



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Sensibilidad y especificidad del dímero D en el diagnóstico de enfermedad cerebrovascular de origen isquémico de etiología cardioembólica en menores de 18 años.

David Aristizábal Flórez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría
Bogotá, 2014

Sensibilidad y especificidad del dímero D en el diagnóstico de enfermedad cerebrovascular de origen isquémico de etiología cardioembólica en menores de 18 años.

David AristizábalFlórez
Código 05599206

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Pediatría

Director:
Dr. Jairo Echeverry Raad.
Profesor Asociado

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría
Bogotá, 2014

Resumen

Objetivos: Evaluar la hipótesis que la elevación del dímero D se relaciona con la de enfermedad cerebrovascular de origen isquémico de etiología cardioembólica.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, descriptivo de pruebas diagnósticas, para examinar el rendimiento diagnóstico del dímero-D en la diferenciación entre la enfermedad cerebrovascular cardioembólica y no cardioembólica, entre los años 2007 y 2013.

Resultados: Dentro de los 21 pacientes incluidos en el estudio, el 52% fueron arteriopatías, 14% cardioembólicos y el 24% sin diagnóstico establecido. La sensibilidad y especificidad del dímero-D para la enfermedad cerebrovascular de origen cardioembólico fue 33.3% (IC 95%: 0-100) y 88.89% (IC 95%: 71,58-100).

Conclusiones: Si bien el número de pacientes es inferior a lo estimado para poder establecer resultados confiables, podemos inferir que el dímero D tiene una muy pobre sensibilidad y una aceptable especificidad, que en el caso que este fuera el rendimiento operativo de la prueba, no se recomendaría como prueba de tamizaje para el diagnóstico de ECV de etiología cardioembólica.

Palabras clave: enfermedad cerebrovascular de origen isquémico, dímero-D, diagnóstico.

Abstract

Objective: To test the hypothesis that the elevation of D-dimer is related to the diagnosis of arterial ischemic stroke of cardioembolic etiology.

Methods: To examine the diagnostic value of D-dimer to differentiate stroke etiologies, between cardioembolic and non cardioembolic stroke, we conducted a retrospective, descriptive, diagnostic study, between 2007 and 2013.

Results: Of 21 ischemic stroke patients included, 52% were arteriopathies, 14% cardioembolic and 24% of undetermined origin. The sensitivity and specificity of D-dimer for cardioembolic subtype were 33.3% (95% CI: 0-100) and 88.89% (95% CI: 71,58-100), respectively.

Conclusions: The size of population of study is inferior to the number estimated to establish reliable results; however, we can infer that D-dimer has a poor sensitivity and an acceptable specificity, that in case, it was the diagnostic performance of this plasma biomarker, as consequence of the low prevalence of cardioembolic stroke subtype, it should not be used as screening test for the diagnosis of cardioembolic stroke.

Keywords: Acute ischemic stroke, D-dimer, diagnosis.

Contenido

Marco teórico.....	1
Definición	1
Epidemiología.....	1
Factores de riesgo	1
Retraso en el diagnóstico.....	10
Tratamiento.....	11
Pronóstico.....	12
Planteamiento del problema	13
Objetivos.....	15
Objetivo general.....	15
Objetivos específicos	16
Metodología de la investigación.....	16
Diseño del estudio.....	16
Población a estudio	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	16
Clasificación de los pacientes según etiología.....	17
Análisis de laboratorio.....	17
Recopilación de los datos	17
Instrumento para la recolección y registro de la información.....	18
Resultados.....	19
Características generales.....	19
Tabla 1. Pacientes incluidos y excluidos.....	20
Tabla 2. Rango de edad al tiempo del diagnóstico del ECV	21
Gráfica 1. Etiologías	21
Tabla 3. Etiologías por subgrupos	22
Gráfica 2. Presentación clínica	22
Gráfica 3. Características de las convulsiones.....	23
Gráfica 4. Retraso en el diagnóstico (definido como el tiempo en que tarda el paciente en llegar a ser atendido (hora consignada de consulta en el sistema) en base al inicio de los síntomas.....	23
Tabla 4. Lugar de procedencia de acuerdo al tiempo de consulta desde el inicio de los síntomas.....	24
Gráfico 5. Porcentaje de patologías con dímero D positivo.....	24
Resultados específicos	25

Sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud-LR, de ese punto de corte del dímero D en el ECV cardioembólico.....	25
Tabla 5. Distribución de frecuencias absolutas de la prueba de Dímero D según la confirmación de ECV cardioembólico en pacientes del Hospital de la Misericordia 2007-2013.	25
Tabla 6. Pruebas de rendimiento diagnóstico del Dímero D en pacientes con ECV de origen cardioembólico en el Hospital de la Misericordia 2007-2013.....	25
Curva ROC el valor de dímero D en el ECV cardioembólico.....	26
Figura 1. Curvas ROC simples del valor de Dímero D diagnostico en pacientes con ECV de origen Cardioembolico en el hospital de la Misericordia 2007-2013.....	26
Discusión	27
Bibliografía.....	29
Anexos.....	35
Anexo 1	35
Anexo 2.....	37
Anexo 3.....	43

Marco teórico

Definición

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es una patología que, si bien ha sido considerada como una entidad rara en la población pediátrica, con el advenimiento de las nuevas técnicas en neuroimagen y un mayor reconocimiento por parte de los pediatras, es una enfermedad que no deja de ser infrecuente y que acarrea una importante morbimortalidad. A grandes rasgos, el ECV se clasifica en isquémico y hemorrágico. La enfermedad cerebrovascular isquémica, se subclasifica a su vez en ECV isquémico de origen arterial y trombosis de senos venosos; mientras que el ECV hemorrágico se divide en hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea(1)(2)(3). El ECV isquémico se define como un “*déficit neurológico agudo, que se evidencia en la tomografía axial computarizada (TAC) o en la resonancia magnética nuclear (RMN), como un infarto en el parénquima cerebral que conforma un territorio arterial conocido con su correspondiente presentación clínica*”(2), cuyos síntomas duran 24 horas o más(3).

Epidemiología

La incidencia de la enfermedad cerebrovascular en términos globales, está en el rango de 2-13 por 100.000 personas por año, sin contar la población neonatal(1,4,5), representando el ECV isquémico de origen arterial aproximadamente la mitad de los casos(1). Destacando que la trombosis de senos venosos, representa solamente el 1% de los casos de ECV (teniendo en cuenta tanto el ECV isquémico arterial como el hemorrágico)(6).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para ECV en pediatría son muy diversos, al contrario de lo que ocurre en la población adulta (en donde la aterosclerosis representa la mayoría de los casos), hecho que hace que el abordaje diagnóstico sea más complejo, e incluso que en un número substancial de los casos no se identifique un agente causal. Adicionalmente, en un porcentaje importante puede haber más de un factor de riesgo asociado. Previo a la publicación en el 2011 del estudio, “The International Pediatric Stroke Study” (IPSS), las estadísticas que se tenían con respecto a la frecuencia de los factores de riesgo asociados al ECV isquémico de origen arterial, eran de series de hospitales, que probablemente mostraban la prevalencia de acuerdo al patrón de referencias de dichos centros hospitalarios, y en donde los tamaños muestrales no eran muy grandes. En contraste, el IPSS es un estudio prospectivo internacional donde se incluyeron 30 centros en 10 diferentes países. En este estudio se identificó un factor de riesgo en el 89%, y en el 47% se identificaron 2 o más factores de riesgo, lo que indica que en el abordaje del paciente con ECV isquémico de origen arterial se debe realizar en busca de diferentes patologías simultáneamente. La prevalencia de los factores de riesgo fue la siguientes de acuerdo a la clasificación propuesta en el estudio: Arteriopatías 53% (las principales causas en su orden fueron arteriopatía focal cerebral, Moyamoya, disección arterial, vasculitis, arteriopatía por células falciformes, arteriopatía postvaricela. La arteriopatía focal idiopática representó el 25% de las arteriopatías y fue la causa más común entre las arteriopatías), desórdenes cardíacos 31% (predominó notoriamente las cardiopatías congénitas), infección 24% (en este ítem también se incluyeron enfermedades que estaban en las dos categorías anteriores), desórdenes agudos de cabeza y cuello 23% (las principales causas fueron trauma de cabeza/cuello, infecciones del tracto respiratorio superior y meningitis), condiciones sistémicas agudas 22% (las principales causas fueron sepsis,

choque, entre otros), condiciones sistémicas crónicas 19% (la principal causa fue anemia de células falciformes, seguido por síndrome de Down, neoplasias hematológicas, anemia feropénica, entre otras), estados protrombóticos 13%, condiciones crónicas de la cabeza y cuello 10%. Cabe destacar que la suma de los porcentajes da mucho más que el total de pacientes, ya que en cada categoría cada paciente podría tener más de un factor de riesgo asociado. Un dato muy interesante de este estudio, es que el antecedente de infección tiene un porcentaje alto dentro de los factores de riesgo asociados, y que seguramente se relaciona con la etiología de las arteriopatías(2).

Clasificación:

➤ Arteriopatías:

Este es un término usado para agrupar diferentes patologías con anomalías vasculares en las neuroimágenes, que incluyen entidades como la disección arterial cervicocefálica, arteriopatía cerebral focal de la niñez, Moyamoya, vasculitis, angiopatía por varicela, arteriopatía por anemia de células falciformes, así como síndromes genéticos como la neurofibromatosis tipo 1, el síndrome de Down, entre otros. Las arteriopatías representan la principal causa de ECV isquémico de origen arterial en pediatría, de hecho, esta etiología representó el 53% de los casos en el IPSS. Dentro de este grupo, las principales causas en orden descendente fueron la arteriopatía cerebral focal de la niñez (25%), seguido de Moyamoya (22%), incluyendo tanto la forma primaria como secundaria, la disección arterial (20%), las vasculitis (12%), la arteriopatía por anemia de células falciformes (8%) y la angiopatía postvaricela (7%)(2). A continuación se describirán algunas de ellas.

- a. Arteriopatía cerebral focal de la niñez: este es un término que describe aquellos casos, en el que se presenta una estenosis arterial focal idiopática intracraneal(4). Este término permite encasillar patologías al inicio de la enfermedad, como en el caso de la arteriopatía cerebral transitoria, que requiere de control imagenológico a los 6 meses para confirmar el diagnóstico(7). La arteriopatía cerebral transitoria requiere de control imagenológico a los 6 meses de ocurrido el ECV para demostrar que no hay estenosis adicional, progresión de las estenosis original, ni recurrencia(1,4,7). Cabe destacar, tal como lo definen Sèbire y colaboradores, que *“hay ciertos casos en donde en el estudio imagenológico inicial puede mostrar una estenosis mínima o incluso no mostrar estenosis, que en controles posteriores se incrementará hasta un punto máximo dentro de los tres meses de la imagen inicial. Por lo tanto un incremento de la lesión vascular en la segunda imagen realizada solamente 1 a 3 meses, pero no más allá de 6 meses del ECV, puede ser observada, y que de hecho puede estar asociada a un segundo ECV”*(8). La etiología de esta entidad es desconocida, pero se ha asociado con infecciones respiratorias altas(4), a la varicela zoster(1,4,9), y a otros como parvovirus B19, mycoplasmapneumoniae, enterovirus, h. pylori, enterovirus(8) y hongos(10). En el estudio llevado a cabo por Amlie-Lefond et al, en donde realizaron un subanálisis de la información recolectada en el estudio IPSS para determinar los predictores de la arteriopatía focal de la niñez y de la arteriopatía cerebral en general, encontraron que la anemia de células falciformes, la edad entre 5-9 años y el antecedente de infección respiratoria alta, fueron predictores

para el desarrollo de arteriopatía cerebral, sin embargo, solo el antecedente infeccioso respiratorio alto, lo fue para la arteriopatía focal de la niñez con un OR de 2.81(11). Un dato interesante de este estudio, fue que el 17% de los pacientes con antecedente de enfermedad cardíaca presentaron asociado una arteriopatía cerebral, lo que indica la importancia de realizar los estudios imagenológicos cerebrales vasculares, aun cuando se identifica un factor de riesgo cardíaco(11).

