: none"> Proteína fijadora del calcio en los tejidos nerviosos, específica de la glía del sistema nervioso Biomarcador de respuesta temprana al daño metabólico 	46-48	Elevada en EHI y HIV
NSE (enolasa neuronal específica)	<ul style="list-style-type: none"> Isoenzima glucolítica dimérica expresada en neuronas, glóbulos rojos, hígado, músculo liso y linfocitos Biomarcador de muerte neuronal 	46-48	Elevada en EHI
Activina A	<ul style="list-style-type: none"> Miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta Regula la diferenciación y la proliferación de neuronas Factor neuroprotector durante el daño cerebral y el daño hipóxico-isquémico 	46-48	Elevada en EHI, HIV e ictus isquémico
GFAP (proteína ácida fibrilar glial)	<ul style="list-style-type: none"> Proteína del filamento intermedio del citoesqueleto, localizada en la astroglia Biomarcador de detección de daño cerebral isquémico 	46,48	Elevada en EHI e ictus isquémico
UCHL-1 (ubiquitina carboxiterminal hidrolasa L1)	<ul style="list-style-type: none"> Enzima citoplasmática específica de las neuronas, localizada en las dendritas Biomarcador de apoptosis neuronal 	46,48	Elevada en EHI
AM (adrenomedulina)	<ul style="list-style-type: none"> Péptido vasodilatador implicado en la activación de la neovascularización, identificado en varios tejidos, incluido el sistema nervioso central Se incrementa en estados de inflamación e hipoxia 	46,48	Elevada en HIV e ictus isquémico
Citocinas	<ul style="list-style-type: none"> La microglía genera un exceso de citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 6 y 1b) que pueden dañar la sustancia blanca en desarrollo al inducir coagulación intravascular o trombosis y vasoconstricción 	46,47	Elevadas en EHI y HIV
Biomarcadores de estrés oxidativo	<ul style="list-style-type: none"> F2-isoprostanos: biomarcador de peroxidación lipídica La sustancia blanca prematura es vulnerable a lesiones mediadas por la peroxidación lipídica 	47,48	Elevados en ictus isquémico

EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; HIV: hemorragia intraventricular.

Adaptado de Menéndez-Valladares P. et al., 2020⁴⁶, Perrone S. et al., 2023⁴⁷ y Bersani I. et al., 2020⁴⁸.

CONCLUSIONES

El diagnóstico precoz contribuye a disminuir las complicaciones neurológicas agudas, así como la discapacidad crónica, en los ictus pediátricos. El trabajo multidisciplinario y coordinado es esencial para desarrollar e implantar con éxito algoritmos de «código ictus pediátrico».

El hallazgo y la validación de biomarcadores (preferentemente por métodos no invasivos) en pacientes pediátricos ayudaría en el diagnóstico, permitiendo una identificación temprana y promoviendo tratamientos preventivos o terapéuticos específicos. Dada la complejidad de la etiología del daño cerebral en esta población, la incertidumbre sobre el momento de la lesión y la dificultad en la toma de muestras, su validación para la implantación en la práctica clínica está limitada.

Sería de gran utilidad diagnóstica poder disponer de un panel de biomarcadores inflamatorios y neuronales, como S100B, en combinación con otros.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca ni apoyo de un programa de investigación destinado a la redacción de su contenido.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no comunican conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial generativa

Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni en la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

- Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980;58:113-30.
- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20:795-820.
- Greenham M, Gordon A, Anderson V, Mackay MT. Outcome in childhood stroke. *Stroke.* 2016;47:1159-64.
- Rawanduzay CA, Earl E, Mayer G, Lucke-Wold B. Pediatric stroke: a review of common etiologies and management strategies. *Biomedicines.* 2022;11:2.
- Gao L, Lim M, Nguyen D, Bowe S, MacKay MT, Stojanovski B, et al. The incidence of pediatric ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2023;18:765-72.
- Sporns PB, Fullerton HJ, Lee S, Kim H, Lo WD, Mackay MT, et al. Childhood stroke. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8:12.
- Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria. 2021. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?tpx=58427&L=0>
- Chung MG, Pabst L. Acute management of childhood stroke. *Curr Opin Pediatr.* 2023;35:648-55.
- Protocolo Ictus Pediátrico. Hospital Universitario Virgen Macarena. 2021. Disponible en: <http://ictus-andalucia.com/protocolos/sevilla-macarena/>
- Grupo de Trabajo Código Ictus Pediátrico. Ictus pediátrico. Comunidad de Madrid; enero 2019. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/publicacion/ref/20313>
- Protocolo de Ictus en la Infancia. Neurología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. 2017. Disponible en: <https://serviciopediatria.com/asistencia/protocolos-clinicos-asistenciales/protocolos-neurologia/>
- Chabrier S, Husson B, Dinomais M, Landrieu P, Nguyen The Tich S. New insights (and new interrogations) in perinatal arterial ischemic stroke. *Thromb Res.* 2011;127:13-22.
- Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE, Boltshauser E, Mori AC, Datta AN, et al. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics.* 2015;135:e1220-8.
- Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH, Govaert P, van Straaten HL, Poll-The BT, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. *Stroke.* 2010;41:1382-8.
- Cole L, Dewey D, Letourneau N, Kaplan BJ, Chaput K, Gallagher C, et al. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes associated with neonatal hemorrhagic stroke: a population-based case-control study. *JAMA Pediatr.* 2017;171:230-8.
- Sirigiovanni I, Avignone S, Groppo M, Bassi L, Passera S, Schiavolin P, et al. Intracranial haemorrhage: an incidental finding at magnetic resonance imaging in a cohort of late preterm and term infants. *Pediatr Radiol.* 2014;44:289-96.
- Kirton A, Deveber G. Life after perinatal stroke. *Stroke.* 2013;44:3265-71.
- Mallick AA, O'Callaghan FJ. The epidemiology of childhood stroke. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14:197-205.
- Fraser S, Pabst L, Smith F. Stroke in the young. *Curr Opin Neurol.* 2023;36:131-9.
- Lehman LL, Khoury JC, Taylor JM, Yermaneni S, Sucharew H, Alwell K, et al. Pediatric stroke rates over 17 years: report from a population-based study. *J Child Neurol.* 2018;33:463-7.
- Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010;86:329-38.
- Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F257-61.
- Andrade E. [Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. Progress and new treatments according to the pathophysiological basis of the injury]. *Medicina (B Aires).* 2023 83(Suppl 4):25-30.
- Bonifacio SL, Hutson S. The term newborn: evaluation for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Perinatol.* 2021;48:681-95.
- Korf JM, McCullough LD, Caretti V. A narrative review on treatment strategies for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Transl Pediatr.* 2023;12:1552-71.
- de Castro P, Vázquez M, Miranda MC. Ictus infantil: conceptos, peculiaridades y epidemiología. En: Castro de Castro P, Vázquez López M, editores. *Ictus en la infancia.* Barcelona: Viguera; 2012. p. 1-14.
