

Ictus isquémico presumiblemente perinatal: factores de riesgo, hallazgos clínicos y radiológicos

Nuria Villora-Morcillo, Cristina Cordero-Castro, María Berenguer-Potenciano, José Ignacio Rodríguez-Martín, Luis Lucendo-Jiménez, Ana Camacho-Salas

Introducción. El ictus isquémico presumiblemente perinatal es una causa frecuente de secuelas neurológicas importantes. Los objetivos del estudio son describir las características clínicas y los factores de riesgo implicados, y analizar las diferencias según su origen vascular.

Pacientes y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo que incluye pacientes con diagnóstico de ictus isquémico presumiblemente perinatal atendidos en un hospital terciario entre 1990-2015.

Resultados. Se incluyeron 44 pacientes: 24 (55%) fueron de origen arterial, frente a 20 (45%) de origen venoso. El diagnóstico fue significativamente más tardío en los de origen venoso que en los de origen arterial (14 y 8 meses respectivamente; $p = 0,025$). La mayoría comenzó con un déficit motor (90%), y las crisis epilépticas y el retraso psicomotor global fueron menos frecuentes en ambos grupos ($< 5\%$). La prevalencia de epilepsia posterior fue significativamente más frecuente entre los de origen arterial ($p = 0,020$). Se analizaron los factores de riesgo teóricamente implicados en su patogenia: prenatales, obstétricos, perinatales, protrombóticos y cardíacos, sin hallarse diferencias significativas en la presencia de éstos entre los infartos arteriales y los venosos. Encontramos la presencia de al menos una alteración en el estudio de hipercoagulabilidad en el 48,3% de los pacientes.

Conclusión. Es preciso investigar el papel que desempeñan los factores de riesgo implicados en el ictus isquémico presumiblemente perinatal para establecer medidas preventivas. Su diagnóstico es más tardío si el origen es venoso.

Palabras clave. Déficit motor. Epilepsia. Factor de riesgo. Ictus perinatal. Trombofilia.

Introducción

Se denomina ictus isquémico perinatal a un grupo heterogéneo de condiciones por las cuales se produce una interrupción focal del flujo sanguíneo cerebral secundario a una trombosis o embolización, arterial o venosa, producida entre las 20 semanas de edad fetal y los 28 días de edad posnatal, y que se confirma mediante pruebas de neuroimagen o estudios neuropatológicos [1].

Se desconoce el momento exacto en el cual se produce el evento isquémico, por lo que los ictus isquémicos perinatales se clasifican en función del momento en el que se realiza el diagnóstico.

El ictus isquémico presumiblemente perinatal, cuya incidencia estimada es de 17-93 casos por 100.000 nacidos vivos [2], es el que se diagnostica en recién nacidos a término, los cuales permanecen asintomáticos durante el período neonatal, y que posteriormente presentan un déficit neurológico focal, retraso madurativo o crisis sintomáticas secundarias a un infarto focal de características crónicas en la neuroimagen. Dicha definición incluye tanto ictus isquémicos arteriales como venosos, y

excluye lesiones globales, como la encefalopatía hipóxico-isquémica.

La etiopatogenia de los ictus presumiblemente perinatales no está del todo clara. Se ha postulado que podrían existir factores de riesgo transitorios, relacionados con el final del embarazo, el parto y el período neonatal, que predispondrían a un estado protrombótico transitorio en el recién nacido.

La importancia de un diagnóstico precoz vendría de la necesidad de iniciar un tratamiento rehabilitador temprano con el fin de disminuir el grado de secuelas en el futuro. La prevención de eventos futuros es secundaria, ya que el riesgo de recurrencia en los pacientes que han sufrido un ictus isquémico perinatal es muy bajo, en torno al 3% [3].

El objetivo principal del estudio es describir los potenciales factores de riesgo hallados en pacientes con diagnóstico de ictus isquémico presumiblemente perinatal, así como las características clínicas de dichos pacientes. En segundo lugar, nos planteamos analizar si existen diferencias entre las características clínicas y los posibles factores de riesgo implicados en los pacientes según el origen vascular del ictus.