Es importante tener en cuenta, que la arteriopatía cerebral transitoria de la niñez, es una entidad grave que deja con secuelas neurológicas en casi el 60% de los pacientes y en más del 75% de los casos, quedan lesiones residuales vasculares (12). Adicionalmente, los pacientes con arteriopatías son los de mayor riesgo de recurrencia del ECV; en términos globales, para el ECV isquémico de origen arterial, el riesgo de recurrencia está en 20% a 5 años del evento inicial, riesgo que se aumenta a casi el 70% en los pacientes con alteraciones vasculares cerebrales(13). En el estudio realizado por Braun y colaboradores, se estudiaron a 79 pacientes con arteriopatía unilateral intracraneal. De éstos, el 6% presentaron progresión de la enfermedad. De los 74 pacientes restantes, el 23% presentaron resolución en el estudio imagenológico de control y el 77% restante mostraron mejoría o estabilización de la lesión. Hubo recurrencia del ECV de manera silente o con expresión clínica e imagenológica o en forma de accidente isquémico transitorio, en el 22% de los pacientes, de los cuales se presentaron en el 80% de los pacientes que mostraron progresión de la vasculopatía y en el 18% de los que mostraron estabilización, mejoría o resolución. En este estudio, el OR en la arteriopatía progresiva para presentar recurrencia del ECV o de un accidente isquémico transitorio, fue del 18.8%. Adicionalmente, el peor pronóstico neurológico fue para los pacientes con arteriopatía progresiva, y dentro del grupo con arteriopatía cerebral transitoria, los que presentaron arteriopatía residual tuvieron mayor compromiso neurológico(12). En el estudio llevado a cabo por Danchaivijitr et al, donde estudiaron a 50 pacientes con ECV isquémico de origen arterial, de los 43 pacientes con diagnóstico de arteriopatía, el 12% presentaron recurrencia (ECV de manera silente o con expresión clínica e imagenológica o en forma de accidente isquémico transitorio), sin embargo, de los pacientes que mostraron mejoría en el estudio imagenológico vascular de control, ninguno presentó nuevos eventos durante el período a estudio. En este estudio, los pacientes con arteriopatía progresiva, también fueron los de mayor riesgo de presentar recurrencia(14).

Cabe destacar, sin embargo, que unas de las dificultades que se ha tenido en la enfermedad cerebrovascular pediátrico, es la falta de un sistema de clasificación estandarizado que permita unificar los conceptos y una adecuada división de las diferentes etiologías involucradas en esta patología, y de esta manera tener conceptos uniformes en el momento de la publicación de los estudios. Ante este panorama, el International Pediatric Stroke Study (IPSS), conformó un grupo para estandarizar la clasificación la cual se denominó CASCADE (*Childhood AIS Standardized Classification and Diagnostic Evaluation*), que se basa en factores anatómicos de los vasos sanguíneos intracraneales, de los vasos del cuello y del corazón, sin embargo, no tienen en cuenta otros factores de riesgo, que no se relacionan con alteraciones vasculares anatómicas (trombofilias, enfermedades genéticas, infecciosas, entre otras) y que si hacen parte de opciones diagnósticas de ECV en pediatría. Es por esto que esta clasificación es más útil para clasificar las

alteraciones cardiovasculares, y que se necesita de una revisión de la misma, para establecer de manera conjunta los diferentes factores de riesgo involucrados en el ECV en pediatría. Sin embargo, este es el primer consenso de expertos que establece una clasificación y que es el punto de partida para optimizar la clasificación. El estudio CASCADE clasifica así las alteraciones cardiovasculares(15):

1. Arteriopatía de vasos pequeños de la niñez: *“requiere de áreas multifocales de estenosis de vasos de pequeño calibre en el angiograma convencional o la evidencia de arteriopatía de pequeño vaso en la biopsia”*.
2. Arteriopatía focal unilateral cerebral de la niñez:
 - 2.1.Circulación anterior sin colaterales: arteriopatía cerebral transitoria, arteriopatíapostvaricela, angiitis primaria de grandes vasos del sistema nervioso central de la niñez.
 - 2.2.Circulación anterior con colaterales: algunos casos de posible enfermedad de Moyamoya, algunos pacientes con angiitis primaria progresiva del sistema nervioso central de la niñez.
 - 2.3.Circulación posterior: estenosis arteria basilar.
 - 2.4.Anomalías congénitas.
3. Arteriopatía bilateral cerebral de la niñez:
 - 3.1.Con colaterales: enfermedad o síndrome de Moyamoya.
 - 3.2.Sin colaterales: posible enfermedad de Moyamoya.
 - 3.3.Anomalías congénitas.
4. Arteriopatía aórtica o cervical:
 - 4.1.Diseccción arterial.
 - 4.2. Arteritis de takayasu.
 - 4.3.Anomalías congénitas.
5. Cardioembólico.
6. Otros: etiología indeterminada a pesar de los estudios imagenológicos completos.
7. Multifactorial: más de un sitio arterial anatómico afectado.

Las arteriopatías a su vez se subclasifican de acuerdo a su evolución en el tiempo, como progresivas, estables, reversibles o indeterminadas, de acuerdo a la progresión imagenológica que presenten.

- b. Angiopatía post-varicela: se caracteriza por una estenosis focal en pacientes con antecedente de la enfermedad en el año previo(4,8,9), que característicamente presenta un patrón de afección, comprometiendo la arteria carótida interna, la arteria cerebral media o la arteria cerebral anterior(9) y clásicamente causando infarto de los ganglios basales(5,9). Estudios han mostrado, que los pacientes con ECV presentan casi 18

veces más probabilidad de haber tenido varicela que los controles(16). La fisiopatología de la enfermedad no está bien determinada, pero se cree que es secundaria a invasión del virus de la pared arterial(4), de hecho hay estudios que muestran replicación del virus a nivel de líquido cefalorraquídeo(1). Se cree que el virus puede migrar de manera retrógrada a través el nervio trigémino hasta la porción proximal de la arteria cerebral media o la porción distal de la arteria carótida interna(12). Sin embargo, también se ha atribuido al virus de la varicela zoster en ECV de circulación posterior(17).

- c. Moyamoya (“nube de humo” en japonés): la enfermedad de Moyamoya, es el término usado cuando la arteriopatía es idiopática y el síndrome de Moyamoya cuando la enfermedad es secundaria a otras patologías (como síndrome de Down, neurofibromatosis, anemia de células falciformes, síndrome de PHACES, displasia fibromuscular, síndrome de Marfan, glicogenosis tipo I, entre otros) (1,3,5,7,18), que tiene una presentación bimodal, con un pico a los 5 años y otro en la década de los 40(19). En la enfermedad de Moyamoya hay una arteriopatía no inflamatoria ni aterosclerótica, con evidencia de hiperplasia del músculo liso y trombosis intraluminal, cuyos hallazgos angiográficos son la estenosis bilateral de la porción supraclinoidea de la arteria carótida interna, que se extiende a las regiones proximales de la arteria cerebral anterior y la cerebral media, asociado a la presencia de vasos colaterales(3,19), que forman el clásico patrón angiográfico nube de humo(9). Esta distribución vascular hace que en la resonancia magnética cerebral, se evidencien múltiples infartos en diferentes distribuciones arteriales (3). La etiología de la enfermedad no es clara, pero debido a su mayor prevalencia en mujeres asiáticas, se considera que hay implícito un mecanismo genético(1), involucrándose a los cromosomas 3, 6 y 17(3). De hecho, en Japón ésta es la enfermedad cerebrovascular más común en la población pediátrica(19). El síndrome de Moyamoya se puede presentar como estenosis unilateral o bilateral(9). En el estudio de Braun y colaboradores, el 6% de los pacientes con arteriopatía unilateral intracraneal progresó a Moyamoya(12). Cabe destacar que aunque la presentación más común del Moyamoya es el ECV isquémico, también se han descrito casos de ECV hemorrágicos(4). Sébire y colaboradores, dividen el diagnóstico de en la enfermedad en definitivo y probable. El diagnóstico definitivo se establece como el *“estrechamiento u oclusión de la porción terminal de ambas arterias carótidas internas, y red de vasos pequeños colaterales unilateral o bilateral distal a la arteria ocluida”* y el diagnóstico probable, ante la presencia de *“estenosis y/o oclusión de la parte distal de ambas carótidas internas sin una excesiva red de vasos colaterales y estenosis y/o oclusión de la parte distal de una de las arterias carótidas internas con una red excesiva de colaterales distal a la oclusión”*(8).

El tratamiento de esta entidad es quirúrgico, con el cual el 87% de los pacientes logran una resolución completa de los eventos isquémicos o al menos una reducción de los mismos(10), calculándose que más del 60% de los pacientes no sometidos a tratamiento quirúrgico presentarán incremento de los síntomas a 5 años(19).

- d. Disección arterial: la disección de las porciones extra e intracraneales de la arteria carótida y de la arteria vertebrobasilar, pueden ocurrir de manera traumática, tanto en trauma de magnitud importante así como en eventos triviales, o de manera espontánea(1,3,4), siendo los adolescentes y la población adulta joven la de mayor

riesgo(4); sin embargo, cabe destacar que se ha reportado asociación entre la infección aguda y la disección espontánea(1). Las disecciones extracraneales, son las que más frecuentemente tienen el antecedente traumático, probablemente por el hecho de estar en mayor cercanía a los procesos óseos cervicales, que los predisponen a trauma por contacto con éstos(20). La disección traumática tanto a nivel carotideo como vertebral, como decíamos previamente, puede ocurrir por traumas triviales, como en tratamientos quiroprácticos o secundarios a traumas en cabeza leves en accidentes de moto o carro(21); incluso hay un reporte de disección basilar en un niño que recibió un trauma con una maleta escolar(7). La causa del ECV isquémico, es la migración del trombo generado en el sitio de la disección(1) o por la obstrucción luminal de la disección en sí, secundario al proceso trombótico(5,20). El cuadro clínico en esta entidad es variable, con déficit neurológico que puede ocurrir justo después del evento o incluso demorarse hasta 24 horas(5), siendo los síntomas más frecuentes el dolor en el cuello, hemiparesia y alteración del estado de conciencia(4). El riesgo de recurrencia es alto, principalmente en los primeros meses posteriores al evento(3); riesgo que se aumenta mucho más en aquellos pacientes con displasia fibromuscular, síndrome de Ehlers-Danlos y síndrome de Marfan(22). Sèbire y colaboradores establecen los siguientes criterios diagnósticos de la entidad de acuerdo a los estudios de vasos cerebrales y del cuello: *“hallazgos angiográficos o en angioresonancia compatibles en la arteria cerebral, o antecedente de trauma en cabeza o cervical 6 semanas antes de los hallazgos angiográficos mostrando estrechamiento u oclusión segmentaria de los vasos cervicales, o estrechamiento u oclusión en la angiografía de la arteria vertebral a nivel del cuerpo vertebral C2, aún sin el antecedente traumático”*(8).