- Harteman JC, Groenendaal F, Kwee A, Welsing PM, Benders MJ, de Vries LS. Risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke in full-term infants: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F411-6.
- Kopyta I, Cebula A, Sarecka-Hujar B. Early deaths after arterial ischemic stroke in pediatric patients: incidence and risk factors. *Children (Basel).* 2021;8:471.
- Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. *Stroke.* 2007;38(2 Suppl):742-5.
- Dunbar M, Kirton A. Perinatal stroke. *Semin Pediatr Neurol.* 2019;32:100767.
- Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amie-Lefond C. Guidelines for urgent management of stroke in children. *Pediatr Neurol.* 2016;56:8-17.
- Armstrong-Wells J, Johnston SC, Wu YW, Sidney S, Fullerton HJ. Prevalence and predictors of perinatal hemorrhagic stroke: results from the kaiser pediatric stroke study. *Pediatrics.* 2009;123:823-8.
- Zimmer JA, Garg BP, Williams LS, Golomb MR. Age-related variation in presenting signs of childhood arterial ischemic stroke. *Pediatr Neurol.* 2007;37:171-5.
- Janas AM, Barry M, Lee S. Epidemiology, causes, and morbidities of stroke in the young. *Curr Opin Pediatr.* 2023;35:641-7.
- Feldman SJ, Beslow LA, Felling RJ, Malone LA, Waak M, Fraser S, et al. Consensus-based evaluation of outcome measures in pediatric stroke care: a toolkit. *Pediatr Neurol.* 2023;141:118-32.
- Gandhi SK, McKinney JS, Sedjro JE, Cosgrove NM, Cabrera J, Kostis JB. Temporal trends in incidence and long-term case fatality of stroke among children from 1994 to 2007. *Neurology.* 2012;78:1923-9.
- Mackay MT, Monagle P, Babi FE. Improving diagnosis of childhood arterial ischaemic stroke. *Expert Rev Neurother.* 2017;17:1157-65.
- Lanthier S, Carment L, David M, Larbrisseau A, de Veber G. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology.* 2000;54:371-8.
- Chowdhury SS, See AP, Eriksson LP, Boulouis G, Lehman LL, Hararr DB, et al. Closing the gap in pediatric hemorrhagic stroke: a systematic review. *Semin Pediatr Neurol.* 2022;43:101001.
- Santiago MJ, López-Herce J, Del Castillo DB. Thrombolytic therapy using a low dose of tissue plasminogen activator in children. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83:339-40.
- Zengin E, Sarper N, Yazal Erdem A, Odaman AI, Sezgin Evim M, Yarali N, et al. Thrombolysis with systemic recombinant tissue plasminogen activator in children: a multicenter retrospective study. *Turk J Haematol.* 2021;38:294-305.
- Bhatia K, Kortman H, Blair C, Parker G, Brunacci D, Ang T, et al. Mechanical thrombectomy in pediatric stroke: systematic review, individual patient data meta-analysis, and case series. *J Neurosurg Pediatr.* 2019 Aug 9;1-14. doi: 10.3171/2019.5.PEDS19126. Online ahead of print.
- Grossi A, Severino M, Rusmini M, Tortora D, Ramenghi LA, Cama A, et al. Targeted re-sequencing in pediatric and perinatal stroke. *Eur J Med Genet.* 2020;63:104030.
- Kumar RD, Meng L, Liu P, Miyake CY, Worley KC, Bi W, et al. Clinical exome sequencing uncovers a high frequency of Mendelian disorders in infants with stroke: a retrospective analysis. *Am J Med Genet A.* 2022;188:3184-90.
- Bersani I, Gazzolo D, Piersigilli F. Editorial: Perinatal assessment of biomarkers in invasive and non-invasive procedures of biological fluid collection. *Front Pediatr.* 2022;10:1010205.
- Menéndez-Valladares P, Sola-Idigora N, Fuerte-Hortigón A, Alonso-Pérez I, Duque-Sánchez C, Domínguez-Mayoral AM, et al. Lessons learned from proteome analysis of perinatal neurovascular pathologies. *Expert Rev Proteomics.* 2020;17:469-81.
- Perrone S, Grassi F, Caporilli C, Boscarino G, Carbone G, Petrolini C, et al. Brain damage in preterm and full-term neonates: serum biomarkers for the early diagnosis and intervention. *Antioxidants (Basel).* 2023;12:309.
- Bersani I, Pluchinotta F, Dotta A, Savarese I, Campi F, Auriti C, et al. Early predictors of perinatal brain damage: the role of neurobiomarkers. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:471-86.