Sección de Neurología Infantil; Hospital Universitario 12 de Octubre (N. Villora-Morcillo, M. Berenguer-Potenciano, A. Camacho-Salas). Servicio de Pediatría; Hospital Rey Juan Carlos (C. Cordero-Castro). Facultad de Medicina; Universidad Complutense de Madrid (J.I. Rodríguez-Martín, L. Lucendo-Jiménez). Madrid, España.

Correspondencia:

Dra. Nuria Villora Morcillo. Sección de Neurología Infantil. Hospital Universitario 12 Octubre. Avda. Córdoba, s/n. E-28041 Madrid.

E-mail:

nuvimo_86@hotmail.com

Aceptado tras revisión externa:

11.01.17.

Cómo citar este artículo:

Villora-Morcillo N, Cordero-Castro C, Berenguer-Potenciano M, Rodríguez-Martín JI, Lucendo-Jiménez L, Camacho-Salas A. Ictus isquémico presumiblemente perinatal: factores de riesgo, hallazgos clínicos y radiológicos. Rev Neurol 2017; 64: 543-8.

© 2017 Revista de Neurología

Pacientes y métodos

Muestra

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el cual que se incluyeron pacientes con diagnóstico de ictus isquémico presumiblemente perinatal atendidos en nuestro centro entre enero de 1990 y diciembre de 2015.

Se incluyeron los pacientes que cumplían todos los criterios de selección: recién nacidos a término, clínica consistente en déficit motor, crisis epilépticas o retraso psicomotor con inicio pasado el período neonatal, y hallazgos compatibles con infarto isquémico remoto en pruebas de neuroimagen.

Se excluyeron del estudio los pacientes que presentasen al menos uno de los siguientes criterios: edad gestacional < 37 semanas, inicio clínico en el período neonatal, diagnóstico de lesión de naturaleza isquémica en las pruebas de neuroimagen en el período prenatal o neonatal, lesión isquémica difusa en territorios frontera o leucomalacia periventricular, infartos hemorrágicos y eventos en el período neonatal que involucrasen al sistema nervioso central (meningoencefalitis, traumatismo craneal...).

Datos clínicos

Los datos clínicos se obtuvieron mediante revisión de historias clínicas.

En primer lugar, se revisó el motivo por el cual se realizó la primera consulta (déficit motor, crisis epilépticas o retraso psicomotor), así como el momento en el cual los familiares percibieron el problema y el tiempo de demora hasta el diagnóstico. Se tomó como referencia de diagnóstico la fecha en la que se realizó la prueba de neuroimagen.

Se recogió información acerca de: antecedentes maternos (hipotiroidismo, hipertensión arterial o pre-eclampsia, diabetes gestacional, traumatismo o sangrado durante la gestación, infección materna, historia de abortos recurrentes, consumo de tóxicos durante la gestación o embarazo mediante técnicas de fertilidad); antecedentes obstétricos (mecanismo de parto, necesidad de instrumentalización, necesidad de inducción de parto o cesárea de tipo urgente); y antecedentes perinatales (registro cardiotocográfico alterado, puntuación en el test Apgar, necesidad de reanimación y tipo de ésta, e ingreso en la unidad de cuidados intensivos).

El análisis de factores de riesgo protrombótico incluyó: estudio de coagulación básica, niveles de factores de coagulación, homocisteína, antitrombina III, proteínas C y S, mutaciones en el factor V de

Leiden, estudio de la variante c.20210G>A en el gen de la protrombina, polimorfismo C677T en el gen *MTHFR*, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico.

Se realizó una valoración cardiológica que incluyó electrocardiograma y ecocardiografía a todos los pacientes incluidos.

Datos radiológicos

En cuanto al estudio de neuroimagen, se realizó una tomografía computarizada craneal o una resonancia magnética craneal de 1,5 T, que incluían secuencias ponderadas en T₁, T₂, FLAIR y secuencias de difusión.

De acuerdo con el mecanismo vascular implicado, los infartos isquémicos se clasificaron en arteriales o venosos periventriculares en función de los criterios propuestos por Kirton et al [4].