- e. Arteriopatía por anemia de células falciformes: la fisiopatología exacta del ECV en esta enfermedad no es totalmente clara, y se han involucrado diferentes mecanismos, como la oclusión microvascular y el trauma endotelial de las células falciformes(21) que llevan tanto a la formación de trombos como a una arteriopatía oclusiva que compromete generalmente las porciones distales de la arteria carótida interna, y la porción proximal de las arterias cerebral media y anterior(1,3), cumpliendo los criterios para síndrome de Moyamoya, que representa la mayoría de los casos de ECV asociados a esta enfermedad, sin embargo, pueden haber otros factores de riesgo relacionados a la entidad, como el foramen oval permeable, cuya incidencia parece ser mayor en este tipo de pacientes(18). Se calcula que hasta un 11% de los pacientes con esta enfermedad, tendrán un ECV isquémico a la edad de 20 años, con un pico de incidencia entre los 2 y 5 años de edad(1), adicionalmente, se calcula que aproximadamente un 20% de los pacientes presentarán ECV silentes a los 20 años de edad, que si bien pasan como asintomáticos, si se acumulan estas lesiones, tendrán efecto a nivel cognitivo(23). También hay estudios que muestran que en aquellos pacientes con anemia de células falciformes que sufren de un ECV tienen un riesgo de recurrencia hasta del 50%, si no reciben tratamiento preventivo(5). Es por esto, que los pacientes entre los 2 a 16 años deben estudiarse de manera periódica con dopplertranscraneal, ya que aquellos con velocidades > 200 cm/s tienen un riesgo de presentar ECV por encima del 10% a tres años, por lo que deberían recibir un tratamiento con transfusiones periódicas. Pacientes con velocidades entre 170-199 cm/s, deben tener controles cada 6 meses, y aquellos con velocidades < 170 cm/s, los controles debería ser anuales(24). De acuerdo a las guías de la *“American College of*

ChestPhysicians” (ACCP), en los pacientes con ECV y anemia de células falciformes, se debe realizar exanguinotransfusión con el fin de reducir la hemoglobina S a niveles menores del 30% y mantener un programa de transfusiones a largo plazo después del evento cerebrovascular(9).

- f. Displasia fibromuscular: esta es una entidad que se presenta principalmente en adultos, pero hay reportes en niños y adolescentes. Esta enfermedad se caracteriza por una angiopatía segmentaria no aterosclerótica ni inflamatoria, que afecta generalmente a las arterias renales y a la porción extracraneal de la arteria carótida interna. El ECV isquémico en estos pacientes resulta de la estenosis o disección de la arteria o del embolismo a partir del área estenosada(22).
- g. Vasculitis: las vasculitis cerebrales pueden ser secundarias por procesos infecciosos como a una variedad de enfermedades sistémicas, así como ser un proceso primario. Las enfermedades autoinmunes pueden ser la etiología del ECV, ya sea a través de la inducción de un fenómeno protrombótico, como puede ocurrir con el lupus eritematoso sistémico, así como por un proceso vasculítico. Diversas patologías se han relacionado, entre ellas tenemos las vasculitis necrozantes (poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg Strauss), vasculitis asociadas con enfermedades del colágeno (LES, artritis reumatoidea, escleroderma, síndrome de Sjögren), vasculitis asociadas con enfermedades sistémicas (enfermedad de Behcet, colitis ulcerativa), vasculitis de hipersensibilidad (púrpura de Henoch-Schonlein, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa), entre otros(22). Por otra parte, la angiítis primaria del sistema nervioso central de la niñez, es una vasculitis primaria, con un espectro de presentación clínica amplia, que requiere de confirmación angiográfica o histológica, que afecta vasos de pequeño y mediano calibre, cuyo tratamiento es con inmunosupresores(25).

➤ *Desórdenes cardiacos:*

Tantolas alteraciones cardiacas adquiridas como las congénitas (en mayor medida las cianóticas) se relacionan con ECV isquémico en niños. En las cardiopatías congénitas hay diferentes mecanismos involucrados, que son los siguientes:

- a. Eventos tromboembólicos a través de un cortocircuito derecha a izquierda(21), como puede ocurrir en defectos ventriculares septales, en la tetralogía de Fallot o en el foramen oval permeable (FOP)(3). Cabe destacar que si bien la significancia del FOP todavía no es muy claro, hay estadísticas que reportan que el FOP es hasta un 50% más prevalente en los pacientes con ECV isquémico(5). Igualmente hay que tener en cuenta, que este hallazgo puede ser encontrado en hasta un 35% de población sana entre el primer año y los 29 años de edad(3). Cabe destacar, que un estudio evidenció una mayor prevalencia del FOP en los pacientes con anemia de células falciformes que presentaron ECV, calculada en 25%, en comparación a 12% en pacientes con ECV sin anemia de células falciformes (26).
- b. La hipoxemia genera como respuesta policitemia secundaria, lo que puede ser un factor de riesgo para los eventos embólicos, por la hiperviscosidad(5,21).

- c. El deterioro de la función cardíaca, puede generar flujo turbulento o estasis sanguínea, lo que favorece la formación de trombos intracardiacos(26).

El riesgo de ECV isquémico en los pacientes con cardiopatías congénitas, principalmente en las cianóticas, es durante los primeros dos años de vida y durante la corrección quirúrgica(5). Es importante destacar, que aun cuando la corrección quirúrgica disminuye el riesgo de ECV, el riesgo de embolismo en estos pacientes es mayor que en comparación con la población general(1).

Dentro de las patologías cardíacas no congénitas que podrían relacionarse con eventos cerebrovasculares están la enfermedad cardíaca reumática, la endocarditis/miocarditis, arritmias cardíacas(3,21); adicionalmente, trombos en el ventrículo izquierdo se pueden generar cuando hay zonas disquinéticas en el ventrículo, como puede ocurrir posterior a un infarto de miocardio, como por ejemplo en el contexto de una enfermedad de Kawasaki(3). En los cuadros de endocarditis infecciosa, se pueden generar fenómenos tromboembólicos, por lo que en un paciente con un cuadro febril y ECV, se debe tener en cuenta esta patología(3).

El ECV isquémico que compromete múltiples territorios vasculares sugieren etiología caridioembólica, y se debe tener en cuenta, que los cortocircuitos de izquierda a derecha pueden redireccionarse de derecha a izquierda durante las maniobras de valsalva, lo que podría desencadenar un embolismo cerebral (27). Algunos estudios muestran, que el riesgo de recurrencia de ECV en los pacientes con enfermedad cardíaca puede ser 5 veces mayor(28).

➤ Trombofilias:

El real impacto en la incidencia de ECV isquémico en pacientes con trombofilias no está bien definido, e incluso hay información contradictoria al respecto. Algunos estudios muestran que una sola trombofilia no explica totalmente el ECV en los menores, pero que la asociación de trombofilias o la presencia de trombofilias en pacientes con cardiopatías o arteriopatías cerebrales de base, pueden conferir un mayor riesgo de presentar la enfermedad(1). Las patologías que se han relacionado con ECV isquémico son la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S, la deficiencia de antitrombina III, la deficiencia de plasminógeno, la mutación del factor V de Leiden, la mutación G20210A de la protrombina, homocistinuria, la elevación de la lipoproteína (a), el síndrome antifosfolípidos.

En algunos estudios, la causa más común de hipercoagulabilidad es la mutación del factor V de Leiden(5), ocurriendo en la población pediátrica en hasta un 12%(3) y se caracteriza por causar resistencia a la proteína C(5), sin embargo, la prevalencia de las anomalías protrombóticas varían mucho. Los portadores heterocigotos de esta mutación tienen hasta 7 veces más de riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos, en contraste con los homocigotos, cuyo riesgo se aumenta hasta 80 veces(9). La mutación del gen de la protrombina G20210A, está asociada a altos niveles de protrombina(5) confiriendo mayor riesgo de evento trombóticos. La deficiencia de proteína C, S y antitrombina III, puede ser heredada o adquirida, ya que las enfermedades hepáticas y renales, las infecciones y medicamentos como la L-asparaginasa, son causas de deficiencia de estos

compuestos(3). Adicionalmente, la deficiencia de proteína C se ha relacionado con el consumo de valproato(5). La lipoproteína (a) es una lipoproteína similar al LDL, que se asocia con hipercolesterolemia y se ha identificado como un factor de riesgo para ECV. La malignidad también se asocia con fenómenos protrombóticos(5). La homocistinuria, también se ha asociado a fenómenos trombofílicos, que puede ser resultado de la deficiencia de la cistationina β sintasa, que resulta en niveles muy elevados de homocisteína, o por los portadores homocigotos de la mutación de la metiltetrahidrofolatoredutasa, que resulta en niveles leve a moderadamente elevados de homocisteína. En el caso de los portadores heterocigotos de esta mutación, puede ocurrir hiperhomocistinemia, en aquellos lugares donde no hay suplementación de folatos en la dieta(29). En el metanálisis llevado a cabo por Kenet y colaboradores, evaluaron el impacto de las trombofilias (anticuerpos antifosfolípidos/anticoagulante lúpico, deficiencia antitrombina, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, lipoproteína (a), factor V, Factor II G20210A, mutación metiltetrahidrofolatoredutasa) en el riesgo para desarrollar ECV isquémico, tanto arterial como trombosis de senos venosos. El OR más alto fue para la deficiencia de proteína C, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y en los casos en donde hay 2 o más trombofilias. En este estudio, la deficiencia de antitrombina III y de proteína S, no se asociaron significativamente con la presencia de ECV(30).

➤ Desórdenes hematológicos:

a. Anemia ferropénica: se ha asociado en diferentes estudios con ECV isquémico y principalmente para trombosis de senos venosos, al parecer relacionado con la trombocitosis reactiva que ocurre en este tipo de anemia(6). En el estudio realizado por Maguire et al., se evaluaron a 15 pacientes, de los cuales 9 tenían ECV isquémico de origen arterial, 5 presentaron trombosis de senos venosos y un paciente tenía ambos diagnósticos, y se incluyeron 143 pacientes como controles. En este estudio se identificó a la anemia ferropénica como factor de riesgo con un OR de 10(31). Sin embargo, el tamaño muestral es pequeño, lo que limita sustancialmente establecer de manera certera la relación entre ECV y anemia.

➤ *Infecciones:*

La presencia de ECV posterior a infecciones tales como meningitis, sepsis y como decíamos anteriormente varicela, se ha reconocido ampliamente en la literatura, sin embargo, recientemente se han involucrado a infecciones menores como factores de riesgo para ECV. Como mencionábamos anteriormente, en el estudio de IPSS, se encontró que el antecedente de infección respiratoria alta podría ser un predictor para arteriopatía focal cerebral(2). Para esta asociación se han sugerido diferentes mecanismos como trauma vascular directo por el agente infeccioso, inducción de un estado protrombótico, entre otros(32). La infección por VIH se ha relacionado con la presencia de ECV, incluso podría ser la presentación inicial de la enfermedad en pacientes sin el diagnóstico(21). Se cree que esta asociación se debe a un proceso de vasculitis inducido por la infección(5). Sin embargo, dada la alta frecuencia de infecciones respiratorias altas en la población pediátrica esta asociación requiere de más estudios para definir si realmente hay una asociación causal. A este respecto, actualmente se está llevando a cabo un estudio prospectivo multicéntrico, donde están incluidos 12 países, dos de ellos

latinoamericanos, con un tamaño muestral esperado de 480 pacientes, para evaluar la asociación entre infección y arteriopatía cerebral, y la asociación con ciertos marcadores proinflamatorios, como predictores de recurrencia(33).

- *Genéticos:* En este apartado tenemos patologías como las dislipoproteinemias hereditarias (hipercolesterolemia familiar, progeria), enfermedades hereditarias del tejido conectivo (síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, síndrome de Marfan, Homocistinuria), acidemias orgánicas (acidemiametilmalónica, propiónica, isovalérica),encefalomiopatías mitocondriales (MELAS)(22).

Una aclaración que vale la pena destacar es que en el MELAS, las lesiones isquémicas generalmente no se ubican en un territorio arterial. Si bien no hay tratamiento efectivo para la enfermedad, hay estudios que sugieren que el óxido nítrico mejora la función endotelial en los pacientes con esta patología, a través de vasodilatación, sin embargo, el significado clínico del uso este precursor de la L-arginina, no está bien establecido(22).

