



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Accidente Cerebrovascular Isquémico Arterial Perinatal

Perinatal Arterial Ischemic Stroke

Autora

Eva Paricio Torrijos

Directora

María Pilar Samper Villagrasa

Área de Pediatría

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

Junio de 2022

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT	3
2. ABREVIATURAS	4
3. INTRODUCCIÓN	5
4. JUSTIFICACIÓN	5
5. OBJETIVOS.....	6
5.1 Objetivo general.....	6
5.2 Objetivos específicos.....	6
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
7. RESULTADOS	8
7.1 CLASIFICACIÓN DE LOS ACCIDENTES CEREBROVASCULARES PERINATALES	8
7.2 ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO ARTERIAL PERINATAL	9
7.2.1 Definición	9
7.2.2 Epidemiología.....	9
7.2.3 Etiopatogenia	11
7.2.4 Clínica	14
7.2.5 Diagnóstico.....	15
7.2.6 Diagnóstico diferencial	19
7.2.7 Tratamiento	20
7.2.8 Pronóstico	23
8. CASO CLÍNICO	26
9. DISCUSIÓN	28
10. CONCLUSIONES	33
11. BIBLIOGRAFÍA	34

1. RESUMEN/ABSTRACT

Aproximadamente el 70% de los accidentes cerebrovasculares perinatales se deben a la interrupción del flujo sanguíneo por una oclusión arterial, considerando la placenta como el origen tromboembólico más probable. El infarto cerebral en el neonato se manifiesta típicamente con convulsiones clónicas focales contralaterales al hemisferio afectado, que suele ser el izquierdo, en el territorio de la arteria cerebral media. Su diagnóstico se basa en pruebas de imagen, siendo la resonancia magnética de elección a la hora de localizar y delimitar la lesión; además de un análisis de laboratorio exhaustivo con el fin de esclarecer su etiología. El manejo en el periodo neonatal a menudo se limita al soporte y control sintomático, aunque se han desarrollado nuevas líneas de investigación en cuanto al tratamiento neuroprotector agudo, con el objetivo de reducir las secuelas post infarto. Aunque el 20-40% evolucionan favorablemente, el resto pueden desarrollar múltiples secuelas entre las que encontramos la parálisis cerebral hemipléjica. Por esta razón, gran parte de la investigación se ha centrado en el campo de la neuroimagen, sobre todo en la resonancia magnética, para tratar de predecir el pronóstico y poder ofrecer a los padres una información más precisa.

Palabras clave: Accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal, Recién nacido, Convulsiones neonatales, Etiopatogenia, Pruebas de imagen, Tratamiento y Pronóstico.

Approximately 70% of perinatal cerebrovascular accidents are a result of the interruption of blood flow due to an arterial occlusion, considering the placenta as the most probable thromboembolic origin. Strokes in newborns typically manifest with clonic focal seizures on the affected hemisphere, which tends to be the left one, in the area of the middle cerebral artery. Its diagnosis is based on imaging tests, with magnetic resonance as the main choice when it comes to locating and defining the lesion. Furthermore, an exhaustive lab analysis is needed in order to clarify its aetiology. Treatment during the neonatal period is often limited to support and symptomatic control, although new research areas regarding acute neuroprotective treatment have been developed with the aim of reducing post-stroke consequences. Although 20-40% of patients evolve favourably, the rest can develop various after-effects amongst which we find hemiplegic cerebral palsy. For this reason, a big part of the research is focused on the area of neuroimaging, especially on MRI scans, in an attempt to predict the prognosis and be able to offer parents more precise information.

Key words: Perinatal arterial ischemic stroke, Newborn, Neonatal seizures, Etiopathogenesis, Imaging tests, Treatment and Prognosis.

2. ABREVIATURAS

ACV: Accidente Cerebrovascular

ACM: Arteria Cerebral Media

ARM: Angioresonancia Magnética

ATIII: Antitrombina III

CDA: Coeficiente de Difusión Aparente

CI: Coeficiente Intelectual

EEG: Electroencefalograma

aEEG: Electroencefalograma integrado por amplitud

EHI: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica

EMT: Estimulación Magnética Transcraneal

ETF: Ecografía Transfontanelar

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular

HNF: Heparina No Fraccionada

HP: Hemorrágico Perinatal

HPP: Hemorrágico Perinatal Presunto

IAN: Isquémico Arterial Neonatal

IAP: Isquémico Arterial Perinatal

IAPP: Accidente Cerebrovascular Isquémico Arterial Perinatal Presunto

IPD: Imagen Ponderada por Difusión

IV: Intravenoso

IVP: Infarto Venoso Periventricular

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

PCH: Parálisis Cerebral Hemipléjica

rhEPO: Eritropoyetina Recombinante Humana

RM: Resonancia Magnética

TC: Tomografía Computarizada

TSVC: Trombosis de Senos Venosos Cerebrales

3. INTRODUCCIÓN

El accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal (ACV IAP) forma parte de un grupo heterogéneo de afecciones que tiene lugar entre la semana 20 de vida fetal y los 28 días postnatales; ocupando el 70% de los casos¹. Su incidencia se estima entre 1:200 a 1:4000 nacimientos, siendo más frecuente en este periodo que en cualquier otro de la edad pediátrica^{2,3}. Su causa exacta se desconoce, aunque se cree que tiene un origen multifactorial en el que influyen diferentes factores de riesgo maternos, placentarios y neonatales⁴. La presentación clínica más común son las convulsiones clónicas focales contralaterales al hemisferio afectado en los tres primeros días de vida, que se controlan con fenobarbital como primera elección^{5,6}.

Las pruebas de imagen son imprescindibles para su diagnóstico, siendo la ecografía transfontanelar la primera en realizarse por su accesibilidad, aunque el método de elección es la resonancia magnética (RM)³. La RM presenta una alta sensibilidad para detectar la isquemia aguda y permite delimitar la ubicación y extensión de la lesión; lo que le confiere un gran valor pronóstico⁴. Aunque la evolución de estos pacientes suele ser favorable, siendo muy raras las recurrencias, el pronóstico a largo plazo es muy variable⁷. Aproximadamente el 20-40% presentan un desarrollo neurológico normal, mientras que el 60-80% desarrollan múltiples secuelas; entre las que se incluyen: parálisis cerebral hemipléjica, epilepsia, deterioro cognitivo, trastornos del comportamiento, deficiencias visuales y retraso en el desarrollo del lenguaje^{4,6}.

4. JUSTIFICACIÓN

Una puesta al día sobre el accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal puede justificarse por su frecuencia, la cual no es para nada desdeñable. Ya que, el periodo perinatal puede considerarse como una de las etapas de la vida en la que existe un mayor riesgo para presentar un infarto cerebral, siendo el momento de mayor incidencia de la edad pediátrica. Por otro lado, los factores de riesgo, los mecanismos patogénicos y la sintomatología difieren de la que podemos encontrar en cualquier otro momento de la vida, por lo que conocerlos es importante para tratar de prevenirlo y poder sospecharlo de manera precoz en la práctica clínica. Sin olvidarnos de la morbilidad que conlleva en estos niños, ya que constituye la primera causa de parálisis cerebral hemipléjica conocida, entre una gran variedad de secuelas a largo plazo que pueden aparecer.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Revisar la información actualizada de los accidentes cerebrovasculares en el neonato y profundizar en aquel más frecuente como es el isquémico arterial.

5.2 Objetivos específicos

- Analizar la prevalencia, posibles factores de riesgo y etiología del accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal.
- Identificar las manifestaciones clínicas propias del infarto en el neonato para su diagnóstico y tratamiento precoz.
- Revisar los avances en neuroimagen en el diagnóstico y delimitación del infarto y sus implicaciones a nivel clínico y pronóstico.
- Analizar nuevas líneas de investigación existentes en cuanto al tratamiento agudo y rehabilitador del accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal.
- Ilustrar la revisión bibliográfica con un caso clínico y discusión sobre las características de este con relación a la información revisada.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Metodología

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre el accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal (ACV IAP). Para ello, en primer lugar, se revisaron capítulos de Tratados de Pediatría como el Cruz o el Volpe que hicieran referencia a este tema, así como diferentes revisiones sobre los accidentes cerebrovasculares perinatales en general o específicas del isquémico arterial. Se obtuvieron principalmente en la base de datos PubMed, ampliando con Scopus, Web of Science y Alcorze; además de consultarse Up-To-Date y páginas web como la Fundación NeNe.

Para esta primera búsqueda se priorizaron los artículos más actuales desde 2016, incluyendo dos de 2014 debido a la escasez de los resultados iniciales. Se utilizaron términos como: 'Neonatal Stroke', 'Perinatal Stroke', 'Neonatal Arterial Ischemic Stroke' o 'Perinatal Arterial Ischemic Stroke'. Se filtró por idioma: español, inglés y francés; además del filtro por edad: Recién nacido: nacimiento-1 mes. Excluyendo en primer lugar aquellos que tratasen de accidentes cerebrovasculares en niños y no en neonatos.

Tras esta aproximación inicial, se centró la búsqueda en el ACV IAP y se amplió la información de cada uno de los apartados como pueden ser la etiopatogenia, la clínica, el diagnóstico, el pronóstico o el tratamiento. Llevando a cabo una estrategia de búsqueda similar a la anterior en las mismas bases de datos, combinándola con términos como: 'Etiopathogenesis', 'Neonatal Seizures', 'Diagnosis', 'Imaging Tests', 'Management' o 'Prognosis'. Para esta búsqueda se ha priorizado aquellos artículos más recientes, en general, posteriores a 2016. Sin embargo, se han incluido algunos más antiguos obtenidos mediante búsqueda secundaria que se han considerado de interés. Por otro lado, se amplió la información consultando otros libros y protocolos de la Asociación Española de Pediatría. Se ha utilizado el programa Mendeley como gestor bibliográfico.

El caso clínico que se presenta fue obtenido a través del personal docente investigador del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, en colaboración con el Servicio de Pediatría Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. No fue necesaria la solicitud de evaluación por el Comité de Ética en la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA), dado que se incluía dentro de los trabajos consistentes exclusivamente en "una revisión bibliográfica, usando datos obtenidos a partir de una base pública de datos anonimizados, o consistente en el análisis de un caso único sin interacción o intervención sobre el sujeto, o basado en disección sobre cadáver".

Limitaciones

Esta revisión bibliográfica presenta algunas limitaciones, puesto que, al no tratarse de una revisión sistemática y no haber sido consultadas todas las bases de datos existentes, es posible que se hayan quedado artículos sin revisar; además de no poder abarcar toda la bibliografía disponible referente al tema tratado debido a la dificultad técnica que ello supone y el tiempo disponible. Otra limitación detectada ha sido el término utilizado en la literatura para hacer referencia al infarto neonatal, ya que es muy variable y en ocasiones, difuso.

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad de Zaragoza por la formación recibida estos años y los recursos prestados para la realización de este Trabajo de Fin de Grado; así como al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y al Hospital Universitario Miguel Servet, en el que pude realizar prácticas en el servicio de Neonatología. Donde tuve la oportunidad de aproximarme al tema tratado de una forma más práctica y en dónde me ayudaron con sus conocimientos y recursos. Por último, agradezco a mi tutora por la atención y ayuda prestada para llevar a cabo este trabajo, y su disponibilidad siempre que lo he necesitado.

7. RESULTADOS

7.1 CLASIFICACIÓN DE LOS ACCIDENTES CEREBROVASCULARES PERINATALES

El accidente cerebrovascular (ACV) perinatal comprende una serie de eventos cerebrovasculares que ocurren desde la semana 20 de vida fetal hasta el día 28 de vida postnatal¹. Actualmente se clasifica en base a dos aspectos: los subtipos clínico-anatómicos y el momento en el que se produce y se manifiesta. En relación con los subtipos clínico-anatómicos encontramos principalmente los siguientes^{1,6,8}:

- **ACV arterial isquémico**: se produce por la obstrucción al flujo vascular, que aparece en la neuroimagen como un área focal de infarto isquémico correspondiente a uno o más territorios arteriales.
- **ACV hemorrágico**: consiste en una acumulación focal de sangre dentro del parénquima cerebral, confirmado por imagen o autopsia.
- **Trombosis de senos venosos cerebrales**: se da por la presencia de un trombo en una o más de las venas cerebrales o senos duros.
- **Infarto venoso periventricular**: se trata de un infarto venoso focal de la sustancia blanca periventricular, que en prematuros se da por la compresión de las venas medulares debido a la hemorragia de la matriz germinal antes de las 34 semanas de gestación; se cree que en recién nacidos a término existe una versión intrauterina de este mismo ACV.