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se analizaron con el programa estadístico SPSS v. 17.0. Se realizó un análisis descriptivo de las variables estudiadas expresando los valores tanto en términos absolutos como en relativos o porcentuales. Se llevó a cabo un análisis comparativo de las variables según el origen vascular del ictus arterial frente al venoso. Para el análisis comparativo de las variables dicotómicas se utilizó la prueba exacta de Fisher, y para analizar las variables continuas, el test de la *U* de Mann-Whitney. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con un valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

Datos clínicos

Incluimos un total de 44 pacientes con ictus presumiblemente perinatal, de los cuales 24 (54%) presentaron un ictus isquémico de origen arterial frente a 20 (45%) que lo presentaron de origen venoso. Hubo un predominio de varones (63,6%).

La edad a la cual los familiares detectaron que existía un problema fue menor en los pacientes que sufrieron un ictus presumiblemente perinatal de origen isquémico arterial que en los de origen venoso, y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,025$). Asimismo, la edad del diagnóstico fue más precoz en dichos pacientes frente a los que padecieron un ictus venoso ($p = 0,014$). Los detalles de estos datos se exponen en la tabla I.

El inicio clínico de los sujetos con ictus isquémico presumiblemente perinatal fue en su mayoría con un déficit motor ($n = 40$; 90,9%), mientras que tan sólo el 4,5% de los pacientes comenzaron con crisis epilépticas o retraso madurativo. Al analizar la forma de presentación clínica según el tipo de infarto no encontramos diferencias estadísticamente significativas (asimetría motora en el 91% de los ictus arteriales frente al 85% de los venosos; $p = 0,730$).

Se realizó seguimiento en 29 pacientes (65%) durante un tiempo medio de 129 meses. En la evolución, 14 pacientes (48%) desarrollaron epilepsia, de los cuales 11 (78%) habían presentado un ictus arterial, y 3 (20%), un ictus venoso ($p = 0,020$).

Factores de riesgo

Los datos acerca de factores de riesgo prenatales, obstétricos y perinatales se resumen en la tabla II. Es destacable que no se descubrieron diferencias significativas entre la presencia de ninguno de estos factores según el tipo de ictus.

Se realizó un estudio de hipercoagulabilidad a 31 (70,45%) de los pacientes incluidos, de los cuales 15 (48,38%) presentaron al menos una alteración en dicho estudio. Las alteraciones halladas en orden de frecuencia fueron: presencia de la variante C677T en el gen *MTHFR* ($n = 6$; cinco en heterocigosis y uno en homocigosis), déficit de proteína C ($n = 4$), déficit de proteína S ($n = 3$), mutación del factor V de Leiden ($n = 2$) y anticuerpos anticardiolipina ($n = 1$). Es destacable que un paciente presentó dos factores de riesgo (déficit de proteína C y mutación en el gen *MTHFR*).

Al analizar dichos factores según si el ictus fue de origen arterial o venoso, no se encontraron diferencias significativas ($p = 0,500$).

Se hallaron alteraciones en el estudio cardíaco en cuatro pacientes (9,09%), todos con ictus de origen venoso, y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,036$). Tres de dichos pacientes mostraban una comunicación interauricular tipo *ostium secundum*, y uno, un foramen oval permeable.

Estudios de neuroimagen

El diagnóstico de infarto se determinó mediante la realización de una tomografía computarizada craneal ($n = 16$) y una resonancia magnética cerebral ($n = 28$) (Figura).

En cuanto a la lateralidad de la lesión, fue hemisférica izquierda en 18 pacientes (44%), frente a los 26 (59%) en los que fue derecha. Las lesiones hemisféricas izquierdas tenían un origen arterial en el

Figura. Imágenes de resonancia magnética con subtipos de ictus presumiblemente perinatal: a) Corte axial en secuencia T₁ en el que se aprecia una lesión porecefálica en el territorio de la arteria cerebral media derecha; b) Corte coronal en secuencia T₁ que presenta una lesión en la sustancia blanca periventricular frontoparietal derecha con dilatación *ex vacuo* del ventrículo lateral derecho.