La homocistinuria es una enfermedad con una relación establecida con fenómenos trombóticos tanto arteriales como venosos(3). Hay tres deficiencias enzimáticas que generan esta enfermedad, la cistationina beta sintetasa, la homocisteinametiltransferasa y la MTHFR(22).

- *Radiación:* El ECV es una complicación establecida en los tratamiento radioterapéuticos en el cerebro(5), evidenciándose fibrosis, así como un proceso de aterosclerosis acelerado en los vasos sanguíneos cerebrales(3).
- *Vasoespasm:* La migraña puede inducir un infarto cerebral por vasoespasm, aunque este es un diagnóstico de exclusión, y es secundario a un espasmo prolongado con o sin la formación de un trombo(5). Se ha observado que los pacientes con migraña con aura, con otros factores de riesgo como el cigarrillo y el uso de anticonceptivos orales, podrían tener mayor riesgo de desarrollar un ECV(22). Cabe destacar, que los pacientes con migraña que sufren de ECV por este mecanismo, tienen riesgo de recurrencia, por lo que se les debe administrar tratamiento profiláctico con medicamentos como los bloqueadores de calcio, amitriptilina, ácido valproico, entre otros(5,22).

Retraso en el diagnóstico

Una de las grandes dificultades en pediatría es el retraso en el diagnóstico del ECV, la cual se reconoce de manera más tardía en comparación con la población adulta, lo que lleva a la implementación de un tratamiento terapéutico de manera más tardía, con mayores posibilidades de complicaciones, al no ser reconocidas tempranamente, debido a diversos factores, como lo infrecuente de la patología, al desconocimiento de la enfermedad tanto por parte de los padres como del equipo de salud, tiempos de espera prolongados en el servicio de urgencias para ser atendidos, entre otros. De acuerdo al estudio realizado por Hartman et al., donde se evaluaron 126 pacientes con ECV, de los cuales 62 eran de origen isquémico arterial, al 22% se les hizo el diagnóstico en las primeras 6 horas de iniciado el cuadro, en contraste el 39% se reconoció después de 6 horas pero dentro de las primeras 24 horas y el resto después de 24 horas de transcurrido el cuadro. De manera interesante, en este estudio no encontraron que la presentación

clínica, ni la edad ni los antecedentes médicos se relacionaran con el retraso en el diagnóstico(34). En otro estudio realizado en Suiza, donde se evaluaron a 91 pacientes, se documentó que en el 35% de los pacientes se les realizó el diagnóstico en menos de 6 horas, en el 41% entre 6-24 horas y en el 23% después de 24 horas. En este estudio se evidenció que en más del 50% de los pacientes, la conducta de los padres o personal médico fue inadecuada, llevando al retraso en el diagnóstico, principalmente por una incorrecta identificación de los síntomas(35). En el estudio canadiense, llevado a cabo por Rafay y colaboradores, donde se estudiaron a 209 pacientes, se evidenció un tiempo promedio de retraso en el diagnóstico de casi 23 horas. En el 20% de los pacientes se les realizó el diagnóstico en menos de 6 horas. Un punto interesante que se evaluó fue el tiempo que se demoraba en atenderse a el paciente una vez llegaba al servicio de urgencias, con tiempo medio de 20 minutos, y el tiempo medio que se demoraban entre la llegada al hospital y la toma de la neuroimagen, que fue de 2 ó casi 4 horas dependiendo el centro. Dentro de los predictores para el retraso en el diagnóstico con significancia estadística, se encontraron la edad, a menor edad mayor riesgo, tardanza en busca de atención por parte de los padres, menor severidad del cuadro evaluado por la escala de PedNIHSS, ausencia de alteración de estado de conciencia, y en aquellos casos en que no había una progresión muy rápida del cuadro(36).

Tratamiento

En lo referido al tratamiento del ECV de origen arterial isquémico, la mayoría de recomendaciones derivan de opinión de expertos, de las experiencias locales, de estudios de cohortes y de información extraída de los adultos. Existen tres guías principales para el manejo de esta entidad en pediatría, las guías británicas de la “*Royal College of Physicians*” publicada en el año 2004(37), las guías de la “*American College of ChestPhysicians*” (ACCP) en su novena edición del año 2012 (38) y las guías de la “*American HeartAssociation*”(AHA) publicadas en el año 2008(22). En términos generales las guías británicas recomiendan el inicio de aspirina y en el caso de la disección arterial extracraneal, el inicio de anticoagulación; las guías de la ACCP, indican el tratamiento inicial con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular o de ASA hasta que la disección arterial u otras etiologías embólicas hayan sido descartadas. Indicando que el ECV de origen cardioembólico y la disección arterial extracraneal deben recibir tratamiento anticoagulante. Las guías de la AHA, recomiendan el inicio de tratamiento anticoagulante hasta que se determine la causa. Indicando nuevamente el tratamiento anticoagulante para la disección arterial, y determinar la anticoagulación en el de origen cardiovascular de acuerdo al riesgo de recurrencia y si se ha corregido el factor cardiaco desencadenante. Las tres guías recomiendan la exanguinotransfusión para reducir los niveles de HbS < 30% en el caso de ECV por anemia de células falciformes. Ninguna de ellas recomienda el tratamiento con trombolisis.

En el estudio derivado de la IPSS, llevado a cabo por Goldenberg y colaboradores, estudiaron a 640 pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento, para evaluar los pacientes que recibieron manejo antitrombótico. De este estudio es importante destacar, que el esquema terapéutico varió de manera notoria entre los diferentes países e incluso entre los mismos centros de un país. De los 640 pacientes, el 29% no recibió ningún tratamiento antitrombótico, tratamiento anticoagulante y antiagregante, el 27% y 28%, respectivamente y el 16% recibieron tratamiento anticoagulante y antiagregante (no necesariamente de manera simultánea durante su hospitalización). Las patologías que en mayor porcentaje recibieron tratamiento anticoagulante fueron la disección arterial y la cardiaca, lo que va acorde con las recomendaciones de las guías de manejo. Una desventaja de este estudio es que no incluyen las complicaciones de cada tratamiento ni indican si

hay diferencias pronósticas entre tratar o no tratar y entre cada opción terapéutica(39). En cuanto al tratamiento con trombolisis en pediatría, se necesita de estudios clínicos para realizar recomendaciones con respecto a las indicaciones, contraindicaciones, dosis, tiempos de ventana terapéutica, entre otros. Los estudios actuales se limitan a publicaciones de caso o con tamaños poblacionales muy pequeños, que imposibilitan obtener conclusiones al respecto. A continuación, voy a destacar dos estudios, el primero de ellos el realizado por Janjua et al., donde se evaluó el número de pacientes menores de 18 años con ECV de origen isquémico que recibieron tratamiento trombolítico durante un periodo de evaluación de 3 años (2000-2003), con total de 2904 pacientes. De éstos, menos del 2% recibieron este tratamiento. En este estudio la morbilidad y mortalidad no pareció ser diferente entre los que recibieron este tratamiento y los que no; sin embargo, este estudio tiene diversas limitaciones, ya que no se indican las dosis de rt-PA usadas así como si se usó el tratamiento dentro de la ventana terapéutica, ni tampoco se puede establecer la eficacia terapéutica de dicho tratamiento(40). El otro estudio fue el llevado a cabo por Amlie-Lefond y colaboradores, donde realizan un estudio derivado del IPSS de los pacientes que recibieron tratamiento trombolítico. En este estudio 15 pacientes recibieron manejo con alteplase, 9 de los cuales endovenoso y el resto intra-arterial. De los quince pacientes, 5 tenían ECV de origen cardioembólico, 3 disección arterial, 1 trisomía 21 con Moyamoya y defecto septal ventricular asociado, 1 vasculitis, 1 arteriopatía, en 3 no se estableció el factor relacionado y 1 tenía niveles elevados del factor VIII. De estos pacientes 2 fallecieron por causas no relacionadas con el tratamiento, 12 presentaron compromiso neurológico al egreso y 4 presentaron hemorragia intracraneal, pero asintomática. Sin embargo, es importante destacar, que el tamaño muestral es tan pequeño que no permite realizar conclusiones acerca de la utilidad y seguridad del tratamiento(41).

Pronóstico

El ECV en pediatría, si bien es una entidad rara, presenta una morbilidad muy importante, en donde más del 70% de los pacientes presentan secuelas neurológicas con una mortalidad del 3% (39). En cuanto al pronóstico a corto plazo, en un estudio donde se evaluaron a 26 pacientes con ECV isquémico, de ellos 22 tenían diferentes déficits neurológicos. El déficit más común fue la hemiparesia, la cual estuvo presente en 46% de los casos. La epilepsia, afasia, defectos en los campos visuales y disfunción cognitiva en diferentes combinaciones, estuvieron presentes en el 38%(6). En lo referido al pronóstico a largo plazo, en otro estudio se siguieron los pacientes con ECV isquémico de origen arterial de la investigación previa, con una mediana de seguimiento de 4.2 años. De los 26 niños con ECV isquémico, un paciente murió en la fase aguda (paciente femenina con insuficiencia renal y encefalopatía hipertensiva que falleció por una conversión hemorrágica de un ECV isquémico) y dos más antes del seguimiento, uno de ellos por insuficiencia renal secundario a un síndrome nefrótico y el otro murió de MELAS. Un paciente se perdió en el estudio. De los 22 pacientes que se siguieron, el 19% presentaron déficits neurológicos severos, el 27% tuvieron déficit neurológico moderado, el 27% no presentó ningún déficit y el restante 27% tuvo un déficit leve. También se evaluaron estos pacientes en cuanto al rendimiento académico, evidenciándose un déficit severo en el desempeño escolar en 4 de ellos, moderado en 6, leve en 5 y ninguno en 6 niños. Es de destacar que solo el 4% fue catalogado como normal en ambos aspectos (1 solo paciente)(42).

Planteamiento del problema

Los biomarcadores en la enfermedad cerebrovascular han sido objeto de diversas investigaciones principalmente en adultos, encontrándose en la literatura un amplio número de estudios del papel que juegan éstos en el infarto cerebral. Debido a que la fisiopatología del ECV es multifactorial, con diversos factores asociados, como los inflamatorios, homeostáticos, lesión endotelial, entre otros(43), y que la lesión cerebral compromete diferentes tipos de células con diferentes umbrales de isquemia(44), son variados y numerosos los biomarcadores que han sido objeto de estudio, como la péptido natriurético atrial, el S100 β , PCR, la metaloproteinasa de la matriz 9, caspasa 3, dímero D, factor tisular, entre muchos otros. Sin embargo, el dímero D, es uno de los biomarcadores, en el que se ha prestado gran atención, ya que se ha implicado en la etiología de la enfermedad(43–51), el tamaño y severidad de la lesión(50,52–55), riesgo de progresión del evento agudo(56), riesgo de recurrencia(57) y capacidad para discriminar con otras etiologías que puedan simular un ECV (58).