En cuanto al tiempo de aparición se clasifica en base a la clínica y la neuroimagen, distinguiéndose en dos grupos ^{1,6,8}:

- **ACV perinatal agudo**: aquel que se manifiesta clínicamente en el periodo neonatal, desde el nacimiento hasta los 28 días de vida, como una encefalopatía aguda con convulsiones y alteración del estado mental, así como déficits neurológicos focales, menos frecuentemente. Y que radiológicamente se demuestra como ocurrido en el periodo perinatal.
- **ACV tardío (perinatal presunto)**: aquel que se manifiesta clínicamente a partir del día 28 de vida postnatal, generalmente durante el primer año de vida mediante un déficit neurológico focal crónico y estático o convulsiones, en ausencia de una encefalopatía neonatal aguda. Y que radiológicamente se revela un infarto arterial remoto o venoso periventricular que se presupone como ocurrido en periodo perinatal.

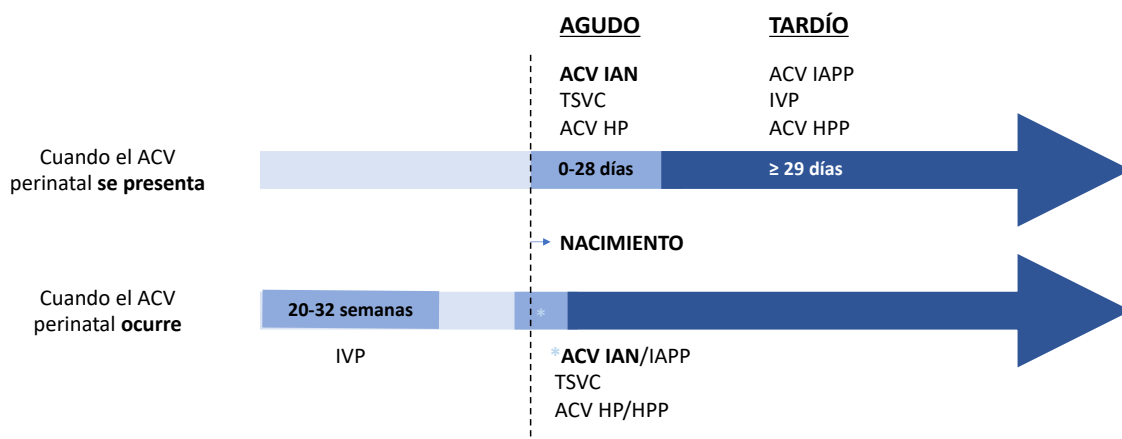


Figura 1. Modificada. Clasificación de los diferentes subtipos de accidente cerebrovascular perinatal. ACV: accidente cerebrovascular. IAN: isquémico arterial neonatal. IAPP: isquémico arterial perinatal presunto. TSVC: trombosis de senos venosos cerebrales. IPV: infarto venoso periventricular. HP: hemorrágico perinatal. HPP: hemorrágico perinatal presunto⁹.

En base a los criterios anteriores, los ACV perinatales se clasifican en 6 subtipos (figura 1) que incluyen, aquellos que se manifiestan en los primeros días de vida, como el ACV isquémico arterial neonatal (IAN), la trombosis de los senos venosos cerebrales (TSVC) y el ACV hemorrágico perinatal (HP). Y, por otro lado, aquellos que se presentan más allá del día 28 de vida posnatal comprenden el ACV isquémico arterial perinatal presunto (IAPP), el infarto venoso periventricular (IVP) y el ACV hemorrágico perinatal presunto (HPP) ^{1,5,9}.

7.2 ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO ARTERIAL PERINATAL

7.2.1 Definición

El Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares define el ACV isquémico perinatal como: “un grupo heterogéneo de eventos que tienen como característica común la interrupción focal del flujo sanguíneo cerebral, secundaria a una oclusión arterial o venosa, que aparece entre la 20ª semana de vida fetal y el 28º día de vida posnatal, confirmada por una prueba de imagen cerebral o por estudios neuropatológicos”^{7,10,11}. En esta definición, se engloba tanto una lesión isquémica focal o multifocal del sistema nervioso central de etiología arterial (ACV isquémico arterial) como venosa (trombosis cerebral de los senos venosos), que puede tener lugar durante el periodo prenatal, intraparto o posnatal¹⁰.

7.2.2 Epidemiología

La incidencia de los ACV perinatales oscila entre 1:1600 y 1:3000 nacidos vivos, aunque su estimación es difícil ya que es posible que estén infradiagnosticados. El ACV IAP ocupa aproximadamente el 70% de los casos con una incidencia de 1:2300 a 1:4000 partos y el 25% de los ictus arteriales en pediatría,

siendo más frecuente en este periodo que en cualquier otro en la edad pediátrica; con una incidencia similar a la del adulto mayor de 45 años^{2-4,6}.

Los neonatos varones representan entre el 57% y el 70% de los recién nacidos a término con ACV IAP, siendo esta sobrerrepresentación observada de igual forma en el ACV isquémico pediátrico y en el adulto⁴.

La mayoría de los estudios de prevalencia e incidencia del ACV IAP excluyen a los recién nacidos prematuros, en los que las lesiones isquémicas presentan una serie de características distintivas que justifican la individualización de ambas entidades, como son: el frecuente diagnóstico por pruebas de imagen de rutina, la localización profunda, su asociación con otras lesiones de prematuridad y la existencia de factores de riesgo propios como el síndrome de transfusor-transfundido^{5,7,12}.

La distribución topográfica del ACV IAP es distintiva, aproximadamente el 75% de las lesiones son unilaterales y casi todas ellas involucran a la arteria cerebral media (ACM). En concreto, alrededor del 65% involucra la ACM del hemisferio izquierdo¹³. De la ACM la más comúnmente afectada es la rama principal (segmento M1), seguida de su división inferior (también llamado tronco posterior). En la siguiente imagen (figura 2) se muestran los patrones de infarto según el territorio de la ACM afectado¹⁴.

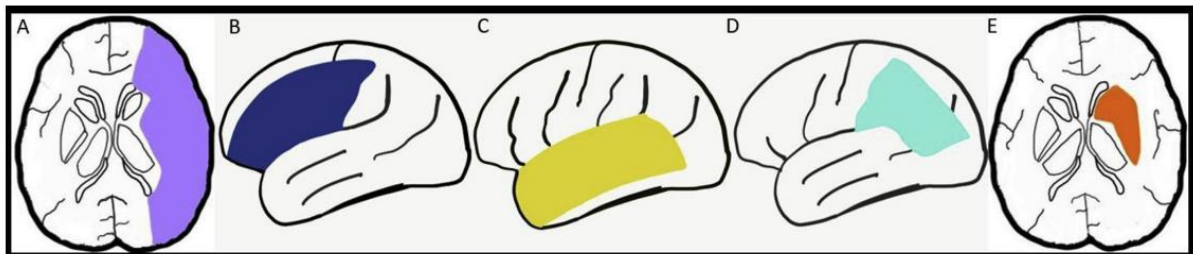


Figura 2. Representación esquemática de los territorios de la MCA. La oclusión proximal de M1 conduce a un infarto en todo el territorio de la ACM (A). La oclusión de la división superior conduce al infarto representado en (B), mientras que la división inferior conduce al infarto representado en (C). El territorio representado en (D) puede estar afectado tanto por la división superior como inferior de la ACM, según la anatomía individual. La oclusión lenticuloestriada conduce al infarto representado en (E). Aquí se incluye la cabeza del caudado, aunque existe un gran grado de variación con una superposición considerable entre los territorios arteriales lenticuloestriados lateral y medial. ACM: arteria cerebral media¹⁴.

En cuanto a los factores de riesgo del ACV IAP, si bien es cierto que existen algunas entidades clínicas bien definidas que presentan un alto riesgo de ACV, como son las cardiopatías congénitas o la meningitis en el neonato, la mayoría ocurren en relación con recién nacidos a término que parecen haber estado sanos durante todo el embarazo, así como en el postparto inmediato⁴. Sin embargo, numerosos estudios han observado la presencia de un periodo intraparto complicado o la necesidad de algún tipo de reanimación, sin ser preciso el ingreso en una unidad neonatal por este motivo⁴.

Se considera la etiología del ACV IAP multifactorial y que el riesgo de presentarlo se ve aumentado con la confluencia de múltiples factores que pueden agruparse de la siguiente manera (figura 3)⁴:

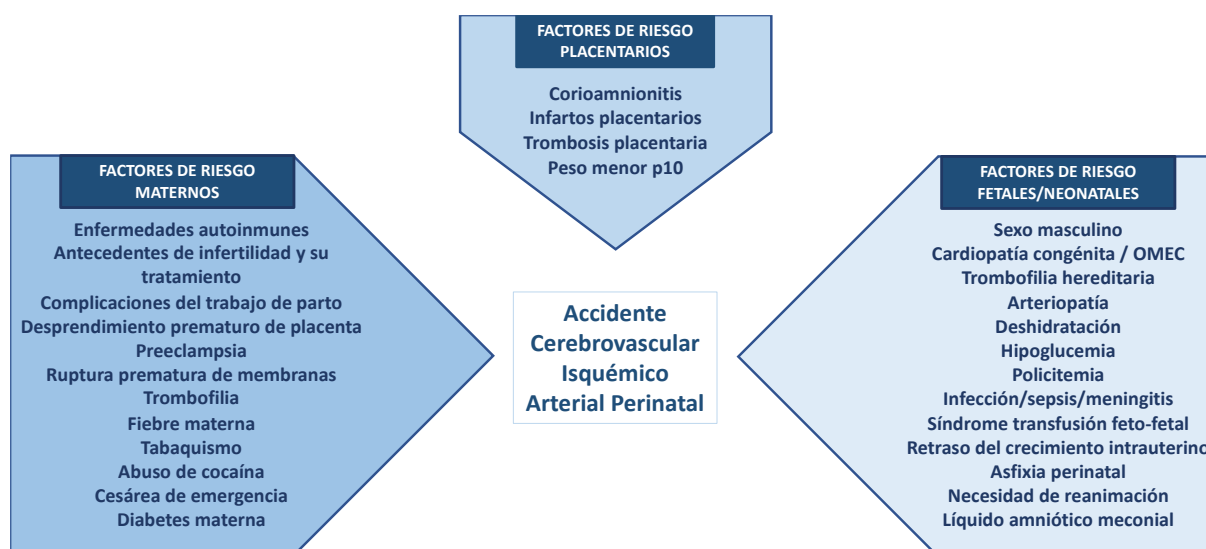


Figura 3. Modificada. Factores de riesgo para el accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal. p10: percentil 10. ACV IAP: accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal. OMEC: oxigenación por membrana extracorpórea^{4,8,10}.

A pesar de que el ACV IAP no pueda reducirse a un solo factor determinante y se hayan enfatizado numerosas características materno-fetales como las ya reflejadas, se han identificado con una alta consistencia, cuatro grupos de factores de riesgo más allá de la aparente diversidad existente. Estos cuatro grupos presentan una fuerte homogeneidad en los diferentes estudios realizados y comprenden: el sexo masculino, determinantes obstétricos (primiparidad, cesárea) y dos complicaciones intraparto: la hipoxia periparto y la infección materno-fetal^{5,7,12}.

7.2.3 Etiopatogenia

Como ya se ha comentado la etiopatogenia del ACV IAP es compleja y multifactorial, el efecto de éstos factores rara vez se ha demostrado de manera inequívoca en casos individuales⁸.