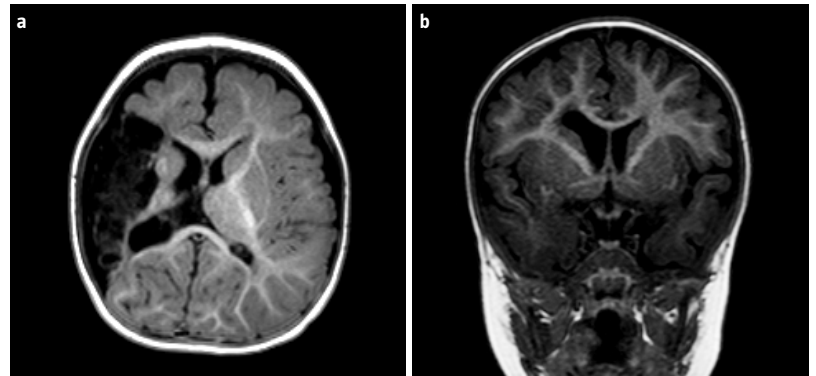


Tabla I. Demora desde la percepción por los familiares hasta el diagnóstico final.

	Total	Ictus venoso	Ictus arterial	<i>p</i>
Edad en el momento de la percepción por la familia	3,2 (2-6)	6 (3-10,5)	3 (2-4)	0,014
Edad en el momento del diagnóstico	9 (2-20,5)	14 (10,5-24)	8 (7-9,5)	0,025

La edad viene determinada en meses: se expone la mediana y, entre paréntesis, el rango intercuartílico.

61,1% de los casos, y esta diferencia no fue significativa ($p = 0,330$). Por otro parte, la mayoría de los infartos isquémicos arteriales se localizaba en el territorio vascular de la arteria cerebral media (91%).

Discusión

El ictus isquémico presumiblemente perinatal es una causa importante de secuelas neurológicas cuya etiología no está del todo clara. Por ello, en los últimos años ha aumentado el número de estudios, con el objetivo de determinar los posibles factores de riesgo implicados. A pesar de ello continuamos encontrando incógnitas relacionadas con el ictus isquémico presumiblemente perinatal, como predominio en los varones [5-8].

Durante el embarazo existe un estado protrombótico fisiológico, el cual podría contribuir al infarto placentario. Sumado a este estado fisiológico, se

Tabla II. Factores de riesgo implicados en el ictus isquémico presumiblemente perinatal.

	Total (n = 44)		Infarto venoso (n = 20)		Infarto arterial (n = 24)		p
	n	%	n	%	n	%	
Factores de riesgo prenatales	14	31,82	7	29,17	7	35	0,463
HTA/preeclampsia	2	4,55	2	10	0	0	0,201
Diabetes gestacional	2	4,55	1	5	1	4,7	0,708
Hipotiroidismo	3	6,82	2	10	1	4,17	0,430
Consumo de tóxicos	1	2,27	0		1	4,17	0,545
Traumatismo	0						
Hemorragia	2	4,55	0		2	8,33	0,292
Infección	4	9,09	1	5	3	12,5	0,376
Abortos espontáneos	1	2,27	1	5	0		0,455
Técnicas de fertilidad	0						
Factores de riesgo obstétricos	21	47,73	6	30	15	62,5	0,320
Parto inducido	4	9,09	0		4	16,67	0,078
Parto instrumental	0						
Cesárea	18	40,91	7	35	11	45,83	0,338
Cesárea urgente	9	20,45	6/7	85,71	6/11	54,55	0,199
Factores de riesgo perinatales	17	38,64	7	35	10	41,67	0,445
RCTG alterado	5	11,36	3	15	2	8,33	0,411
Fiebre intraparto	3	6,82	0		3	12,5	0,153
Hemorragia intraparto	1	2,27	1	5	0		0,455
Líquido meconial	1	2,27	0		1	4,17	0,545
Reanimación > III	9	20,45	2	10	7	30,43	0,101
pH del cordón < 7,1	1	2,27	1	5	0		0,455
Apgar (5 min) < 7	4	9,09	1	5	3	12,5	0,376

HTA: hipertensión arterial; RCTG: registro cardiotocográfico.

añade una serie de situaciones que podrían ser factores de riesgo de manera plausible desde el punto de vista biológico. Dichos factores de riesgo aparecen en más de un tercio de nuestros pacientes.

Al contrario que Kirton et al [7], que describieron una mayor tendencia de factores de riesgo perinatales en los infartos isquémicos arteriales frente a los venosos, no hallamos diferencias significativas entre los potenciales factores de riesgo según el origen vascular del ictus. De esta manera, según nues-

tros resultados, no podemos apoyar la hipótesis de estos autores que postularon, basándose en los factores de riesgo hallados, una clasificación cronológica de los ictus isquémicos presumiblemente perinatales, con un origen de los ictus venosos en el período fetal frente a uno perinatal en los arteriales.