Entre los hallazgos que más se han evaluado en las investigaciones, es la posible utilidad del dímero-D para predecir la etiología del ECV, diferenciando entre el ECV de origen cardioembólico de las otras causas, ya que se ha evidenciado que los niveles de dímero-D en los de origen cardioembólico se encuentran más elevados. Una de las posibles razones para ello, es que el tiempo de formación del trombo hasta la presencia de los síntomas es mayor en esta patología(45), ya que la génesis del trombo a nivel cardiaco requeriría de la estasis sanguínea(50); adicionalmente, además de los productos de degradación generados por la trombosis a nivel cardiaco, el infarto en sí a nivel cerebral podría además estimular más el sistema de coagulación. De hecho el cerebro presenta abundante factor tisular, el cual activa la cascada de la coagulación, que al lesionarse expondría a la circulación este elemento(52), estimulando aún más la cascada y por tanto la generación de los productos de degradación de la fibrina. Finalmente, la etiología cardioembólica en el ECV se correlaciona generalmente con una mayor área de infarto, lo que se relaciona con una mayor magnitud de la activación de los mecanismo homeostáticos, y por lo tanto con la formación de un trombo de mayor magnitud y con la activación consecuente más importante de la fibrinólisis, lo que se correlacionaría con mayores niveles de dímero D(52,54). Sin embargo, se debe destacar que el dímero D se eleva en el ECV isquémico independientemente de la etiología en comparación con controles sanos(47,49,59), sin embargo la magnitud de la elevación es mayor en la etiologíacardiomebólica, lo que es consecuente con el hecho que el dímero D se incrementa en cualquier evento que lleve a la formación aumentada de trombos y por tanto a la activación de la trombolisis. A este respecto, es muy interesante el estudio llevado a cabo por Undas et al., en donde estudiaron in vitro las características de los coágulos en pacientes con ECV, a partir de sangre extraída de los pacientes durante el evento agudo de la enfermedad comparándolos con controles sanos, evidenciándose que se liberan mayores niveles de Dímero D en el grupo a estudio(55).

Si bien son múltiples los estudios que demuestran la elevación de los niveles de Dímero D en el ECV isquémico(43–51), quisiera destacar cuatro estudios, por el número de pacientes incluidos y la metodología llevada a cabo. El primero de ellos, fue el realizado por Ageno et al., en el cual se evaluaron a 126 pacientes con ECV isquémico y 63 en el grupo control. La conclusión del estudio fue que niveles mayores de 2 μ g/ml sugerían etiología cardioembólica de manera significativamente estadística con respecto a las otras etiologías con una especificidad por encima del 90%(48). El estudio de Isenegger et al., en el cual se analizaron los niveles de dímero-D en 98 pacientes con ECV isquémico, se evidenció de manera estadísticamente significativa que los

niveles de dímero-D eran mayores en comparación a otras etiologías. De hecho, ningún paciente con ECV de origen cardioembólico presentó niveles de dímero-D por debajo de 300 mcg/l, de acuerdo a la prueba utilizada en este estudio, pudiéndose excluir etiología cardioembólica con estos niveles con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 52% si la prueba era tomada en las primeras 6 horas, y con un mayor rendimiento si se realizaba en las primeras 3 horas. Los autores de esta investigación proponen que los niveles de dímero-D se elevan independientemente de la etiología, por lo que la utilidad de esta prueba para la diferenciación del subtipo de ECV, se establecería si se toma de manera temprana desde el inicio de los síntomas(45). En el estudio llevado a cabo por Montaner y colaboradores, se evaluaron a 707 pacientes con ECV isquémico de origen arterial, encontrándose que el dímero-D estaba independientemente asociado con etiología cardioembólica, con una sensibilidad del 56% y una especificidad del 64%, encontrando además que si esta prueba se combinaba con el péptido natriurético cerebral, el valor predictivo positivo era de un 70%(50). Finalmente, el estudio realizado por Laskowitz et al., donde se estudiaron a 1146 pacientes con síntomas neurológicos focales de los cuales 293 presentaron ECV isquémico, evaluándose en conjunto 4 biomarcadores (BNP, Dímero D, MMP-9, S100 β), alcanzando una sensibilidad y especificidad del 91% y 45%, respectivamente(44).

Si bien hay una asociación en la elevación de los niveles de dímero D en ECV isquémico en la población adulta, y la literatura existente en este aspecto es amplia, esta información es difícil extrapolarla a la población pediátrica, dado que los pacientes adultos presentan otras comorbilidades como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la fibrilación auricular, que pueden alterar los resultados. No obstante, la literatura disponible específicamente dirigida a ECV y Dímero D en pediatría es muy escasa, encontrándose en la búsqueda realizada tres artículos. El primero de ellos, el estudio realizado por Bernard y colaboradores, en donde se estudiaron a 50 pacientes con ECV isquémico. En esta investigación se evidenció que los niveles de dímero-D en ECV de origen cardioembólico, presentaron una notable elevación al inicio de la enfermedad y de manera características, los niveles tendieron a mantenerse elevados en el tiempo, en comparación con las otras patologías. El estudio reveló una sensibilidad de 78% y una especificidad de 79% para el diagnóstico de ECV de origen cardioembólico, con el uso del dímero-D(51). De este estudio hay dos puntos muy interesantes a destacar. El primero, es que la evaluación del dímero-D podría tener implicaciones terapéuticas con respecto a la elección del tratamiento anticoagulante, ya que aquellos pacientes con niveles de dímero-D persistentemente elevados tendrían mayor riesgo de presentar nuevos eventos trombóticos y por tanto beneficiarse del tratamiento anticoagulante. El segundo punto a destacar, está relacionado con el pronóstico, ya que si los pacientes persisten con el dímero-D elevado, indica que hay un proceso trombótico activo y por tanto un mayor riesgo de recurrencia de ECV isquémico. En base a esto, el dímero-D no solo estaría implicado en la fase aguda del ECV, sino que podría ser una herramienta útil para determinar el riesgo de recurrencia de ECV. El segundo estudio, llevado a cabo por Goldenberg y colaboradores, estudiaron en 82 pacientes diagnosticados con eventos trombóticos agudos (de los cuales el 10% presentaron ECV isquémico), los niveles de factor VIII y dímero-D, al momento del diagnóstico y seguidos posteriormente hasta 5 años. En el estudio se evidenció que los pacientes con niveles elevados de dímero-D al momento del diagnóstico se relacionaba con mal pronóstico (mayor riesgo de recurrencia); y la persistencia de niveles elevados del factor VIII, dímero-D o de ambos, a los 3 a 6 meses del seguimiento, se relacionó con 5 veces más de probabilidad de presentar recurrencia del evento trombótico en comparación con los que no presentaban niveles elevados. Sin embargo, solo el 10% de los pacientes del estudio tenían como diagnóstico ECV de origen isquémico(60). Finalmente el tercer estudio, fue el llevado a cabo por

Goldenberg et al., en el cual evaluaron a 61 pacientes con ECV isquémico, con el fin de determinar si la arteriopatía y el dímero D tenían un papel pronóstico en la enfermedad, sin embargo, solo fue la presencia de arteriopatía el factor asociado con secuelas neurológicas, en contraste, al dímero D, con el que no se pudo establecer su relación pronóstica a largo plazo(61).

El otro punto, que ha sometido a diversos estudios, es si el Dímero D puede ser un indicador de la severidad de la lesión, basados en que si bien, la activación del sistema de la coagulación está implicado en la fisiopatología del ECV isquémico, una mayor producción de fibrina y por tanto en sus productos de degradación, se relacionaría con la extensión de la lesión cerebral. Brouns y colaboradores, llevaron a cabo un estudio en 128 pacientes con ECV isquémico de origen arterial, para determinar la utilidad del dímero-D junto con la evaluación clínica, para la diferenciación de un infarto de vaso grande versus de vaso pequeño (no lacunar o lacunar), encontrándose que los niveles del dímero-D eran estadísticamente significativos más altos en el grupo con ECV de vaso grande, concluyéndose que la medición rutinaria del dímero-D junto con el examen clínico permitía esta diferenciación en las primeras horas de ocurrido el infarto con una precisión por encima del 95% . Los autores de esta investigación proponen que los mayores niveles de dímero-D en los ECV no lacunares, sean consecuencia de una mayor formación trombogénica y su consecuente fibrinólisis que ocurre en las arterias grandes, en donde un fenómeno cardioembólico o aterotrombótico son las principales causas(54). En otro estudio donde se incluyeron a 76 pacientes, se evidenció que el dímero D evaluado tanto al diagnóstico como al egreso hospitalario del paciente, estaba en relación con la severidad del ECV, encontrándose valores más elevados en los casos de mayor compromiso cerebral(52). Park y colaboradores, también encontraron similares resultados, evidenciando que el dímero-D se incrementaba posterior al inicio del evento y que dichos niveles se correlacionaban con el volumen del infarto(53). Si bien estos estudios muestran la utilidad del dímero-D, para la diferenciación entre el infarto lacunar y no lacunar, de manera muy interesante, un estudio mostró que aún en los infartos lacunares los niveles de dímero-D se encuentran más elevados que en los pacientes que no lo presentan. En esta investigación se tomaron 123 pacientes, todos ellos hipertensos, de los cuales 83 habían presentado uno o más infartos lacunares de manera asintomática y el resto sin lesiones a la RMN cerebral. De manera sorprendente, los niveles de dímero-D en el grupo que sufrió de infartos lacunares fueron significativamente más elevados en comparación al otro grupo (62).

Objetivos

Con base en lo presentado previamente podemos elucidar que el dímero-D podría tener varias implicaciones en la práctica clínica en relación con el ECV de origen isquémico, entre otros, pero desafortunadamente la gran mayoría de estudios ha sido realizada en población adulta, por tal motivo se realizó un estudio para tratar de determinar la utilidad del dímero-D en ECV arterial de origen isquémico en la población pediátrica entre el mes de edad hasta los 18 años, en los siguientes puntos:

Objetivo general

Determinar la habilidad diagnóstica (rendimiento operativo, sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud) del dímero D en el ECV de etiología cardioembólica.

Objetivos específicos

Estimar los valores de dímero D en una muestra consecutiva de pacientes con ECV de diferentes etiologías (cardioembólicas vs no cardioembólicas).

Encontrar mediante curva ROC el valor de dímero D que mejor discrimina el ECV cardioembólico.

Determinar la sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud-LR, de ese punto de corte del dímero D en el ECV cardioembólico.

Metodología de la investigación

Diseño del estudio

Se realizó un estudio piloto retrospectivo descriptivo de pruebas diagnósticas, para evaluar la sensibilidad y especificidad del dímero para diferenciar entre etiología cardioembólica y no cardioembólica.

Población a estudio

Pacientes de sexo masculino y femenino, entre los 29 días y los 18 años de edad, con diagnóstico de ECV de origen isquémico arterial, definido como déficit neurológico focal de inicio agudo, que se evidencia en la resonancia magnética nuclear o tomografía como un infarto del parénquima cerebral que conforma un territorio arterial conocido con su correspondiente presentación clínica (4, 5), diagnosticados en el Hospital de la Misericordia, en el período comprendido entre el 1 de septiembre del 2007 hasta el 30 de septiembre del 2013.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de ECV isquémico de origen arterial identificados en la base de datos del hospital de La Misericordia, en el marco de tiempo establecido, de acuerdo a los diferentes códigos diagnósticos correspondientes al CIE 10 (anexo 1), que involucran la enfermedad cerebrovascular.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con antecedentes de ECV isquémico neonatal.
2. Pacientes con ECV que no sean de origen isquémico arterial.
3. Pacientes sin realización de ecocardiograma.
4. Desconocimiento acerca del tiempo de evolución entre el inicio de los síntomas y la toma de la muestra de laboratorio.

5. Pacientes en tratamiento o profilaxis con anticoagulantes.
6. Sepsis grave.
7. Tromboembolismo pulmonar.

Clasificación de los pacientes según etiología

Cardioembólico: cardiopatías congénitas, enfermedad cardíaca adquirida, foramen oval permeable, antecedentes de cirugía cardíaca, arritmia.

No cardioembólico:

- a. Areteriopatías: término que agrupa diferentes patologías con anomalías vasculares en las neuroimágenes, que incluyen, arteriopatía cerebral focal de la niñez, moyamoya, disección arterial, vasculitis, arteriopatía secundaria a otras enfermedades (por ejemplo, síndrome de Down, neurofibromatosis, anemia de células falciformes).
- b. Desórdenes hematológicos: enfermedad de células falciformes, estados protrombóticos (deficiencia de proteína C, S, antitrombina III, mutación del factor V de Leiden, mutación G20210 de la protrotrombina, homocistinuria, elevación lipoproteína (a), síndrome antifosfolípidos).
- c. Otros: infeccioso, autoinmune, sin causa identificable.