Avances en la neuroimagen y en el conocimiento de los factores de riesgo fetomaternos, así como de los trastornos placentarios han llevado a una mejor comprensión de las causas del ACV perinatal. En concreto, la etiología del ACV IAP puede agruparse en los siguientes mecanismos fisiopatológicos: émbolos de origen cardíaco, transcárdico o del arco aórtico; trastornos de las arterias cerebrales y trombosis por alteración de la hemostasia. Estos mecanismos no son excluyentes entre sí y pueden darse de manera individual o coexistir contribuyendo a la aparición de un ACV IAP en un paciente determinado⁸.

Existen diferentes condiciones maternas, placentarias o fetales/neonatales que contribuyen en el origen de estos trastornos^{4,8}:

- Factores placentarios

La placenta parece jugar un papel clave en la etiología del ACV IAP, ya que es considerada por muchos como el lugar de origen de la mayoría de los émbolos que acceden a la circulación cerebral; además de ser susceptible a la inflamación y a la trombosis. Esto último se debe a su flujo relativamente bajo que la hace idónea para la estasis sanguínea y la coagulación^{4,5}. Se piensa que la forma en la que interviene esta interfase vascular materno fetal placentaria es a través de la inducción de disfunción circulatoria materno fetal, oclusión de capilares e infartos placentarios; siendo en estas lesiones en las que se puede originar el trombo que emboliza a la circulación fetal⁷.

Debido a las características de la circulación fetal, un émbolo originado en la placenta que migre desde la vena umbilical será desviado hacia la aurícula izquierda por el foramen oval, entrando así en la circulación sistémica fetal, acabando preferentemente en el hemisferio izquierdo cerebral; que es en realidad el lugar donde se observan la mayoría de los infartos in vivo^{5,9}. Arnáez et al.¹⁵ han demostrado la existencia de trombos en esta ruta directa de la placenta al cerebro e incluso en otros órganos sistémicos, avalando así esta hipótesis placento-embólica.

La corioamnionitis placentaria, incluso en ausencia de sintomatología materna, puede relacionarse con el ACV perinatal. Estudios previos en los que se había diagnosticado a niños de parálisis cerebral, incluida la hemipléjica, más adelante se realizó un examen patológico de las placentas disponibles en los que, a menudo, se encontró una alta incidencia de infartos crónicos, patología vascular, anomalías de la inserción o en la longitud del cordón umbilical o de los vasos¹⁶. Se piensa que la corioamnionitis pueda conducir a la liberación de citocinas que promuevan la arteriopatía fetal difusa, la formación de trombos y, finalmente, en modelos preclínicos la arteritis intracraneal⁵.

- Factores maternos

La estrecha relación materno-fetal que tiene lugar durante el embarazo y en el parto da lugar a consideraciones etiológicas específicas respecto al ACV IAP. Diferentes patologías propias del embarazo como son la preeclampsia, la hipertensión y la diabetes gestacional han sido relacionadas con el ictus neonatal. La preeclampsia reduce el flujo sanguíneo placentario, lo que conlleva a una hipoperfusión cerebral fetal y a una posible embolia o lesión isquémica global o focal. También se ha asociado con el desprendimiento de placenta por la disminución de la perfusión que se origina¹⁶.

El momento del parto parece jugar un papel considerable en la etiología, aunque la forma exacta no está clara⁴. Un parto difícil que precise de ventosa o cesárea de emergencia se ha relacionado con un mayor riesgo^{5,7,16}. Además, diferentes estudios han identificado factores asociados al ACV IAP presentes en el parto como: la bradicardia fetal, las desaceleraciones, la ruptura prematura de membranas o un expulsivo prolongado. Aunque no está claro si su evidencia refleja una posible relación causal o un infarto en curso¹⁶.

Los hábitos tóxicos durante el embarazo también suponen riesgos para el feto. Por ejemplo, el consumo de cocaína aumenta el riesgo de ACV IAP debido a la vasoconstricción y al vasoespasma que puede originar. Siendo el riesgo intrauterino producido por el vasoespasma más alto en el primer y tercer trimestre¹⁶.

- Factores fetales/neonatales

Existen condiciones neonatales específicas como la meningitis bacteriana, las cardiopatías congénitas o los cuidados intensivos después del nacimiento (catéter central, cirugía/procedimiento cardíaco, oxigenación por membrana extracorpórea) que pueden predisponer a un ACV IAP^{4,5}.

La infección es un factor de riesgo importante, ya sea por afectación placentaria y tromboembolismo, corioamnionitis o por sepsis neonatal y meningitis. La presencia de un ACV en asociación con la meningitis estreptocócica del grupo B, en concreto, presenta una afectación bilateral difusa de los ganglios basales y el córtex característica. Esto sugiere una vasculopatía inflamatoria generalizada en los vasos perforantes profundos y piales superficiales^{4,9}.

Por otro lado, la cardiopatía congénita puede conducir a un ACV tromboembólico de origen cardíaco debido a la disminución del flujo o a la presencia de cortocircuitos de derecha a izquierda, por lo que se podría considerar otra etiología potencial de ACV IAP^{4,16}. De hecho, tanto la cardiopatía congénita como sus procedimientos y cirugías asociadas se consideran factores de riesgo bien establecidos⁹.

Existe una susceptibilidad masculina en el ACV IAP ya que como se ha comentado anteriormente, este ocurre con mayor frecuencia en varones nacidos a término. Esto puede verse explicado por el mayor tamaño que suelen tener y las posibles complicaciones en el expulsivo que esto pueda conllevar⁴.

- Factores protrombóticos

Entre las anomalías trombofílicas maternas o neonatales que han sido relacionadas en alguna ocasión con la patogenia del ACV IAP se encuentran: la deficiencia congénita de proteína C, proteína S o antitrombina y niveles elevados de homocisteína, lipoproteína (a) y proteína Z. También se han relacionado ciertas mutaciones genéticas y polimorfismos como el Factor V de Leiden G1691A, anticuerpos antifosfolípidos, mutación del gen de la protrombina (factor II G20210A), apolipoproteína E y el genotipo homocigoto de la metilentetrahidrofolato reductasa C677T (MTHFR TT)^{4,8,13,16}. Los anticuerpos fosfolípidos en el recién nacido pueden surgir de Novo en lactantes o, a veces, pueden resultar de la transferencia placentaria de anticuerpos maternos que se dirigen contra las proteínas anticoagulantes⁸.

Hay que considerar las mutaciones COL4A1 y COL4A2 en aquellos casos de patrones de ictus familiares o inusuales; aunque también pueden ocurrir de Novo. Esta mutación afecta al colágeno tipo IV de la

pared vascular y la hace más susceptible a la interrupción. Se asocia con un amplio espectro de lesiones cerebrovasculares en fetos y recién nacidos, entre ellas el ACV IAP^{4,16}.

Por último, el embarazo se considera un estado protrombótico natural, asociado a cambios en la hemostasia como resultado del proceso evolutivo para proteger a la madre en caso de una hemorragia fatal durante el parto. Es por esto por lo que la actividad procoagulante aumenta en la sangre materna hacia el final de la gestación y se caracteriza por la elevación de los factores V, VII, VIII, IX, X, XII, fibrinógeno y factor de Von Willebrand^{4,16}. Al mismo tiempo, la actividad de la proteína S disminuye, lo que junto con una mayor resistencia a la proteína C activada conduce a una trombólisis menos efectiva⁴. Los recién nacidos, por su parte, tienen un nivel de hemoglobina relativamente mayor y pierden peso debido a la pérdida de agua en los primeros días tras el parto, lo que en conjunto puede contribuir a que los ACV ocurran inmediatamente alrededor del momento del nacimiento⁴.

7.2.4 Clínica

El ACV IAP puede manifestarse de forma sintomática aguda en el periodo neonatal, entre el nacimiento y los primeros 28 días de vida, ocupando el 60-70% de los casos^{6,10}. Suele presentarse con el siguiente escenario clínico típico: convulsiones clónicas repetitivas unilaterales entre el 1º y 3º día de vida; en un recién nacido a término que por lo demás está sano, aunque es posible que haya tenido un periparto complicado; y cuya prueba de imagen revela un infarto con afectación preferente del territorio de la ACM superficial izquierda^{5,7}. Entre sus manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran:

- **Convulsiones**

En aquellos recién nacidos a término con un ACV IAP la presentación clínica más frecuente es la convulsión, constituyendo el signo inicial en el 70-90% de los casos^{5,6,9,10}. Las convulsiones sintomáticas agudas ocurren en respuesta a una lesión cerebral, encontrando como factores desencadenantes más comunes, condiciones subyacentes como la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), el ACV, la hemorragia intracraneal, la infección del Sistema Nervioso Central, la hipoglucemia o el desequilibrio electrolítico¹⁷. Por lo general, las convulsiones asociadas al infarto ocurren en los 3 primeros días de vida, en concreto más allá de las 12 horas de vida postnatales, siendo ésta una característica que ayuda a diferenciarlas de las producidas por una EHI, en la que tienen lugar generalmente en las primeras 12 horas^{5,6,8}.

Estas convulsiones son típicamente focales y contralaterales al hemisferio afectado en el neonato con un ACV IAP unilateral. En un estudio retrospectivo realizado por Rafay et al.¹⁸ de neonatos con convulsiones diagnosticados de ACV isquémico arterial (n=27) o EHI (n=35), la presencia de convulsiones más allá de las 12 horas de vida y convulsiones focales motoras fueron considerados

factores predictores independientes de infarto⁸. Entre los recién nacidos con convulsiones, el infarto es una de las causas más comunes junto con la EHI e infecciones y hemorragias intracraneales⁸.

- Alteraciones motoras

En general, las manifestaciones clínicas varían en función del territorio arterial que se vea comprometido en el ACV isquémico. En el caso de la ACM, se observan alteraciones a nivel motor, siendo más frecuente la afectación a nivel facial y de los miembros superiores respecto a los inferiores. En concreto se afecta el lado derecho ya que la localización más frecuente es la ACM del hemisferio izquierdo^{6,8}.

En periodo neonatal los síntomas motores suelen ser sutiles, pudiendo aparecer como cierta asimetría en los movimientos espontáneos muy difícil de detectar. La hemiparesia causada por un ACV IAP se detecta por primera vez en la infancia, con una media de edad de 6 meses, incluso después de un curso neonatal normal. Cuando esto ocurre hablamos de un ACV IAPP, que suele manifestarse con preferencia manual temprana en el 80% de los casos, además de retraso en los hitos motores, preferencia de la mirada a un lado y función motora asimétrica. A pesar de manifestarse fuera del periodo neonatal, se presupone como ocurrido en periodo perinatal por las pruebas de imagen^{6,8,10}.

- Otras manifestaciones

Otras de las presentaciones comunes incluyen: irritabilidad, apnea, letargo, alteraciones en el tono muscular o dificultades en la alimentación^{6,9,10}. En una cohorte de 248 neonatos, el 63% presentó signos neurológicos difusos, incluidos cambios en el nivel de conciencia y tono anormal. Los signos neurológicos focales estuvieron presentes en el 30%; el 95% de ellos con hemiparesia lateralizada, además de dificultades respiratorias y de alimentación en menor proporción¹⁰.

En el caso de los recién nacidos prematuros con ACV IAP suelen encontrarse asintomáticos y se diagnostican mediante una ecografía transfontanelar de rutina. La aparición de convulsiones es menos común que en el neonato a término; en un estudio realizado por Golomb et al¹⁹. se vio que el 83% presentaron dificultad respiratoria o apnea, mientras que el 30% presentaba convulsiones, el 26% alimentación anormal y el 22% tono anormal¹⁰.

7.2.5 Diagnóstico

Para el diagnóstico de un ACV IAP se necesita un alto grado de sospecha clínica⁶. Una vez sospechado, es necesario llevar a cabo una serie de procedimientos diagnósticos entre los que encontramos²⁰:

A. HISTORIA CLÍNICA Y ANAMNESIS

Es necesario realizar la exploración física y neurológica completa del recién nacido³. Así como realizar la historia clínica y anamnesis detallada incluyendo datos maternos, historia obstétrica perinatal y familiar²⁰.