En nuestra serie hallamos al menos un factor de riesgo de trombofilia en el 48% de los pacientes, cifra que varía entre el 44% y el 80% según los estudios [7-9]. Dicha variabilidad puede deberse a la heterogeneidad en la indicación de los estudios de hipercoagulabilidad según las series publicadas, ya que la mayoría son series históricas analizadas con carácter retrospectivo. Asimismo, la frecuencia de las alteraciones encontradas es muy variable. En nuestra serie, el hallazgo más frecuente fue la variante C677T en el gen *MTHFR*. Hasta ahora no se han descrito diferencias en la aparición de anomalías protrombóticas en función del origen del ictus isquémico presumiblemente perinatal.

En nuestra serie no se ha notificado ningún caso de recurrencia de ictus isquémico, lo que concuerda con la baja incidencia descrita hasta la fecha. Tampoco se ha determinado la necesidad de tratamiento anticoagulante a largo plazo, incluso en pacientes con más de un factor de riesgo protrombótico.

Hemos encontrado defectos cardíacos menores en cuatro pacientes, mientras que en otras series, el estudio cardíaco fue anodino [7,8]. Se han implicado los defectos cardíacos con *shunt* derecha-izquierda como posible factor de riesgo de ictus isquémico debido a una embolización paradójica, aunque parece poco probable que este defecto esté implicado en el origen de los ictus isquémicos presumiblemente perinatales.

La demora diagnóstica es otro de los principales problemas de esta entidad. En nuestra serie, los familiares detectaron un problema, como la asimetría manipulativa, en torno a los tres meses, que se retrasó en otras series hasta los seis meses [10]. A pesar de que la presentación clínica fue similar, la detección del problema y el diagnóstico definitivo fue más precoz en los ictus de origen arterial que en los de origen venoso, como apuntan otros autores [7].

En comparación con el ictus neonatal, los pacientes con ictus presumiblemente perinatal tienen peor pronóstico [9,11], con una morbilidad en forma de secuelas motoras en torno a un 90%, epilepsia en un tercio y trastornos en el lenguaje o déficit cognitivo hasta en un 25% de los pacientes [5,12].

En nuestra cohorte encontramos un inicio clínico en forma de hemiparesia en la mayoría de los pacientes, y las crisis epilépticas fueron menos frecuentes, dato que concuerda con estudios previos

[5,7,12]. Es destacable que la presentación clínica del ictus isquémico presumiblemente perinatal es diferente respecto al ictus neonatal, en el que más del 50% de los pacientes se presenta con crisis epilépticas y el déficit motor es menos frecuente debido a la inmadurez en la mielinización [13].

Asimismo, a pesar de que las crisis no son una forma frecuente de presentación, éstas sí aparecen de manera notable en la evolución clínica. La prevalencia de epilepsia en nuestra cohorte es del 48%, cifra algo superior a la descrita en otras series (22-41%) [5,7,12]. El desarrollo de epilepsia es una complicación significativamente más frecuente en los pacientes con un ictus isquémico presumiblemente perinatal de origen arterial frente a los pacientes de origen venoso, dato que concuerda por lo descrito por Kirton et al [4], hecho probablemente debido a la afectación cortical presente en los ictus isquémicos arteriales.

La naturaleza retrospectiva del estudio es su principal limitación, ya que los datos clínicos de los pacientes se han recogido meses o años después de ser atendidos en nuestra unidad. Debido a que no se realizó seguimiento a todos los pacientes incluidos en la muestra, es posible que hayamos subestimado o sobreestimado la verdadera prevalencia de la epilepsia en esta población.

Asimismo, es posible que los factores de riesgo protrombóticos se hayan subestimado en nuestra serie, debido a que no se realizó un estudio de hipercoagulabilidad a todos los pacientes incluidos, ya que hasta hace unos años no se trataba de una práctica estándar en los pacientes afectados de ictus isquémico presumiblemente perinatal.

En conclusión, el ictus isquémico presumiblemente perinatal continúa siendo una entidad de causalidad poco clara. Son necesarios estudios prospectivos de casos y controles con el fin de establecer el papel que desempeñan los potenciales factores de riesgo en el origen de esta entidad y así generar estrategias preventivas.