Análisis de laboratorio

Las muestras de sangre son obtenidas a través de punción venosa, las cuales son recolectadas en tubos con citrato de sodio y centrifugadas a 1500 g por 15 minutos a 4-10 ° C, para posteriormente ser analizadas por medio de una prueba de aglutinación con látex (DIALAB, *D-dimerlatexagglutination kit*). Al ser una prueba semi-cuantitativa, los resultados se reportan de la siguiente manera: negativo (<200 ng/ml), positivo (200-400 ng/ml, 400-800 ng/ml, 800-1600 ng/ml, 1600-3200 ng/ml).

Recopilación de los datos

El proceso de recopilación de los datos se llevó a cabo por el autor de la investigación, posterior a la aprobación del estudio por parte de la subgerencia científica del hospital de la Misericordia, mediante la revisión de las historias clínicas, a partir de la base de datos suministrada por el hospital, en base a los diagnósticos correspondientes al CIE 10 que involucran la enfermedad cerebrovascular. Dado que es un estudio descriptivo, en que solo se analizan las historias clínicas, manteniendo en total confidencialidad los pacientes y uso de la información para fines netamente académicos, no se identifican consideraciones éticas en el presente estudio.

Instrumento para la recolección y registro de la información

El instrumento para la recolección de los datos se encuentra dividido en nueve ítems: datos personales del paciente, antecedentes médicos, antecedentes familiares, variables de tiempo, presentación clínica, paraclínicos, resultados del dímero D, tratamiento y diagnósticos (Anexo 2). El registro de la información se recopilará de acuerdo a una nomenclatura establecida con números, que se encuentran referidos en el glosario de términos (Anexo 3).

Resultados

Características generales

Durante el período entre el 1 de septiembre del 2007 al 30 de septiembre del 2013, se evaluaron todos los registros institucionales de historias clínicas de acuerdo a los diferentes códigos diagnósticos correspondientes al CIE 10, que involucran la enfermedad cerebrovascular (anexo 4), identificándose 200 pacientes en el período a estudio, de los cuales 21 cumplieron con los criterios de inclusión con el diagnóstico de ECV de origen isquémico arterial, descritos en la tabla 1. Si bien este número de pacientes es muy pequeño e inferior a lo estimado para poder encontrar resultados confiables, se procede hacer la descripción y los análisis bajo la premisa que este es un estudio piloto.

De los 21 pacientes, un total de 10 mujeres y 11 hombres, con una edad promedio de 8 años, fueron incluidos. El ECV isquémico de origen arterial fue más frecuente entre los 25 y 144 meses, representando el 66% de la población (Tabla 2). Dentro de los diagnósticos, las arteriopatías fueron la patología más frecuente constituyendo el 52% de los casos (Gráfica 1), y dentro de las arteriopatías, la arteriopatía focal de la niñez representó el 64% de los casos (Tabla 3). No se identificó en el 24% de los casos una etiología, sin embargo, es de destacar que en los 5 pacientes correspondientes a esta categoría, en el 40% de ellos no se les realizó estudio vascular cerebral, para descartar la patología más frecuente, que es la arteriopatía. La patología que le siguió a las dos previas, fueron las cardiomiopatías con un 14% del total. Dentro de la presentación clínica, la hemiparesia fue el hallazgo más frecuente con un 90% de los casos (Gráfica 2), seguido por la parálisis facial 67%, alteraciones en el lenguaje 57% y las convulsiones 48%. Dentro de las características de las convulsiones (Gráfica 3) el 70% fue focal y 30% estatus. Un punto que se quiso evaluar en el estudio, fue el tiempo que demoraban el paciente desde el inicio de los síntomas hasta ser atendido, con un tiempo promedio de 124 horas (4.5 días); llamativamente el 48% de los pacientes se atendieron en el hospital después de 24 horas de iniciado los síntomas (Gráfica 4), de los cuales el 70% vivían en zonas alejadas a Bogotá (Tabla 4). En lo referido al tratamiento, ninguno de los pacientes recibió manejo con trombolisis. El 38% de los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante y antiagregación en el 28% de los casos. En cuanto al dímero D, este fue positivo en el 14% de los casos (Gráfico 5).

Tabla 1. Pacientes incluidos y excluidos

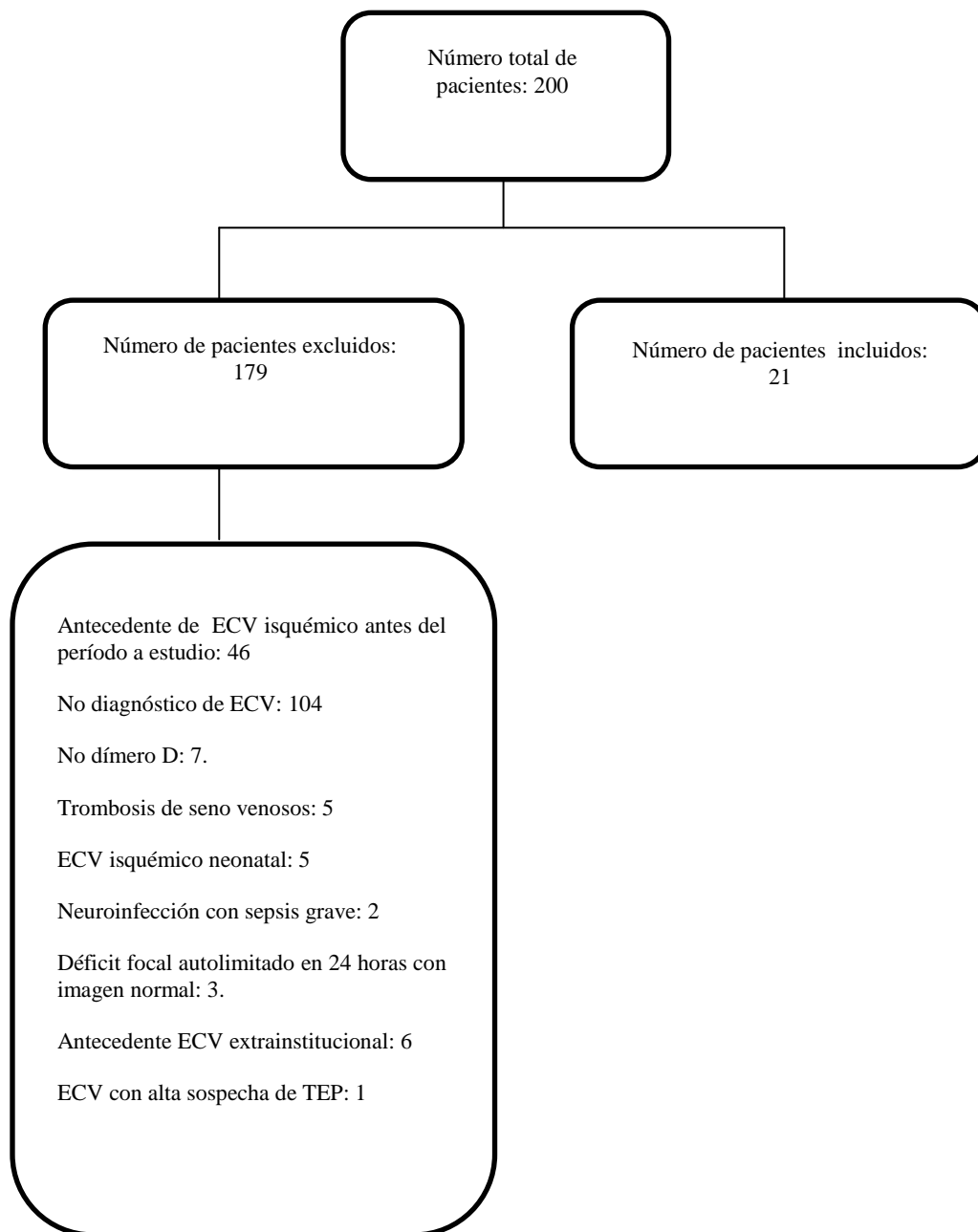


Tabla 2. Rango de edad al tiempo del diagnóstico del ECV

Edad	Número	Porcentaje
1-24 meses	3	14%
25-60 meses	6	28%
61-144 meses	8	38%
>144 meses	4	19%

Gráfica 1. Etiologías

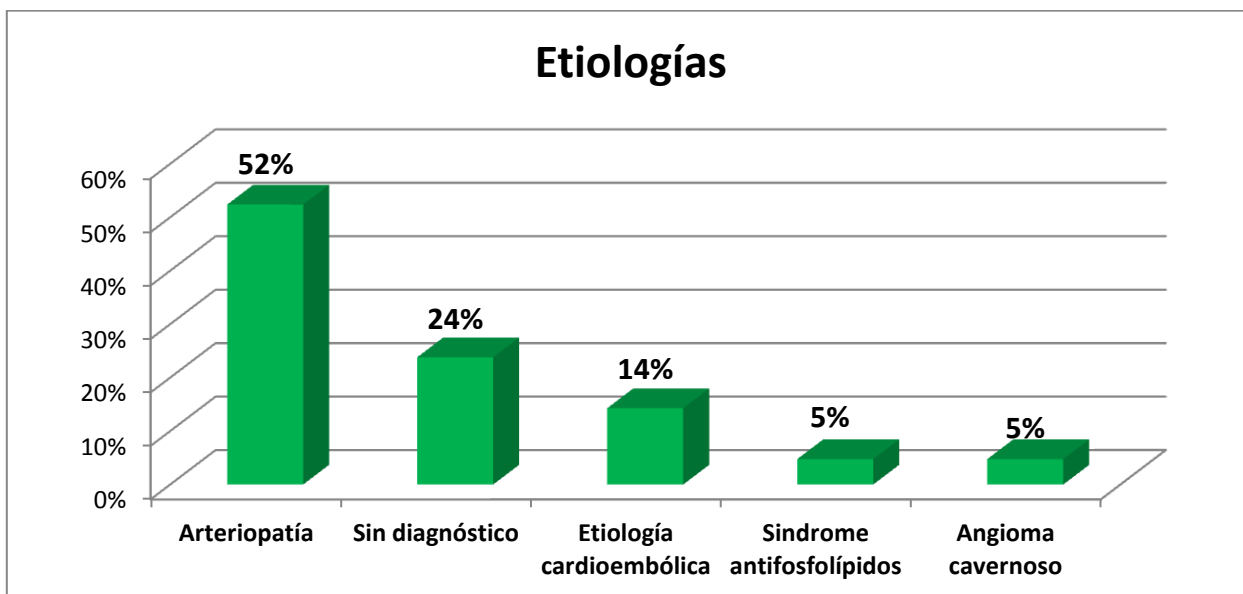
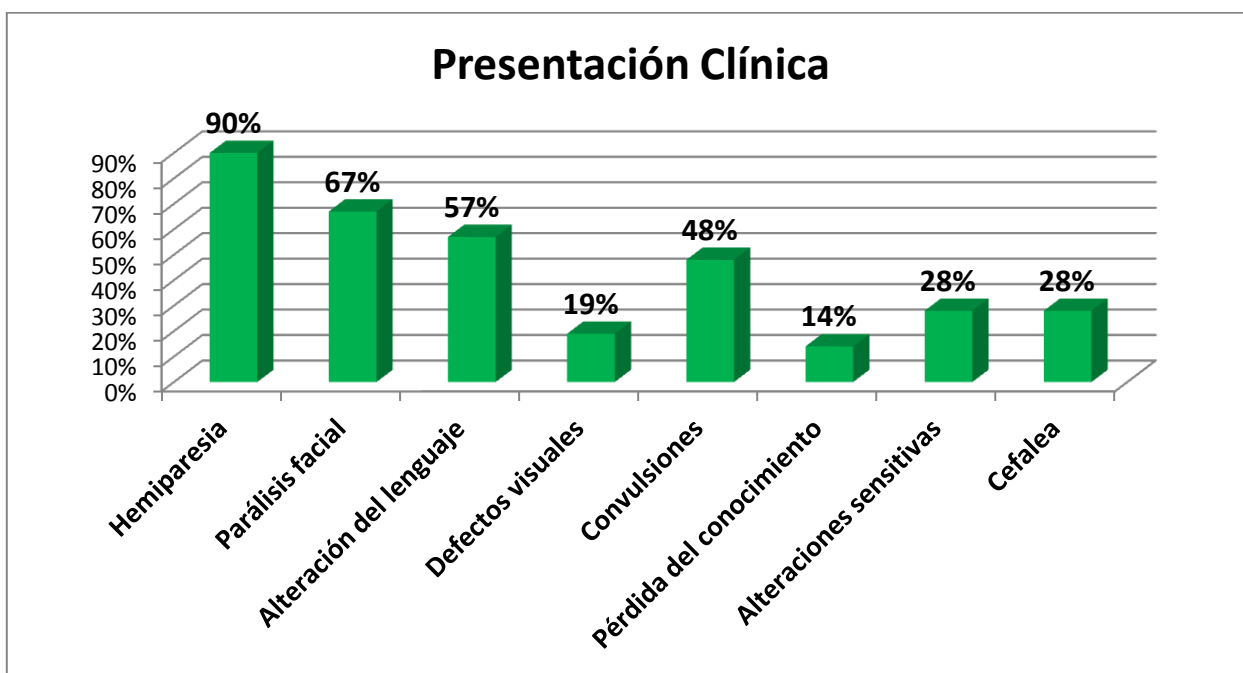