B. ESTUDIOS ANALÍTICOS

El estudio analítico en un neonato con sospecha de ACV IAP debe incluir un hemograma, ionograma, gasometría, estudio de coagulación y cribado de sepsis y meningitis. Además de la realización de una punción lumbar, si se considera segura tras la realización de una ecografía cerebral, para estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) (citoquímico, marcadores de daño neuronal y microbiología)^{3,20}.

En cuanto al estudio de coagulación inicial es recomendable incluir la concentración de la proteína C, proteína S, el fibrinógeno, la antitrombina III (ATIII), lipoproteína A, los anticuerpos anticardiolipina, el anticoagulante lúpico, el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y la razón internacional normalizada (INR)^{6,8}.

C. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

Para la confirmación diagnóstica del ACV IAP y definición de la lesión son precisas las siguientes pruebas de imagen^{6,8,10}:

- Ecografía transfontanelar

La ecografía transfontanelar (ETF) a través de las cuatro ventanas acústicas disponibles: fontanela anterior, posterior, temporal y mastoidea; se considera a menudo el método de elección inicial^{3,7}. Sobre todo, cuando la resonancia magnética no se encuentra disponible de inmediato, ya que la ETF es fácilmente accesible, no invasiva, portátil, rápida y no involucra radiación ionizante⁸.

Algunas de las alteraciones visibles en la ETF tras un ACV IAP son^{4,14,21,22}:

- Edema cerebral difuso con aumento de la ecogenicidad (“cerebro brillante”) y pérdida de detalles anatómicos como el borramiento de surcos y cisuras. En un ACV más grande puede haber edema unilateral con desplazamiento de la línea media contralateral.
- Pérdida de la diferenciación entre la corteza cerebral y la sustancia blanca con borramiento de la interfase normal que existe entre ellas.
- El estudio Doppler permite una valoración morfológica del polígono de Willis y de la hemodinámica cerebral. Es útil dentro de las 24 horas posteriores al inicio, pudiendo mostrar flujo y pulsatilidad reducidos en la arteria afectada.

- Tomografía computarizada craneal

Hasta 1990 la tomografía computarizada (TC) craneal se usaba ante la sospecha de ACV IAP, ya que es más sensible que la ETF y permite evaluar la topografía, la extensión del infarto y las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral²². A pesar de que la sensibilidad es mayor que la de la ETF, factores como la inmadurez del cerebro del neonato y su mielinización incompleta reducen la sensibilidad en algunos casos. Este hecho junto con la exposición del neonato a la radiación ionizante hace que esta prueba no sea la más idónea^{10,14,22}.

Por tanto, no se recomienda la TC de rutina para el ACV IAP, pero sí puede usarse en situaciones en las que no se encuentre disponible la resonancia magnética (RM) para descartar lesiones ocupantes de espacio o hemorragia aguda; aunque finalmente se requiera de la RM para determinar la distribución y la extensión de la lesión^{6,14}.

- Resonancia Magnética

La RM es la modalidad de imagen óptima para el diagnóstico de ACV perinatal, ya que proporciona la resolución anatómica más alta y la mejor sensibilidad para detectar isquemia aguda, así como para delimitar la extensión de los tejidos afectados y predecir el pronóstico; sobre todo en cuanto a los resultados motores^{3,4,10}. Es capaz de detectar infartos pequeños o tempranos que pueden no ser evidentes con las anteriores pruebas de imagen como la TC o la ETF⁶.

La RM debería incluir secuencias de imágenes convencionales ponderadas en T1 y T2, imágenes ponderadas por difusión (IPD), el coeficiente de difusión aparente (CDA) y reconstrucciones angiográficas de RM (ARM) del polígono de Willis y de las arterias cervicales y craneales por la técnica de tiempo de vuelo^{3,7,10}. Así como una venografía por RM si se sospecha una trombosis venosa asociada²³.

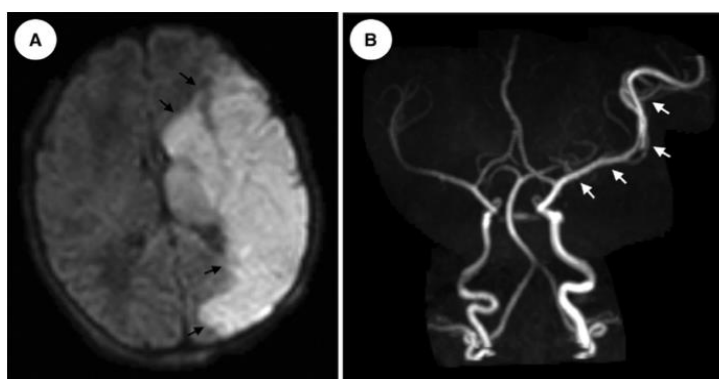


Figura 4. Ictus isquémico arterial. (A) Imagen axial ponderada por difusión que muestra un gran infarto en el territorio de la ACM izquierda (flechas negras). (B) Imagen tridimensional de proyección de intensidad máxima de angiografía por resonancia magnética de tiempo de vuelo que revela una prominencia asimétrica de la ACM izquierda y los vasos sanguíneos (flechas blancas), lo que posiblemente indica reperusión. ACM: arteria cerebral media²⁴.

La RM con IPD es sensible en recién nacidos a las pocas horas del inicio del infarto detectando áreas de isquemia, aunque la falta de evidencia de ACV IAP en las primeras 24h no descarta necesariamente su presencia^{4,6,10}. Por lo que su realización demasiado precoz corre el riesgo de subestimar la extensión de la isquemia y sus consecuencias⁷. Además, en las primeras 24 horas la disminución del CDA puede no ser completa, lo que lleva a subestimar la lesión. El CDA alcanza su máximo descenso entre el 2º y 4º día, que se considera el mejor periodo de detección por RM en IPD de una lesión isquémica cerebral neonatal^{10,22}. Por otro lado, las imágenes ponderadas en T1/T2 cobran utilidad más allá del 8º-10º día post-ACV IAP tras la pseudonormalización del CDA, para el mejor estudio de la localización anatómica^{7,22}. A continuación (tabla I y figura 5) se reflejan los cambios observables en la RM en IPD y en secuencias T1/T2, así como en la ETF en relación con el momento evolutivo del ACV IAP.

Tabla I: Evolución del accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal en las pruebas de imagen.

	<u>PATOGENIA</u>	<u>ETF</u>	<u>IRM PD/CDA</u>	<u>IRM PT1</u>	<u>IRM PT2</u>
Hiperagudo temprano (0-6 horas)	Reducción de agua libre en espacio intersticial y edema citotóxico.	Posible flujo sanguíneo en ACM asimétrico con pérdida de pulsatilidad.	Señal hiperintensa y CDA bajo demostrable 30 minutos tras la isquemia.		
Hiperagudo tardío (6-24h)	Mayor daño celular con necrosis y edema vasogénico.	Hiperecogenicidad en zona del infarto.	Señal hiperintensa y CDA bajo.	Hallazgos normales o anomalías sutiles en forma de borrado de surcos y/o de la cinta cortical.	
Agudo (24h-1 semana)	Edema citotóxico y vasogénico.	Perfusión de lujo e índice de resistencia bajos.	Señal hiperintensa y valor más bajo de CDA en el 2º-4º día.	Corteza hipointensa y sustancia blanca hiperintensa.	Aumento de señal de la corteza y de la sustancia blanca.
Subagudo (1s-3s)	Neovascularización, ruptura de mielina y gliosis. Licuefacción del infarto y posible cavitación.		Pseudonormalización del CDA tras la primera semana. En general IRM-PD pierde utilidad.	Corteza hiperintensa y sustancia blanca hipointensa.	Señal baja en corteza y sustancia blanca continúa hiperintensa.

Modificada. ETF: ecografía transfontanelar. IRM: imagen por resonancia magnética. PD: ponderada por difusión. PT1: ponderada en T1. PT2: ponderada en T2. ACM: arteria cerebral media¹⁴.

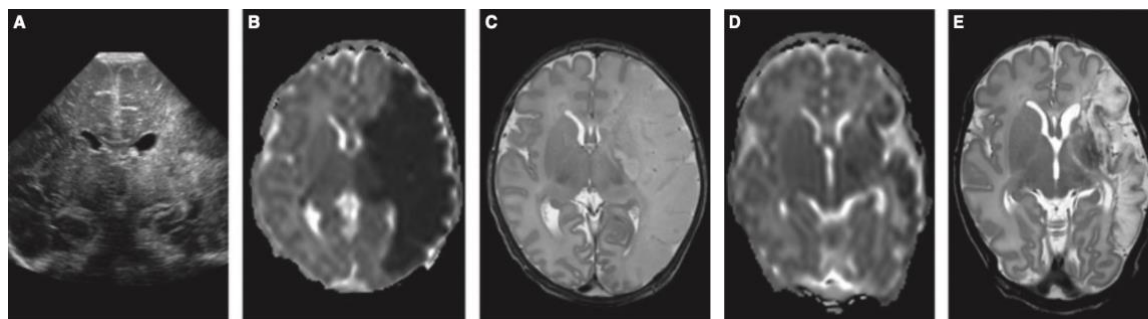


Figura 5. Hallazgos de ecografía transfontanelar y resonancia magnética de un bebé nacido a término con un accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal. La ETF del día 5 muestra un área de ecogenicidad aumentada en el territorio de la ACM izquierda, incluida la afectación del tálamo (A). Se obtuvo una RM, que incluía imágenes ponderadas en T2 (C) e imágenes ponderadas por difusión (mapa CDA) (B), el mismo día y mostró un derrame cerebral de la rama principal de la ACM. Una segunda RM, adquirida a la edad de 10 días, mostró pseudonormalización de las anomalías de difusión (D), pero evolución quística de la sustancia blanca (E). ETF: ecografía transfontanelar. ACM: arteria cerebral media. RM: resonancia magnética. CDA: coeficiente de difusión aparente²⁵.

D. ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

En un recién nacido con sospecha de ACV IAP se recomienda la monitorización video electroencefalográfica (video-EEG) o por electroencefalografía integrada por amplitud (aEEG), preferiblemente multicanal. Su inicio debe ser lo antes posible ante una sospecha de ACV IAP, siendo útil para la detección de posibles crisis subclínicas y para la monitorización de la respuesta al tratamiento antiepiléptico. Se recomienda el registro de ambos hemisferios por separado tanto para facilitar la detección de convulsiones como para comparar la actividad de fondo entre el hemisferio sano y el afecto^{3,4,20}.

Además, se realiza un electroencefalograma convencional (EEG) que brinda información más detallada sobre las convulsiones, que en el ACV IAP suelen ser accesos focales unilaterales y con ritmo de fondo conservado^{4,7,20}. Una actividad de fondo anormal puede sugerir un compromiso cerebral más generalizado y ser indicador precoz de desarrollo de hemiplejia^{4,8}.

E. DESPISTAJE DE TROMBOS

Con el fin de localizar una posible fuente tromboembólica causante del ACV IAP se realiza una ecografía cardiaca, abdominal y un estudio Doppler de los vasos cervicales²⁰. Además la ecocardiografía está indicada para confirmar o descartar la presencia de enfermedades cardiacas congénitas como la persistencia del foramen oval permeable u otras alteraciones con shunt derecha-izquierda^{6,8}.

F. ESTUDIO DE TROMBOFILIA

El estudio de la trombofilia puede realizarse en el lactante al momento del alta o en el seguimiento post hospitalario, pudiendo incluir también la evaluación de los padres antes o después de evaluar al niño. En la que se analiza en sangre materna la presencia de anticuerpos antinucleares, anticoagulantes lúpicos y anticuerpos anticardiolipina; además de evaluar a ambos progenitores para deficiencias de proteína S y proteína C⁸.

El estudio adicional del recién nacido suele realizarse entre los 3-6 meses de edad e incluye las siguientes pruebas genéticas y de laboratorio: Mutación protrombina G20210A, factor V Leiden causante de la resistencia de la proteína C activada, mutación MTHFR 677T, homocisteína, proteína C, ATIII, lipoproteína A, anticuerpos anticardiolipina y antilúpico, Factor VIIIc y mutación COL4A1^{6,20}.