Actualmente se podría plantear el estudio de trombofilia a familiares de primer grado de los pacientes

que han sufrido un ictus isquémico presumiblemente perinatal, con el fin de tomar medidas antitrombóticas en la madre ante futuros embarazos.

A pesar de que el inicio clínico es idéntico, encontramos que los pacientes con un ictus de origen venoso se diagnostican más tardíamente que los arteriales.

Bibliografía

1. Raju T, Nelson K, Ferreiro D, Lynch JK, NICHD-NINDS perinatal stroke workshop participants. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* 2007; 120: 609-16.
2. Wu YW, Lynch JK, Nelson KB. Perinatal arterial stroke: understanding mechanisms and outcomes. *Semin Neurol* 2005; 25: 424-34.
3. Kurnik K, Kosch A, Strater R, Schobess R, Heller C, Nowak-Gottl U. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke* 2003; 34: 2887-92.
4. Kirton A, DeVeber G, Pontigon AM, Macgregor D, Shroff M. Presumed perinatal ischemic stroke: vascular classification predicts outcomes. *Ann Neurol* 2008; 63: 436-43.
5. Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, Armstrong DC, McCrindle BW, Mayank S, et al. Presumed pre- or perinatal arterial stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol* 2001; 50: 163-8.
6. Kocaman C, Yilmaz Y. Etiological analysis of presumed perinatal stroke. *Brain Dev* 2012; 34: 133-9.
7. Kirton A, Shroff M, Pontigon AM, DeVeber G. Risk factors and presentations of periventricular venous infarction vs arterial presumed perinatal ischemic stroke. *Arch Neurol* 2010; 67: 842-8.
8. Ilves P, Laugesaar R, Loooris D, Kolk A, Tomberg T, Loo S, et al. Presumed perinatal stroke: risk factors, clinical and radiological findings. *J Child Neurol* 2016; 31: 621-8.
9. Suppiej A, Franzoi M, Gentilomo C, Battistella PA, Drigo P, Gavasso S, et al. High prevalence of inherited thrombophilia in presumed peri-neonatal ischemic stroke. *Eur J Haematol* 2008; 1: 71-5.
10. Hamilton K, Salman MS, Schwartz J, McCusker PJ, Wrogemann J, Rafay MF. Arterial ischemic stroke in an adolescent with presumed perinatal ischemic stroke. *J Child Neurol* 2012; 27: 94-8.
11. Lee J, Croen LA, Lindan C, Nash KB, Yoshida CK, Ferriero DM, et al. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study. *Ann Neurol* 2005; 58: 303-8.
12. Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Golomb MR. Epilepsy in children with delayed presentation of perinatal stroke. *J Child Neurol* 2007; 22: 1274-80.
13. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5 ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2008.

Presumed perinatal ischemic stroke: risk factors and clinical and radiological findings

Introduction. Presumed perinatal ischemic stroke is a frequent cause of neurological sequelae. We aimed to describe the different clinical findings and risk factors and to analyse the differences according the vascular origin.

Patients and methods. Retrospective, descriptive study of patients diagnosed with presumed perinatal ischemic stroke attended at a tertiary pediatric hospital from 1990 to 2015.

Results. 44 patients were included. A total of 24 patients (55%) had arterial ischemic stroke and 20 (45%) had periventricular venous infarction. Delay in diagnosis was significantly higher in patients with periventricular venous infarction compared

to those with arterial ischemic stroke (14 and 8 months respectively; $p = 0.025$). Most patients presented with asymmetrical motor development (90%), only < 5% with seizures or non motor delays. Subsequent epilepsy at follow-up was significantly more prevalent in arterial ischemic stroke group ($p = 0.020$). We determined risk factors theoretically involved in the pathogenesis of presumed perinatal ischemic stroke: prenatal, obstetrical, perinatal, prothrombotic and cardiac. No significant differences between risk factors and vascular origin were found. Prothrombotic abnormalities were common (48.3%).

Conclusions. Investigation in risk factors implicated in presumed perinatal ischemic stroke is required to develop prevention strategies. Delay in diagnosis is higher in periventricular venous infarction group.

Key words. Epilepsy. Motor deficit. Perinatal stroke. Risk factor. Thrombophilia.