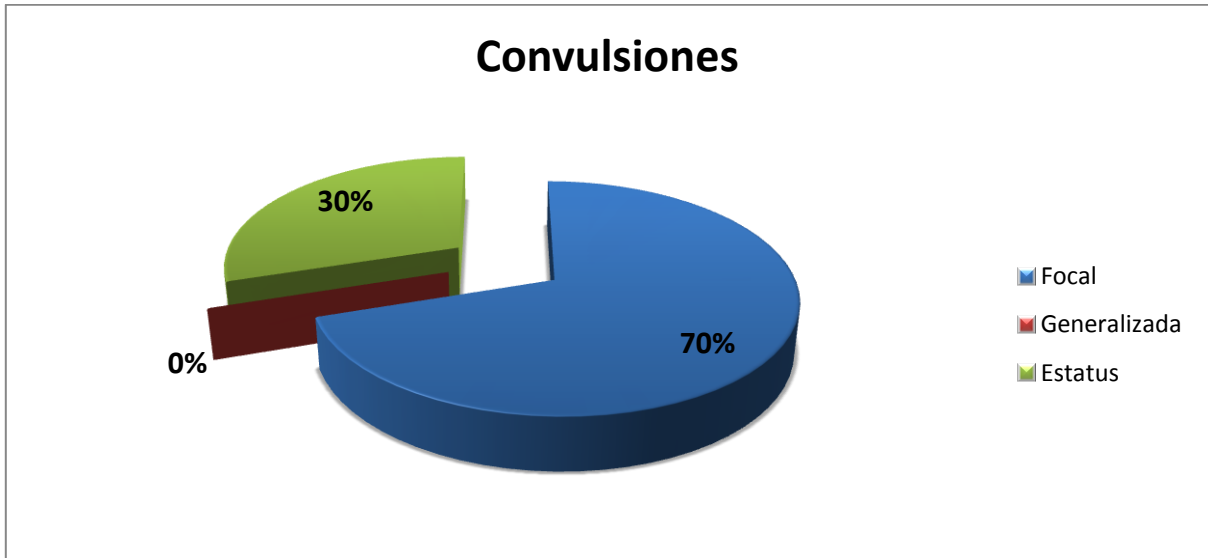
Tabla 3. Etiologías por subgrupos

Etiologías	Número	Porcentaje
Arteriopatías	11	52%
Arteriopatía focal de la niñez	7	64%
Disección arterial	2	18%
Síndrome de Moyamoya	1	9%
Vasculitis por LES	1	9%
Cardiomiopatías	3	14%
Cardiomiopatía dilatada por miocardiopatía viral	1	33%
Anomalía Ebstein tipo C	1	33%
POP cana AV completo con trombo intracavitario en paciente con síndrome de Down	1	33%

Gráfica 2. Presentación clínica



Gráfica 3. Características de las convulsiones



Gráfica 4. Retraso en el diagnóstico (definido como el tiempo en que tarda el paciente en llegar a ser atendido (hora consignada de consulta en el sistema) en base al inicio de los síntomas)

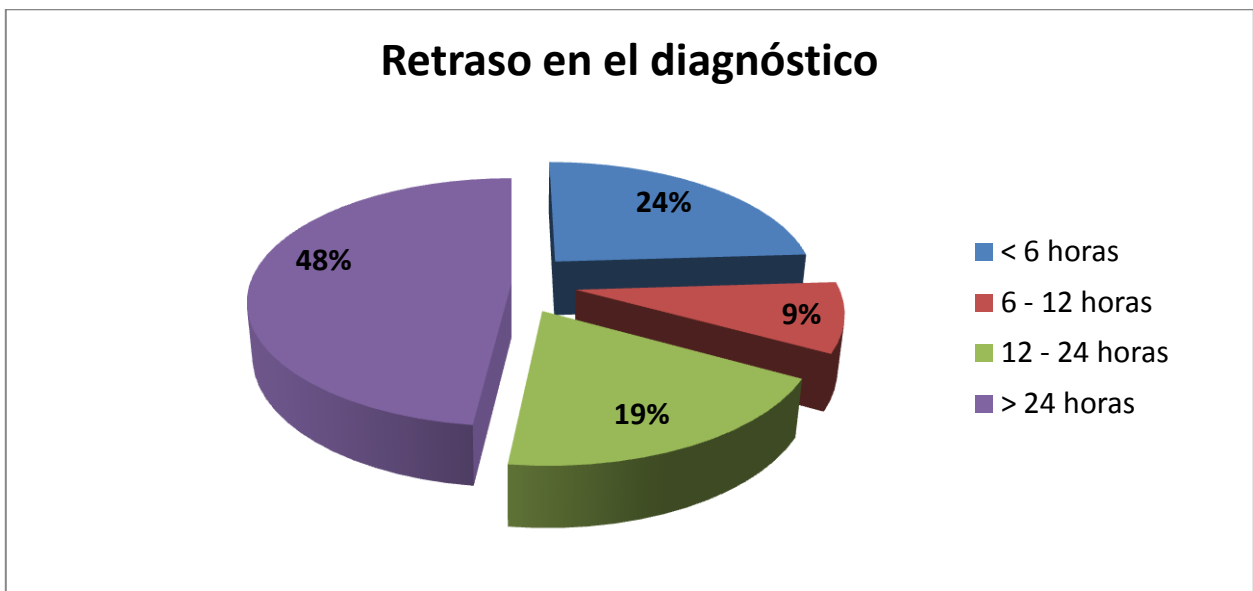
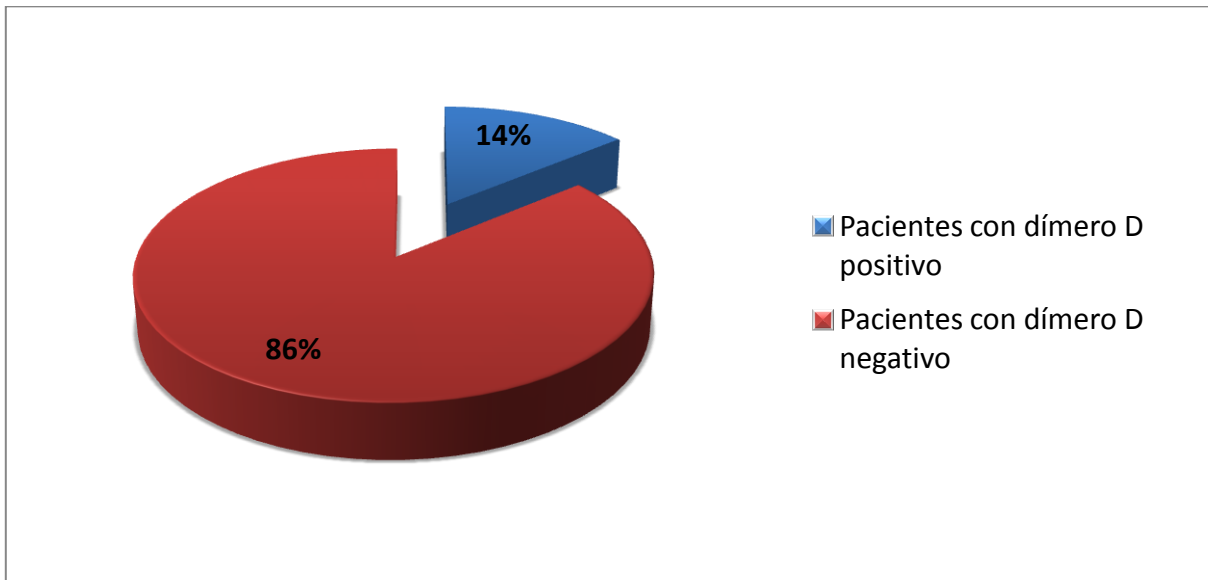


Tabla 4. Lugar de procedencia de acuerdo al tiempo de consulta desde el inicio de los síntomas

Tiempo de consulta	Procedencia Bogotá
Atención < 12 horas	100%
Atención < 24 horas	50%
Atención > 24 horas	30%

Gráfico 5. Porcentaje de patologías con dímero D positivo



Resultados específicos

Sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud-LR, de ese punto de corte del dímero D en el ECV cardioembólico

Para el análisis del rendimiento de las pruebas diagnósticas, se realizó mediante una tabla tetracórica, el resultado positivo o negativo del dímero D, frente a la referencia de pacientes con diagnóstico confirmado de ECV cardioembólico. En la tabla 5 se observa que tan solo 1 paciente con ECV cardioembólico tuvo Dímero D positivo, 16 de los 18 pacientes sin ECV cardioembólico tuvieron un Dímero D negativo.

Tabla 5. Distribución de frecuencias absolutas de la prueba de Dímero D según la confirmación de ECV cardioembólico en pacientes del Hospital de la Misericordia 2007-2013.

Dímero D	ECV cardioembólico		
	Si	No	Total
Positivo	1	2	3
Negativo	2	16	18
Total	3	18	21

Con una confianza del 95% se calcularon las pruebas de rendimiento diagnóstico. El índice de Youden refleja que la prueba diagnóstica es mala (cuánto más cercano a 1, mejor es la prueba diagnóstica que se está evaluando). Tabla 6.

Tabla 6. Pruebas de rendimiento diagnóstico del Dímero D en pacientes con ECV de origen cardioembólico en el Hospital de la Misericordia 2007-2013.