7.2.6 Diagnóstico diferencial

Como ya se ha comentado las convulsiones son la manifestación clínica más frecuente ante un ACV IAP por lo que ante su presencia hay que plantearse otras opciones diagnósticas. Reconocer las convulsiones en el periodo neonatal puede resultar un desafío debido a la variabilidad en su presentación. El momento de inicio de las convulsiones proporciona la primera sospecha en cuanto a

su etiología²⁶. Conocer la causa subyacente es fundamental ya que variará el pronóstico y el manejo²⁷. A continuación (tabla II) se recogen las distintas etiologías en orden de frecuencia, así como algunas características de su presentación que ayuda a diferenciarlas.

Tabla II. Diagnóstico diferencial de las convulsiones neonatales.

ETIOLOGÍA	FRECUENCIA	INICIO	SEMIOLOGÍA
Encefalopatía hipóxico-isquémica	1ª causa (38%)	Primeras 24 horas	Variable según región de lesión cerebral. Alta prevalencia de convulsiones subclínicas.
ACV isquémico	2ª causa más común (18%)	Primera semana (más F 1º-3º día)	Convulsiones clónicas focales por la participación de la corteza motora en el territorio de la ACM.
Hemorragia intracraneal: o HIV o IHPV o HSA y parenquimatosas o Hemorragia subdural	12%	Primera semana	Según tamaño y ubicación. Más F en prematuros salvo HIV grande que involucre parénquima. Las parenquimatosas asocian frecuentemente malformaciones vasculares. Más común asintomática en RN a término.
Infecciones del SNC	4%	Días a semanas	A menudo persisten más tiempo que aquellas relacionadas con lesión isquémica o hemorrágica.
Alteraciones transitorias: o Hipoglucemia o Alteraciones electrolíticas	4%	Primeros días	En casos leves se resuelven con la inversión de la alteración metabólica. La hipoglucemia grave puede provocar lesiones permanentes en la corteza parietal y occipital, resultando en convulsiones más difíciles de tratar.
Epilepsias neonatales: o Malformaciones cerebrales o Etiología genética	4% 9%	Variable En el útero a semanas	Se necesita medicación anticonvulsiva a largo plazo a diferencia de las anteriores. Menos probable la presencia de convulsiones subclínicas, siendo las convulsiones tónicas focales prominentes distintivas de varios de los síndromes epilépticos neonatales.

Modificada. ACV: accidente cerebrovascular. F: frecuente. ACM: arteria cerebral media. HIV: hemorragia intraventricular. IHPV: infarto hemorrágico periventricular. HSA: hemorragia subaracnoidea. RN: recién nacido. SNC: sistema nervioso central^{17,27,28}.

7.2.7 Tratamiento

El tratamiento del ACV IAP consiste principalmente en medidas de soporte, prevención de recurrencias y neuroprotección^{6,29}.

A. TRATAMIENTO AGUDO

- Medidas de soporte

En la fase aguda del ACV IAP se deben adoptar medidas de soporte que incluyan: el control de las convulsiones; asegurar una ventilación y oxigenación adecuadas; corregir la deshidratación y la anemia; y monitorizar y corregir las alteraciones metabólicas^{6,23,29}.

Algunos estudios respaldan el mantenimiento activo de la homeostasis fisiológica, evitando la hipertermia, la glucemia por debajo de 2,5mmol/l y la hipocapnia^{3,4}. Asimismo se requiere la búsqueda de signos de infección subyacente como sepsis, meningitis o endocarditis para su tratamiento antibiótico o antiviral precoz^{3,4,6,29}.

- Tratamiento anticonvulsivo

La terapia anticonvulsiva es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento agudo del ACV IAP y ayuda a minimizar la zona de penumbra de la lesión parenquimatosa derivada del infarto⁹. Sin embargo, en la mayoría de los casos las convulsiones derivadas de un ACV IAP se resuelven en pocos días con una baja tasa de recurrencia, al menos en los 2-3 primeros años postinfarto^{4,9}.

El fármaco más usado para el tratamiento de las convulsiones es el fenobarbital en primera línea. La preocupación de posibles efectos negativos en el cerebro en desarrollo, por parte de los antiepilépticos, hace que suspenderlos unos días tras el cese de los episodios y la realización de un EEG a las 2-3 semanas sea la práctica de actuación más aceptada en Europa^{4,5,9}.

- Tratamiento intervencionista

Las terapias de perfusión hiperaguda, como la trombólisis o la trombectomía mecánica, rara vez se utilizan para tratar un ACV IAP, ya que no hay evidencia que lo avale. Además, a diferencia de los niños mayores o los adultos, en el caso del ACV IAP es difícil determinar el momento exacto de su inicio. Otro factor que contribuye a entorpecer su uso es el tamaño de los vasos del recién nacido para los cuales es difícil encontrar dispositivos endovasculares que sean compatibles^{23,29}.

Sin embargo, recientemente se han publicado dos casos de neonatos con ACV IAP a los que se les realizó una trombectomía mecánica y aspirativa^{30,31}.

B. TRATAMIENTO NEUROPROTECTOR

Si bien es cierto que la mayoría de las medidas explicadas tienen como objetivo la neuroprotección tras el ACV IAP, sus resultados son limitados. Por lo que existen una serie de nuevas líneas de tratamiento que se están investigando con el fin de mejorar las secuelas del neurodesarrollo tras la lesión. Entre ellas podemos encontrar la hipotermia, la eritropoyetina humana recombinante (rhEPO) y las células madre mesenquimales³².

- Hipotermia terapéutica

Los datos actuales sobre el uso de la hipotermia en el ACV IAP vienen de neonatos tratados por EHI que además sufrieron posteriormente un ACV. Se ha observado que la hipotermia reduce el número de convulsiones en recién nacidos con EHI y ACV IAP coexistente, y se muestra prometedora en ensayos preclínicos. Sin embargo, no hay suficiente evidencia para respaldar su uso^{4,5}. Además, la presentación clínica más tardía del ACV IAP hace que la aplicación de la hipotermia activa (dentro de las primeras 6 horas de vida) no sea en muchas ocasiones factible, siendo difícil la realización de futuros ensayos clínicos sobre su aplicación rutinaria en el infarto³².

- Eritropoyetina humana recombinante

Existe evidencia emergente que apoya la capacidad de la rhEPO para prevenir la muerte celular inducida por la isquemia, así como para estimular la diferenciación neuronal de las células progenitoras⁹. En 2014 se realizó un pequeño estudio en neonatos diagnosticados de ACV IAP en el que administraron un total de 3000UI/kg de rhEPO repartido en tres días, sin efectos adversos hematológicos³³. Actualmente se encuentra activo un ensayo clínico (NCT03171818) en fase dos para evaluar los cambios en la pérdida de tejido cerebral con la administración aguda de Darbopoyetina tras un ACV IAP; llevado a cabo por los mismos autores que el de 2014⁹.

- Células madre mesenquimales

La terapia basada en células madre mesenquimales ha demostrado en etapas preclínicas y en modelos animales de ACV que puede estimular la neurogénesis, la gliogénesis y la remodelación axonal pudiendo asociar una mejor función motora y cognitiva resultante⁹. Se propone su administración vía intranasal y se cree que puede ser eficaz durante varios meses tras la agresión⁴.

La hipótesis acerca de su funcionamiento se basa en la posibilidad de que las células mesenquimales actúen como fábricas en miniatura de una amplia gama de factores de crecimiento o neurotróficos que estimulan los procesos neuro regenerativos³². Además, se ha demostrado que reducen el volumen del infarto en modelos animales⁹. A pesar de los resultados prometedores sobre su claro beneficio, su potencial terapéutico y su seguridad, es necesario confirmar su eficacia en el ACV IAP^{4,32}.

C. TRATAMIENTO PREVENTIVO

El uso de anticoagulación debe considerarse en aquellos neonatos en riesgo de ACV IAP recurrente debido a factores de riesgo sistémicos o cardíacos documentados como trombofilia, deficiencia de proteína C homocigota, cardiopatía congénita compleja (no incluyendo el foramen oval permeable) o fuente cardioembólica conocida. Ya que el riesgo de recurrencia en los demás casos es muy bajo^{3-5,23,29}.

La elección del manejo debe ser individualizada, considerando el beneficio y el riesgo del tratamiento, especialmente el sangrado. En caso de requerirse anticoagulación, el Colegio Americano de Médicos del Tórax recomienda el uso de heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM) para aquellos con una fuente cardioembólica documentada, así como aquellos que tienen o están en riesgo de sufrir un ACV recurrente. La terapia trombolítica, sin embargo, rara vez está indicada y la Asociación Americana del Corazón recomienda especialmente no usar trombolíticos en neonatos^{4,6}.

La dosis de heparina en neonatos ha de ser superior que en niños ya que presentan un mayor volumen de distribución y una depuración más rápida. Además de una baja concentración de ATIII que puede conllevar una resistencia relativa a la heparina, pudiendo resolverse con su administración previa. En

el caso del ACV IAP la dosis de heparina recomendada es de mantenimiento con 28U/kg/hora intravenoso (IV) y se omite la dosis de carga de 75 U/kg IV en 10 minutos por el riesgo de sangrado. En caso de HBPM depende de la utilizada, siendo la dosis de enoxaparina subcutánea de 1,5 mg/kg/dosis cada 12 horas. La HNF se controla con el TTPa y la HBPM con los niveles de anti Xa, y se recomienda mantener el recuento de plaquetas superior a 50.000/ml y el fibrinógeno >1 g/l³⁴.

D. TRATAMIENTO REHABILITADOR

La fisioterapia y la terapia ocupacional juegan un papel clave en la rehabilitación de aquellos niños que tras un ACV IAP presentan secuelas, sobre todo de tipo motor; ya que la falta de estrategias de prevención del infarto perinatal ha llevado a que gran parte del esfuerzo terapéutico se centre en la rehabilitación y la recuperación^{4,35}. Se cree que el momento óptimo para intervenir son los primeros dos años de vida, aunque también se obtienen beneficios en la edad escolar. Aun con todo, el efecto de las terapias actuales es modesto y presenta una alta variabilidad interindividual³⁵.

Entre los tratamientos físicos y terapéuticos de las alteraciones motoras como la parálisis cerebral hemipléjica (PCH) se encuentran: estiramientos pasivos, entablillado, yeso y tratamientos médicos y quirúrgicos para la espasticidad como el baclofeno, cirugía de liberación de tendones o toxina botulínica⁴.

En el campo de la terapia ocupacional existen dos tipos de terapias manuales para la PCH que son: la terapia de movimiento inducido por restricción y terapia bimanual³⁵. La primera consiste en el entrenamiento intensivo de la extremidad dañada, que ha demostrado mejora duradera en la función motora en adultos y su aplicación en niños parece prometedora; siendo factible en aquellos menores de 18 meses^{4,10}. La terapia intensiva bimanual mano-brazo implica la práctica de tareas que requieren las dos manos para fomentar el uso de la mano afectada y mejorar la coordinación⁴.

Actualmente se utilizan cada vez más imágenes y mapas motores antes y después de la administración de terapias manuales para definir los mecanismos de plasticidad intervencionista en diferentes ensayos clínicos. Otra terapia emergente para el tratamiento de las secuelas motoras es la estimulación magnética transcraneal (EMT) que ha sido utilizada en adultos y ahora se empieza a aplicar en niños. Se ha visto que la adición de EMT repetitiva a CIMT (ensayo PLASTIC CHAMPS) mejora la función motora en niños con hemiplejia^{4,35,36}.

7.2.8 Pronóstico

A. EVOLUCIÓN INMEDIATA

La evolución de estos pacientes suele ser favorable. Los accesos de epilepsia se controlan y, como norma general, el recién nacido abandona la unidad de cuidados intensivos sin tratamiento⁷.

La tasa de recurrencia del ACV IAP es baja (menor al 3%) y ocurre típicamente en recién nacidos que presentan factores añadidos como alteraciones protrombóticas, cardiopatía congénita o arteriopatía^{7,10,16}; tal y como se pudo observar en una cohorte, que incluye 215 niños, de los cuales solo cuatro presentaron un segundo ACV arterial y dos de ellos presentaban arteriopatía y cardiopatía congénita³⁷.

La muerte tras el ACV IAP es infrecuente, siendo su tasa de mortalidad de 0,16 por 100.000 nacidos vivos^{7,10}.

B. SECUELAS A LARGO PLAZO

El pronóstico de un ACV isquémico arterial en neonatos es muy variable en la literatura, lo que probablemente se deba a la gravedad y la ubicación de la lesión de la población estudiada y a la edad de la última revisión; así como a la causa, la presentación clínica y las características propias del paciente^{4,6}. Aproximadamente el 20-40% presentan un desarrollo neurológico normal, mientras que el 60-80% desarrollan múltiples secuelas. Entre ellas se pueden incluir la parálisis cerebral hemipléjica, epilepsia, deterioro cognitivo, trastornos del comportamiento, deficiencias visuales y retraso en el desarrollo del lenguaje^{4,6,10}.

- Déficits motores

El déficit motor es común tras un ACV IAP, con hemiparesia franca del 25% al 30% y disfunción neuromotora más leve en otro 30% de neonatos con un infarto unilateral; siendo el ACV IAP la principal causa conocida de PCH representando aproximadamente el 30% de los casos entre los recién nacidos a término²⁹.

Los déficits motores pueden no ser evidentes durante varios meses, y la exploración neurológica neonatal no es predictiva de resultados tardíos^{3,7}. La tasa de deterioro motor es mayor en aquellos niños con un ACV IAPP, lo que puede deberse a que es la propia asimetría en los movimientos la que lleva a su diagnóstico⁴. La hemiparesia post-ACV IAP se caracteriza por su predominio en las extremidades superiores, mientras que la marcha suele preservarse⁷.

Su diagnóstico puede retrasarse, por lo que es importante determinar aquellos niños que presentan un riesgo mayor de padecerla, para lo que resulta significativo tanto la aparición de la clínica de forma tardía como el tamaño y la ubicación del infarto, siendo más útil ésta última^{4,7,29}. La parálisis cerebral ocurre en casi todos los casos en los que el infarto afecta a todo el territorio vascular de la arteria cerebral media, siendo menos probable (<10%) en aquellos que implican una rama cortical o solo los vasos lenticuloestriados²⁹.

Las pruebas de imagen precoces como la RM resultan de utilidad para predecir el resultado motor. Se ha evidenciado que la afectación de los ganglios basales, la corteza motora y el brazo posterior de la

capsula interna conlleva un mayor riesgo de presentar una hemiparesia posterior. Mientras que el compromiso de una o dos de estas áreas se asocia a un resultado motor más favorable^{4,10,29}.

Otros datos pronósticos de parálisis cerebral pueden ser: la difusión restringida en la RM a nivel del pedúnculo o por encima, que representa la degeneración prewalleriana del tracto corticoespinal; la atrofia del pedúnculo cerebral que refleja la degeneración establecida de las vías motoras y otras lesiones similares de la red alejadas del infarto (diasquisis) descritas en el tálamo, el cuerpo calloso y el cerebelo^{5,29}.

- Epilepsia

La incidencia de epilepsia tras un ACV IAP es variable, posiblemente debido a la cohorte estudiada, el momento o la duración del seguimiento a largo plazo⁴. Los infartos amplios y múltiples parecen determinar el riesgo de epilepsia, mientras que el tratamiento después del periodo neonatal no se cree que juegue un papel protector⁷. Se estima que el 50% de los casos pueden desarrollar epilepsia durante la infancia, pero solo el 10% tendrá convulsiones más allá de los 10 años³.

- Alteraciones cognitivo-conductuales

Los déficits conductuales y cognitivos no son infrecuentes. Entre los trastornos del comportamiento que pueden aparecer encontramos hiperactividad, problemas de comportamiento, retraso en el habla y déficits de atención^{4,10}. Éstas son más frecuentes en niños con hemiplejía, así como en aquellos con lesiones más extensas y bilaterales que presentan un mayor riesgo de disfunción emocional y conductual^{3,4}.

La aparición de déficits cognitivos a menudo es variable, siendo más frecuente en los casos de hemiplejía y convulsiones^{3,4}. En ocasiones no se detectan fácilmente en las edades más tempranas de seguimiento y pueden volverse más evidentes en la edad escolar¹⁰. Tal y como se sugiere en un estudio longitudinal de 26 niños con ACV IAP que no mostraron diferencias respecto a la normalidad a la evaluación preescolar, mientras que se observaron leves disminuciones significativas en el coeficiente intelectual (CI) de escala completa al reevaluarles en la edad escolar; reflejando un deterioro en el razonamiento no verbal, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento^{29,38}.

Van Buuren et al.³⁹ observaron que los niños con un ACV IAP presentaban un CI de escala completa por debajo del promedio en edad escolar y que el menor rendimiento cognitivo se asoció con la afectación de los ganglios basales, el tálamo y el desarrollo de epilepsia postnatal.

- Alteraciones sensoriales

Las anomalías en la función visual en edad escolar son muy raras en los ACV IAP unilaterales³.

Si bien es cierto que el compromiso de la ACM es el más frecuente, también pueden verse involucrados distintos territorios arteriales como la arteria cerebral posterior representando solo el 10% de los ACV IAP. Generalmente se asocia con un desarrollo más favorable, a pesar de las frecuentes alteraciones del campo visual (agudeza visual reducida, estereopsis, cuadrantanopsia) en relación con la afectación del lóbulo parietal, occipital y la radiación óptica^{4-6,8}.

Debido a la multitud de secuelas comentadas, se necesita un seguimiento a largo plazo para su detección precoz, siendo preciso un enfoque multidisciplinar y adaptado a sus necesidades⁵. Sin olvidarse del impacto en el bienestar psicológico que pueden tener en el niño tras un ACV perinatal, así como en las familias, pudiendo considerarse un factor de riesgo de mal funcionamiento familiar. Además del sentimiento de culpa que puede aparecer comúnmente en estos casos y que puede contribuir a la aparición de depresión o ansiedad en los padres. Siendo fundamental el asesoramiento empático y el apoyo psicológico para las familias y cuidadores; para un proceso de adaptación más liviano con el fin de prevenir las morbilidades descritas^{4,35}.

8. CASO CLÍNICO

ENFERMEDAD ACTUAL

Neonato de 3 días de vida que acude al Hospital por haber presentado dos episodios de cianosis perioral tras las tomas, de 1 y 5 minutos de duración respectivamente, con dificultad para respirar y sin otra clínica asociada. Refiere además la presencia de 5-6 episodios de movimiento repetitivo del brazo derecho de segundos a 5 minutos de duración en las últimas 24 horas. No asocia movimientos oculares, ni rigidez ni hipotonía. Afebril.

ANTECEDENTES

Primer hijo de padres sanos no consanguíneos. No patología heredofamiliar conocida. Embarazo con amenaza de parto prematuro madurado con corticoides. No factores de riesgo infecciosos periparto. Recién nacido con 39+3 semanas, parto espontáneo, presentación cefálica y eutócico. Peso al nacer 3080g (P25-50). Test de Apgar 9/10.

EXPLORACIÓN FÍSICA AL INGRESO

Peso: 2920g. Longitud: 50 cm. Buen estado general, subictericia, normohidratado, fontanela normotensa, cabeza, cuello y clavículas normales, auscultación cardiopulmonar normal, abdomen blando y depresible sin masas ni megalias, cordón normal, dorso y ano normal, Barlow y Ortolani

negativos, genitales normales, exploración neurológica normal, tonos y reflejos del recién nacido presentes y simétricos. Fontanelas y suturas normales.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Pruebas de laboratorio: controles gasométricos, hemograma, bioquímica normal, Homocisteína: 4,77 microMol/L, transferrina deficiente en carbohidratos (CDT): 0.2%, vitamina B12: 338 pg./ml, amonio 68 microMol/L, LCR: amarillo claro, glucosa 0,7 g/l, proteínas 1,22 gr/L. Tóxicos en orina: negativos. PCR en LCR para virus y bacterias negativa, cultivo negativo. PCR Citomegalovirus en orina negativo, hemocultivo negativo.

Radiodiagnóstico:

- **Controles ETF seriados:** extensa afectación parenquimatosa parietotemporal izquierda, de ecoestructura heterogénea, de predominio hiperecogénico, de límites impreciso, con una zona quística redondeada de 10 mm en contacto con la convexidad. Resto normal. Índice de resistencia en arteria pericallosa de 0,7.
- **TC craneal:** extensa hipodensidad parenquimatosa con pérdida de la interfase sustancia blanca-sustancia gris en región parietotemporal izquierda sugestiva de lesión isquémica aguda en el territorio de la Arteria Cerebral media izquierda. No signos de complicación hemorrágica, ni signos indirectos de trombosis venosa. Resto normal.
- **Ecografía carótidas:** normal
- **RM cerebral:** en la RM ponderada por difusión se observa extensa hiperdensidad parenquimatosa en el territorio de la ACM izquierda sugestiva de lesión isquémica. Sin otras complicaciones asociadas.

Neurofisiología:

En el **EEG** se observa: Importante actividad epileptiforme con crisis electroclínicas, con ritmo de fondo normal sobre el que aparecen de forma frecuente ondas más lentas y de morfología aguda en el vertex, con 3-4 episodios de ondas delta, monomorfas e hipervoltadas de inicio en vertex y difusión rápida a regiones centrales izquierdas que posteriormente generalizan. Aunque la mayor focalidad durante el episodio está en vertex. Se acompañan de movimientos clónicos en extremidades inferiores y superiores derechas y en ocasiones en ambos lados. Apertura ocular y desaturación hasta el 68%. En los **sucesivos controles** se encuentra mejoría, sin manifestaciones electroclínicas ni grafoelementos patológicos.

Interconsultas: **Cardiología:** realiza un ECG que resulta normal con ritmo sinusal de 129 lpm, ecocardiograma que objetiva foramen oval permeable y se cita revisión en un año. **Oftalmología:** fondo de ojo normal. **Rehabilitación:** inicia rehabilitación y estimulación precoz. Por último,

Hematología: programa extracción para pruebas genéticas de trombofilia, niveles de homocisteína y antitrombina previos al alta. Homocisteína 4,67 microMol/l y antitrombina 84%, dentro de la normalidad.

EVOLUCIÓN

Ingresa en cuidados intermedios de la Unidad de Neonatología donde se pautan controles seriados de constantes y se monitoriza con pulsioxímetro. Hemodinámicamente estable. No precisa oxígeno ni soporte ventilatorio, controles gasométricos normales, no apneas. Tolerancia por succión y no alteraciones glucémicas ni electrolíticas. Afebril sin signos de infección. Sin alteraciones hematológicas. A nivel neurológico se mantiene despierto, activo con buen tono y reflejos del recién nacido normales. **Tratamientos administrados:** se administra como tratamiento anticonvulsivo fenobarbital intravenoso que se suspende 4 días antes del alta estando asintomático y con EEG de control normal. Se da de alta a los 20 días de vida con peso de 4040 gramos.

DIAGNÓSTICO

Se diagnostica de INFARTO ISQUÉMICO CEREBRAL con convulsiones neonatales.

RECOMENDACIONES AL ALTA

Alimentación: lactancia materna a demanda y si precisa: suplemento.

Medicación: Vitamina D3 solución oral 6 gotas/24 horas.

Controles: por Pediatra de Atención Primaria, Neurología, Rehabilitación y Hematología.

ESTADO ACTUAL

A los 6 meses, leve hemiparesia superior derecha. Pendiente de resultados de trombofilia, niveles de homocisteína y antitrombina.

9. DISCUSIÓN

Presentamos a un neonato de 3 días de vida que inicia con convulsiones y es diagnosticado de ACV IAP sintomático agudo, por lo que podría definirse también como ACV IAN, ya que la terminología para describir esta entidad es difusa y ambos términos pueden usarse de forma indistinta. Un taller patrocinado por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano y el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares llevado a cabo en 2006 hizo referencia a la multitud de términos utilizados en la literatura, aludiendo a cómo adherirse a una terminología y definición consistentes, podría enriquecer la calidad de la investigación. Si bien se puede clasificar en

función del momento de aparición como: fetal, neonatal, o presunto perinatal; lo cierto es que determinar el momento exacto del periodo perinatal en el que tuvo lugar, es muy difícil^{4,11}.

La etiología de ACV IAP se considera multifactorial y en el caso descrito podemos observar, de entre los cuatro grupos de factores de riesgo que presentaban una fuerte homogeneidad en diferentes estudios^{5,7,12}: el sexo masculino y la primiparidad; sin embargo, no se documenta hipoxia perinatal ni infección materno-fetal. La hipótesis etiopatogénica más aceptada sobre un émbolo originado en la placenta que aprovecha las características de la circulación fetal para acabar preferentemente en la ACM está cada vez más respaldada por aquellos trabajos que asocian la patología placentaria con el ACV IAP⁹. Sin embargo, hay pocos estudios acerca de la placenta, ya que no suele preservarse de rutina y cuando aparecen los síntomas, al 1º-2º día de vida, ya no se dispone de ella⁴. Tal y como se observa en el caso, al presentarse al 3º día de vida se dificulta su estudio. No obstante, cuando si se puede analizar, se encuentra un trastorno placentario en el 80% de los casos en forma de vasculopatía trombótica placentaria fetal o corioamnionitis con endovasculitis fetal⁵.

A pesar de los múltiples factores de riesgo que se han asociado al ACV IAP, la realidad es que rara vez se esclarece cual fue la causa del infarto, lo que lleva a sentimientos de incertidumbre y culpa por parte de los padres ante la idea de haber hecho algo mal durante el embarazo.

Los trastornos protrombóticos en el feto y la madre pueden contribuir en la etiopatogenia del ACV IAP, aunque la evidencia de una asociación entre ellos es débil e inconsistente. Han suscitado mucho interés durante bastante tiempo, sin embargo, ahora parece que su contribución es menor, y existe debate sobre si la realización de un estudio biológico en el recién nacido y en la familia resulta de interés^{5,7,8}.

Varios autores sugieren que la asociación entre la trombofilia y el ACV IAP es mínima y que es probable que no se obtenga información adicional sobre el pronóstico o el tratamiento mediante la realización rutinaria de perfiles completos de trombofilia a lactantes con ACV IAP⁸. En un estudio de casos y controles sobre la influencia de los antecedentes familiares de eventos tromboembólicos en el ACV IAP, Arnáez et al⁴⁰ cuestionan si es razonable la realización de este cribado incluso aun existiendo antecedentes. Pérez et al⁴¹ proponen solo la búsqueda del Factor V de Leiden ante la presencia de antecedentes familiares de trombosis venosa, y de anticuerpos antifosfolípidos en madres y niños en caso de antecedentes maternos sugestivos de Síndrome Antifosfolipídico. Por otro lado, en el trabajo realizado por Colleen et al⁴², sugiere que la trombofilia en niños con ACV IAP es rara, con una tasa similar a la de la población normal y que, por tanto, las pruebas de rutina no estarían indicadas.

Sin embargo, lo más aceptado parece ser la realización del estudio de trombofilia solo en casos muy seleccionados de ACV IAP con énfasis en aquellos niños con antecedentes familiares importantes de primer grado o con una gran carga de trombosis⁸. Ya que, en el resto de las situaciones, debido a que la prevalencia es igual que en el resto de la población, el riesgo/beneficio no apoya su uso de rutina.

El escenario clínico típico ya comentado consiste en un recién nacido a término, a menudo el primogénito, que presenta convulsiones en los tres primeros días tras el nacimiento; que coincide con el descrito en este caso. En el que se presentan crisis convulsivas focales originadas por un infarto localizado en el territorio de la ACM izquierda⁴. Las convulsiones son la expresión clínica más característica de patología neurológica en el periodo neonatal, y necesitan de una correcta valoración y manejo, ya que se podría agravar la lesión subyacente y conllevar una elevada morbilidad. Además, constituyen una entidad muy diferenciada dentro de las convulsiones infantiles, ya que el cerebro inmaduro tiende más a delimitar que a diseminar la actividad eléctrica, debido a la inmadurez neuroanatómica y neurofisiológica del SNC. Por tanto, ante la presencia de focalidad es importante insistir en el diagnóstico por neuroimagen en busca de una posible lesión orgánica cerebral⁴³.

Como ya se ha explicado, el ACV IAP puede manifestarse de forma aguda, siendo lo más frecuente las convulsiones, pero también puede no presentar clínica hasta más allá del periodo neonatal, siendo entonces un ACV IAPP, el cual se supone como originado en el periodo perinatal. Sin embargo, se desconoce por qué y se cree que los infartos asociados a manifestaciones convulsivas neonatales tendrían un origen más reciente, inmediatamente antes o durante el parto, pudiendo originarse a causa del edema y la necrosis precoz que aparecen algo más tardíamente⁴³.

El territorio arterial más frecuentemente afectado en el ACV IAP es la ACM, tal y como ocurre en el caso presentado. Todavía se desconoce el motivo de esta predilección por el hemisferio izquierdo. Se cree que la anatomía vascular del arco aórtico favorece que el flujo sanguíneo penetre en la arteria subclavia y en última instancia, a través de la carótida primitiva izquierda, en los vasos cerebrales ipsilaterales. Otra posible explicación propone diferencias regionales en el metabolismo cerebral y una susceptibilidad mayor a la lesión isquémica en el hemisferio izquierdo que en el derecho^{4,43,44}.

Ante la sospecha clínica de un ACV IAP, la primera prueba de imagen a realizar es una ETF, como ocurre en el caso clínico descrito, ya que es fácilmente accesible y no entraña riesgos para el neonato. Aunque hay que tener en cuenta que su sensibilidad en fase aguda es limitada y aumenta durante los primeros días, no descartando la presencia de ACV IAP en caso de ser normal en un primer momento. Además, su papel a la hora de localizar el infarto o evaluar su extensión es más limitado, así como su valor pronóstico^{7,22}. La prueba de elección para el diagnóstico sería la RM, aunque dada su menor disponibilidad, en ocasiones se realiza una TC craneal en primer lugar para descartar otras complicaciones o patologías y poder orientar el manejo inicial^{6,14}.

Son la resonancia magnética y sus diferentes secuencias las que tienen un papel más relevante en cuanto a la predicción pronóstica; siendo cada vez mayor, gracias a los avances en neuroimagen. Es posible que gran parte de los esfuerzos de investigación se hayan enfocado en como predecir el neurodesarrollo posterior al ACV IAP para poder informar y asesorar de forma más precisa a los padres

y llevar a cabo estrategias neuroprotectoras agudas o de rehabilitación precoz que mejoren el pronóstico esperable. Con relación a esto, la ubicación y la extensión del ACV IAP son los factores que más se han asociado con el pronóstico, sobre todo motor^{4,10}.

En un estudio, Wagenaar et al.⁴⁵ se encargaron de reevaluar las RM precoces de una cohorte de 188 niños con ACV IAP para clasificarlos en diferentes subtipos según su localización y establecer una mejor relación de ésta con los déficits del neurodesarrollo posteriores. En 2019, un grupo de investigadores, con la premisa de la importancia de la topografía del ACV IAP a la hora de predecir los resultados a largo plazo, desarrollaron un mapa tridimensional de los territorios arteriales del cerebro neonatal gracias a la ARM con la técnica de tiempo de vuelo, no invasiva. Demostrando su utilidad para un mejor diagnóstico clínico y una localización más precisa del territorio involucrado. Además, en cuanto a la investigación, podría permitir estandarizar los resultados derivados de diferentes estudios⁴⁶.

A pesar de todo, la predicción de resultados no motores sigue siendo un desafío. Wagenaar et al.⁴⁷ observan que el patrón de fondo del aEEG y la oxigenación cerebral monitorizada con la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS), se ven afectados en el ACV IAP y están relacionados con el desarrollo neurocognitivo; por lo que ambas mediciones podrían proporcionar información acerca de su pronóstico temprano. Aunque para la obtención de conclusiones más firmes se necesite de estudios prospectivos con una población de estudio mayor y con una monitorización más prolongada.

El manejo agudo del ACV IAP queda relegado a medidas de soporte y tratamiento sintomático, generalmente anticonvulsivo, ya que es la manifestación clínica más frecuente, tal y como se refleja en el caso. El tratamiento de elección para convulsiones neonatales es el fenobarbital intravenoso, que dada la buena respuesta que suelen tener a este y su baja recurrencia, suele interrumpirse tras el cese de los episodios^{4,5,9}. Esto difiere en función del país y del hospital. Por ejemplo, en Europa y Reino Unido se recomienda suspender los fármacos anticonvulsivos unos días después de que hayan cesado los episodios y repetir el EEG a las 2-3 semanas. Mientras que en otros lugares como Estados Unidos eran dados de alta con fenobarbital de mantenimiento, sobre el fundamento de que así se reduce el riesgo de recurrencias. Sin embargo, no hay pruebas sólidas que sustenten esta práctica⁴.

Además, la administración de fenobarbital no está exenta de riesgos y requiere de una monitorización de los niveles plasmáticos, del hemograma, función hepática y renal, así como monitorización de la respiración. Algunos de sus efectos secundarios son: depresión respiratoria grave si se administra por vía intravenosa; síndrome de abstinencia si se interrumpe de forma brusca un tratamiento prolongado; agranulocitosis, trombopenia y tromboflebitis; y los más importantes, efectos cognitivos y en el comportamiento⁴⁸. Por lo que parece tener sentido su interrupción si no se ha demostrado que una terapia mantenida suponga ningún beneficio.

Aparte del tratamiento de soporte y sintomático, las terapias hiperagudas como la trombólisis y trombectomía mecánica no se consideran parte del manejo del ACV IAP, ya que no hay evidencia que respalde su uso²³. Sin embargo, los neonatos constituyen la población pediátrica con mayor tasa de infartos arteriales isquémicos, que conllevan resultados desfavorables en gran parte de las ocasiones. Por esta razón, para los neuro neonatólogos es frustrante ver que, tras el diagnóstico de ACV IAP, su papel queda restringido a predecir las consecuencias potenciales del mismo en base a su localización, extensión y tratar las crisis convulsivas asociadas³⁰. Por esto, es una buena noticia que recientemente haya habido dos casos publicados de trombectomía mecánica en dos neonatos con ACV IAP y con resultados favorables^{30,31}.

Si bien es cierto que el protocolo de ictus pediátrico de Aragón está dirigido a niños de entre 2 y 15 años, el protocolo de la Asociación Española de Pediatría sobre el diagnóstico, prevención y tratamiento del ictus isquémico en edad infantil hace referencia como criterios de inclusión para la realización de una fibrinólisis sistémica la edad mayor o igual a 2 años. Sin embargo, en los criterios de la trombectomía mecánica hacen referencia a que el límite de edad lo establezca el equipo de neurorradiología intervencionista de cada centro; poniendo como criterio de exclusión relativo la edad menor a 2 años^{49,50}.

Estos hechos podrían abrir la puerta a que puedan plantearse ensayos controlados en un futuro, aunque existen limitaciones como el retraso en el diagnóstico por la RM que no siempre está accesible de forma inmediata, lo que puede dificultar la aplicación de esta técnica en el tiempo estipulado tras la aparición de los síntomas; además de la dificultad de saber el momento exacto en el que ocurren la mayoría de los ACV IAP^{30,31}.

A pesar de todo lo comentado, los esfuerzos terapéuticos del ACV IAP siguen enfocándose en la rehabilitación precoz y en el seguimiento multidisciplinar de estos niños para minimizar en la medida de lo posible las secuelas futuras con el objetivo de que tengan una buena calidad de vida. Además del asesoramiento y apoyo a las familias ya que, como se ha comentado anteriormente, esta circunstancia es considerada factor de riesgo para la aparición de depresión y/o ansiedad; por lo que la atención psicológica juega un papel significativo.

10. CONCLUSIONES

1. El accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal es el más frecuente, ocupando el 70% de ellos; siendo este el periodo de mayor incidencia en la edad pediátrica.
2. Se han asociado múltiples factores de riesgo maternos, placentarios y neonatales con el accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal, como las alteraciones protrombóticas, las cardiopatías congénitas o la sepsis/meningitis en el recién nacido; aunque la realidad es que rara vez se determina la causa exacta.
3. La manifestación clínica más característica son las convulsiones clónicas focales en un 70-90% de los casos que suelen ser autolimitadas y responden bien al Fenobarbital como primera línea de tratamiento; sin necesidad de mantenimiento por el bajo riesgo de recurrencia.
4. La prueba de imagen de elección es la resonancia magnética, ya que permite delimitar la extensión y ubicación de la lesión de forma más exacta, siendo esto último de gran valor pronóstico. La afectación de estructuras como: la corteza cerebral, el brazo posterior de la cápsula interna y los ganglios basales, se relacionan con un peor resultado motor.
5. En estos pacientes es fundamental el seguimiento a largo plazo multidisciplinar y la rehabilitación precoz para mejorar el pronóstico, ya que el accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal es la causa conocida más frecuente de parálisis cerebral hemipléjica.
6. Las grandes líneas de investigación se centran en la neuroprotección aguda y en la predicción pronóstica a través de técnicas de neuroimagen y neurofisiología; con el objetivo de poder ofrecer información más precisa de los resultados esperables a las familias.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Dunbar M, Kirton A. Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(9):666-76. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30173-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30173-1)
2. Nene F. Infarto cerebral perinatal. Fundacion NeNe. [citado 9 de abril de 2022] Disponible en: <https://www.neurologianeonatal.org/formacion/infarto-cerebral-perinatal/?portfolioID=11801>
3. Castro JR, Doménech E. Hemorragia intracraneal e infarto cerebral. En: Cruz Tratado de Pediatría. 11ª ed. España, Madrid: Editoria Médica Panamericana; 2014. p206-11.
4. Martinez-Biarge M, Ferriero DM, Cowan FM. Perinatal arterial ischemic stroke. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:239–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00011-4>
5. Fluss J, Dinomais M, Chabrier S. Perinatal stroke syndromes: Similarities and diversities in aetiology, outcome and management. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(3):368–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.02.013>
6. Whitaker EE, Cipolla MJ. Perinatal stroke. *Handb Clin Neurol*. 2020;171:313–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64239-4.00016-3>
7. Chabrier S, Fluss J, Husson B, Hertz-Pannier L, Vuillerot C, Dinomais M. Infarto cerebral arterial perinatal y trombosis de los senos venosos perinatal. *EMC - Pediatr*. 2017;52(3):1-9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1245-1789\(17\)85523-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1245-1789(17)85523-2)
8. Stroke in the newborn: Classification, manifestations, and diagnosis - UpToDate. [citado 21 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/stroke-in-the-newborn-classification-manifestations-and-diagnosis?search=acvperinatalisquemico&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
9. Dunbar M, Kirton A. Perinatal Stroke. *Semin Pediatr Neurol*. 2019;32:100767. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2019.08.003>
10. Lehman LL, Rivkin MJ. Perinatal arterial ischemic stroke: Presentation, risk factors, evaluation, and outcome. *Pediatr Neurol*. 2014;51(6):760-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.031>
11. Raju TNK, Nelson KB, Ferriero 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(3):609–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-0336>
12. Darmency-Stamboul V, Cordier AG, Chabrier S. Accident vasculaire cérébral ischémique artériel chez le nouveau-né à terme ou proche du terme: prévalence et facteurs de risque. *Arch Pediatr*. 2017;24(9):9S3–11. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0929-693x\(17\)30325-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0929-693x(17)30325-1)
13. Volpe JJ. Hipoxic-Ischemic Encephalopathy: Neuropathology and Pathogenesis. En: *Neurology of the newborn*. 5th ed. Londres, Inglaterra: W B Saunders; 2008. p. 347–88.
14. Biswas A, Mankad K, Shroff M, Hanagandi P, Krishnan P. Neuroimaging Perspectives of Perinatal Arterial Ischemic Stroke. *Pediatr Neurol*. 2020;113:56-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.08.011>
15. Arnaez J, Garcia-Alix A. Extracerebral thrombosis in symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(4):687-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.05.004>
16. Fernández-López D, Natarajan N, Ashwal S, Vexler ZS. Mechanisms of perinatal arterial ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(6):921-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1702943>
17. Ziobro J, Shellhaas RA. Neonatal Seizures: Diagnosis, Etiologies, and Management. *Semin Neurol*. 2020;40(2):246-56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1702943>

18. Rafay MF, Cortez MA, De Veber GA, Tan-Dy C, Al-Futaisi A, Yoon W, et al. Predictive value of clinical and EEG features in the diagnosis of stroke and hypoxic ischemic encephalopathy in neonates with seizures. *Stroke*. 2009;40(7):2402-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.547281>
19. Golomb MR, Garg BP, Edwards-Brown M, Williams LS. Very Early Arterial Ischemic Stroke in Premature Infants. *Pediatr Neurol*. 2008;38(5):329-34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.12.012>
20. Martínez V, Peinado H, Cordeiro M. Problemas neurológicos del recién nacido. En: *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría*. 6ª ed. España, Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018. p1871-86.
21. Montero Yéboles R, Colunga M, Sesmero M, Luque G, Campoy R. Hemorragia, isquemia cerebral e hidrocefalia. González Cortés R Ecografía transfontanelar Hemorragia, isquemia cerebral e hidrocefalia *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2021;1:447–62.
22. Husson B, Durand C, Hertz-Pannier L. Recommendations for imaging neonatal ischemic stroke. *Arch Pediatr*. 2017;24(9):9519-27. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(17\)30327-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(17)30327-5)
23. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billingham L, Daniels SR, DeBaun MR, et al. Management of stroke in neonates and children: A scientific statement from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2019;50(3):51–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000183>
24. Lee S, Mirsky DM, Beslow LA, Amlie-Lefond C, Danehy AR, Lehman L, et al. Pathways for neuroimaging of neonatal stroke. *Pediatr Neurol*. 2017;69:37–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.008>
25. Van Der Aa NE, Benders MJNL, Groenendaal F, De Vries LS. Neonatal stroke: a review of the current evidence on epidemiology, pathogenesis, diagnostics and therapeutic options. *Acta Paediatr*. 2014;103(4):356–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apa.12555>
26. Ramantani G, Schmitt B, Plecko B, Pressler RM, Wohlrab G, Klebermass-Schrehof K, et al. Neonatal Seizures-Are We there Yet? *Neuropediatrics*. 2019;50(5):280–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1693149>
27. Glass HC, Shellhaas RA. Acute Symptomatic Seizures in Neonates. *Semin Pediatr Neurol*. 2019;32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2019.08.004>
28. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Chang T, Abend NS, Chu CJ, et al. Contemporary profile of seizures in neonates: A prospective cohort study. *J Pediatr*. 2016;174:98-103. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.035>
29. Stroke in the newborn: Management and prognosis - UpToDate. [citado 21 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/stroke-in-the-newborn-management-and-prognosis?search=acv> perinatal isquémico&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
30. Nene F. Un tratamiento esperanzador para el infarto arterial cerebral neonatal. Fundación NeNe. [Citado 22 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.neurologianeonatal.org/un-tratamiento-esperanzador-para-el-infarto-arterial-cerebral-neonatal/>
31. Zelenák K, Matasova K Jr, Bobulova A, Matasova K. Mechanical and Aspiration Thrombectomy in a 2-day-old Neonate with Perinatal Stroke. *Clin Neuroradiol*. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00062-021-01104-3>
32. Wagenaar N, M de Theije CG, de Vries LS, Groenendaal F, N L Benders MJ, A Nijboer CH. Promoting neuroregeneration after perinatal arterial ischemic stroke: neurotrophic factors and mesenchymal stem cells. *Nat Publ Gr*. 2017;83.
33. Wagenaar N, de Theije CGM, de Vries LS, Groenendaal F, Benders MJNL, Nijboer CHA. Promoting neuroregeneration after perinatal arterial ischemic stroke: neurotrophic factors and mesenchymal stem cells. *Pediatr Res*. 2018;83(1–2):372–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2017.243>
34. Altuna D. Hemostasia y trombosis en el recién nacido. En: *Neonatología Práctica*. 5ª ed. Argentina, Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2018. p557-64.

35. Kirton A, Metzler MJ, Craig BT, Hilderley A, Dunbar M, Giuffre A, et al. Perinatal stroke: mapping and modulating developmental plasticity. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(7):415–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-021-00503-x>
36. Kirton A, Andersen J, Herrero M, Nettel-Aguirre A, Carsolio L, Damji O, et al. Brain stimulation and constraint for perinatal stroke hemiparesis. *Neurology*. 3 de mayo de 2016;86(18):1659–67. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002646>
37. Kurnik K, Kosch A, Sträter R, Schobess R, Heller C, Nowak-Göttl U, et al. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study: A prospective follow-up study. *Stroke*. 2003;34(12):2887–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000103745.03393.39>
38. Westmacott R, MacGregor D, Askalan R, deVeber G. Late emergence of cognitive deficits after unilateral neonatal stroke. *Stroke*. 2009;40(6):2012–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.533976>
39. van Buuren LM, van der Aa NE, Dekker HC, Vermeulen RJ, van Nieuwenhuizen O, van Schooneveld MMJ, et al. Cognitive outcome in childhood after unilateral perinatal brain injury. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(10):934–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.12187>
40. Arnaez J, Arca G, Martín-Ancel A, Agut T, García-Alix A. Neonatal arterial ischemic stroke: Risk related to family history, maternal diseases, and genetic thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(1):79–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1076029617736383>
41. Perez T, Valentin JB, Saliba E, Gruel Y. Neonatal arterial ischemic stroke: Which thrombotic biological risk factors to investigate and which practical consequences? *Arch Pediatr*. 2017;24(9):9528–34. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(17\)30328-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(17)30328-7)
42. Curtis C, Mineyko A, Massicotte P, et al. Thrombophilia risk is not increased in children after perinatal stroke. *Blood*. 2017;129(20):2793–2800. *Blood*. 2017;130(3):382. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-06-789404>
43. Gómez LO, Pérez EJ, Cereza MTL, Delgado RP. Infarto cerebral neonatal : comunicación de un caso y revisión. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor*. 2006;36:101-5.
44. Ferrando AM, Escusol SR, Claveras ST. Accidentes cerebrovasculares isquémicos neonatales : revisión casuística de los últimos 20 años. *Acta Pediatr Esp*. 2012;70(10):392-7.
45. Wagenaar N, Martinez-Biarge M, van der Aa NE, van Haastert IC, Groenendaal F, Benders MJNL, et al. Neurodevelopment after perinatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics*. 2018;142(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2017-4164>
46. Núñez C, Arca G, Agut T, Stephan-Otto C, García-Alix A. Precise neonatal arterial ischemic stroke classification with a three-dimensional map of the arterial territories of the neonatal brain. *Pediatr Res*. 2020;87(7):1231-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0724-x>
47. Wagenaar N, van den Berk DJM, Lemmers PMA, van der Aa NE, Dudink J, van Bel F, et al. Brain activity and cerebral oxygenation after perinatal arterial ischemic stroke are associated with neurodevelopment. *Stroke*. 2019;50(10):2668–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025346>
48. Fenobarbital | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [citado 16 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/fenobarbital>
49. Revilla M. Accidente cerebrovascular no hemorrágico:ictus isquémico. Diagnóstico, prevención y tratamiento. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2021;1:836–62.
50. Barrena Caballo M, Bestué Cardiel M, Gimeno Peribañez MJ, Lambea Gil Á, López Pisón J, Madurga Revilla P, et al. Atención al ictus pediátrico en Aragón. 2020.