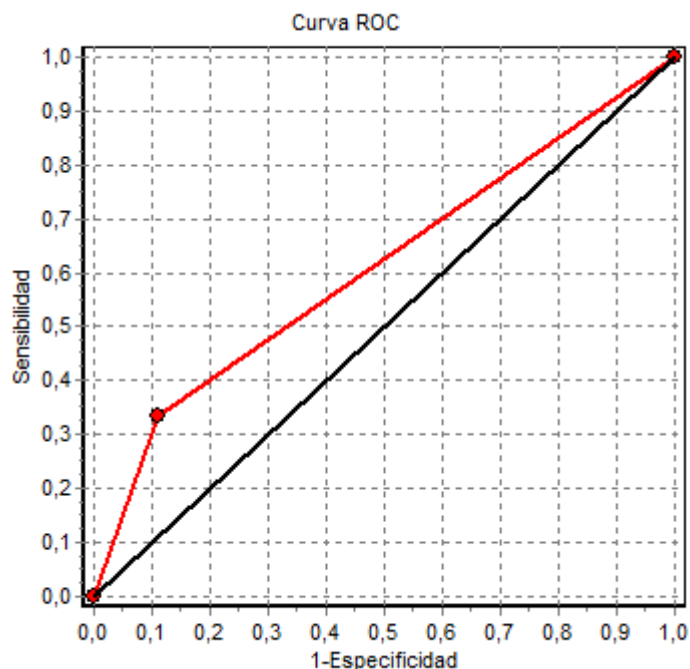
	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	33,33	0,00	100,00
Especificidad (%)	88,89	71,59	100,00
Índice de validez (%)	80,95	61,78	100,00
Valor predictivo + (%)	33,33	0,00	100,00
Valor predictivo - (%)	88,89	71,59	100,00
Prevalencia (%)	14,29	0,00	31,63
Índice de Youden	0,22	-0,33	0,78
Razón de verosimilitud +	3,00	0,38	23,68
Razón de verosimilitud -	0,75	0,33	1,70

Curva ROC (Característica Operativa del Receptor) el valor de dímero D en el ECV cardioembólico.

Para el análisis de los valores positivos de Dímero D, solo se contó con un paciente positivo, por lo tanto un único valor de sensibilidad que se observa en la figura 1. Se considera que este es insuficiente para realizar aproximación respecto al valor de Dímero D en el paciente con ECV de origen cardioembólico.

Figura 1. Curvas ROC simples del valor de Dímero D diagnostico en pacientes con ECV de origen Cardioembolico en el hospital de la Misericordia 2007-2013.

Nivel de confianza: 95,0%



Discusión

El dímero D ha sido uno de los biomarcadores que ha sido sujeto de estudio en la enfermedad cerebrovascular, sin embargo, la información a este respecto deriva principal y mayoritariamente de estudios en adultos, es por esto que se realiza este estudio con el fin de determinar la habilidad diagnóstica del dímero D en el ECV de etiología cardioembólica. En el presente estudio, se evaluaron a 21 pacientes de los cuales el 48% fueron mujeres, dato similar a los resultados del estudio multicéntrico del IPSS, donde las mujeres representaron el 41% de los casos(2). Los menores de 5 años representaron el 42% de los casos, porcentaje un poco menor en comparación a lo encontrado en el IPSS. En lo referido a las etiologías, lo encontrado en el estudio va acorde con la información encontrada en la literatura en donde las arteriopatías son la principal causa, seguidas de las alteraciones cardíacas. Sin embargo, en el presente estudio no se identificó una etiología en el 24% de los pacientes, dato que supera en más de dos veces a lo referido en el IPSS, en donde no se identificó ningún factor en el 11% de los casos(2). Sin embargo, en nuestro caso, en el 40% de los pacientes en los que no se identificó una causa, no se les realizó estudios vasculares cerebrales, adicionalmente, un estudio vascular cerebral normal no descarta la presencia de una arteriopatía, y por tanto es importante tener en cuenta que hay casos en la arteriopatía focal de la niñez en el que el estudio inicial es normal y solo después en controles imagenológicos, se evidenciará el compromiso vascular en los tres meses posteriores al evento isquémico(8). Por tanto, es posible que un porcentaje de pacientes en los que no se les definió la etiología podamos estar dentro de la historia natural de la arteriopatía focal de la niñez.

En cuanto a la presentación clínica la hemiparesia fue el hallazgo más frecuente, que es el hallazgo clínico más encontrado en la literatura, sin embargo, llama la atención que las convulsiones se presentaron en un 48% de los casos, de los cuales en un 30% fueron estatus convulsivos. Comparando con los datos arrojados en el IPSS, en este estudio el 31% de los pacientes presentaron convulsiones (2). En lo referido a los hallazgos no focales, la alteración del estado de conciencia solo estuvo presente en el 14% de los pacientes, cifra considerablemente menor con el IPSS (42%)(2). Uno de los hallazgos llamativos del estudio fue la demora en consultar a la institución desde el inicio de los síntomas, sin tener en cuenta la demora de los pacientes en el triage, ni el tiempo en la realización de la primera imagen diagnóstica necesaria para confirmar el ECV. En nuestro caso, el 48% de los pacientes se atendieron después de 24 horas de iniciados los síntomas, datos que no son tan diferentes en comparación a otros estudios. De acuerdo al estudio de Hartman et al, realizado en Estados Unidos en centros de tercer nivel, en el 61% de los pacientes se les hizo el diagnóstico después de 24 horas de iniciado el cuadro(34). Datos que mejoran en el estudio suizo en donde al 23% se les hizo el diagnóstico después de 24 horas (35). Finalmente en uno de los estudios más grandes, realizado en un hospital pediátrico canadiense, el tiempo promedio de retraso fue aproximadamente 23 horas(36). En lo referido al tratamiento, en el estudio derivado del IPSS realizado por Goldenberg y colaboradores, de los 640 pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento, el 27% recibió manejo anticoagulante y el 28% antiagregante(39), en nuestro caso el 38% recibió manejo anticoagulante y el 28% antiagregación.

En lo referido al dímero D, este se eleva en el ECV isquémico independiente de la causa (47, 49, 59), pero con la medición de niveles cuantitativos de este biomarcador, los niveles son de mayor magnitud en los de etiología cardioembólica. Los estudios en adultos muestran resultados variables, algunos de ellos con una sensibilidad hasta el 100% para el diagnóstico del ECV de etiología cardioembólica, sin embargo, en el estudio más grande llevado cabo por Montaner y colaboradores la sensibilidad no fue mayor del 60% y una especificidad casi del 65% (50). En

pediatría destaca el estudio realizado por Bernard y colaboradores, donde evaluaron a 50 pacientes ECV isquémico de origen arterial, encontrándose una sensibilidad y especificidad del 78 y 79%, respectivamente (51). En el presente estudio, si bien el número de pacientes es muy pequeño e inferior a lo estimado para poder establecer resultados confiables, se infiere que el dímero D tiene una muy pobre sensibilidad y una aceptable especificidad, que en el caso que este fuera el rendimiento operativo de la prueba, dada la baja prevalencia de la etiología cardioembólica, se deberían usar pruebas altamente sensibles, por lo que no se recomendaría como prueba de tamizaje para el diagnóstico de ECV de etiología cardioembólica. Es por esto que si se plantease continuar con el estudio, este debería llevarse a cabo de manera multicéntrica con la colaboración de todos los centros de tercer nivel con un sistema muy estructurado de vigilancia y captura de los casos. Es importante tener en cuenta, que el Hospital de La Misericordia podría entrar en un estudio de este tipo, ya que si bien el número de pacientes no es alto, dada la prevalencia de la enfermedad, el número de pacientes con este diagnóstico es considerablemente importante, ya que cuando se compara con el estudio más grande de ECV en pediatría que involucró 30 hospitales de 10 países con 676 pacientes en un periodo de 4 años, discriminando por región el número de pacientes aportados a la investigación, Chile aportó 30 pacientes, Asia 29 pacientes y Europa 68 pacientes (2).

El presente estudio tiene notables limitaciones. La primera de ellas es el número de pacientes, que no permite establecer resultados confiables. Segundo, presenta un sesgo de verificación, ya que hubo 7 pacientes que no pudieron participar en el estudio por no tener dímero D, que representan un 30% para el total de 21 pacientes incluidos en el estudio. Tercero, la recolección de la prueba se debería realizar idealmente en unos intervalos de tiempo definidos, para no afectar los resultados de la misma y poder generar adecuadamente puntos de comparación, ya que el promedio de la toma de la muestra entre el inicio de los síntomas y la toma de la muestra fue de 124 horas, con un rango de tiempo entre 6-720 horas. Cuarto, se debería usar un sistema de medición de dímero D cuantitativo, lo que mejoraría establecer mediante curva ROC el valor de dímero D que mejor discrimina el ECV de etiología cardioembólica.

Bibliografia

1. Amlie-Lefond C, Sébire G, Fullerton HJ. Recent developments in childhood arterial ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* [Internet]. 2008 May;7(5):425–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420156>
2. Mackay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, Lee KJ, Deveber G a, Ganesan V. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. *Ann. Neurol.* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Oct 11];69(1):130–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21280083>
3. Carvalho KS, Garg BP. Arterial strokes in children. *Neurol. Clin.* [Internet]. 2002 Nov;20(4):1079–100, vii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12616682>
4. Jordan LC. S. Stroke in children and adolescents: etiology, evaluation and treatment. AAN, 2011. Hawai.
5. Carlin TM, Chanmugam A. Stroke in children. *Emerg. Med. Clin. North Am.* [Internet]. 2002 Aug;20(3):671–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12379967>
6. Christerson S, Strömberg B. Childhood stroke in Sweden I: incidence, symptoms, risk factors and short-term outcome. *Acta Paediatr.* [Internet]. 2010 Nov [cited 2013 Oct 27];99(11):1641–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20586998>
7. Dlamini N, Kirkham FJ. Stroke and cerebrovascular disorders. *Curr. Opin. Pediatr.* [Internet]. 2009 Dec [cited 2013 Oct 27];21(6):751–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19881347>
8. Sébire G, Fullerton H, Riou E, deVeber G. Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood. *Curr. Opin. Pediatr.* [Internet]. 2004 Dec;16(6):617–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548922>
9. Bernard TJ, Goldenberg N a. Pediatric arterial ischemic stroke. *Pediatr. Clin. North Am.* [Internet]. 2008 Apr [cited 2013 Oct 27];55(2):323–38, viii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18381089>
10. Hans-Jakob Steiger, Daniel Hänggi, Birgit Assmann and BT. Cerebral Angiopathies as a Cause of Ischemic Stroke in Children. 2010;107(14).
11. Amlie-Lefond C, Bernard TJ, Sébire G, Friedman NR, Heyer GL, Lerner NB, et al. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study. *Circulation* [Internet]. 2009 Mar 17 [cited 2013 Oct 11];119(10):1417–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255344>
12. Braun KPJ, Bulder MMM, Chabrier S, Kirkham FJ, Uiterwaal CSP, Tardieu M, et al. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke. *Brain* [Internet]. 2009 Feb [cited 2013 Oct 11];132(Pt 2):544–57. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2640213&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

13. Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Johnston SC. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Mar [cited 2013 Oct 27];119(3):495–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17332202>
14. Danchaivijitr N, Cox TC, Saunders DE, Ganesan V. Evolution of cerebral arteriopathies in childhood arterial ischemic stroke. *Ann. Neurol.* [Internet]. 2006 Apr [cited 2013 Oct 11];59(4):620–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16450385>
15. Bernard TJ, Manco-Johnson MJ, Lo W, MacKay MT, Ganesan V, DeVeber G, et al. Towards a consensus-based classification of childhood arterial ischemic stroke. *Stroke.* [Internet]. 2012 Feb [cited 2013 Oct 11];43(2):371–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3312781&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. G. Sébire, L. Meyer SC. Varicella as a Risk Factor for Cerebral Infarction in Childhood: A Case-Control Study. *Ann Neurol.* 1999;45(5):679–80.
17. Mackay MT, Prabhu SP, Coleman L. Childhood posterior circulation arterial ischemic stroke. *Stroke.* [Internet]. 2010 Oct [cited 2013 Oct 11];41(10):2201–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20829517>
18. Courtney A. Lyle, Timothy J. Bernard NAG. Childhood Arterial Ischemic Stroke: A Review of Etiologies, Antithrombotic Treatments, Prognostic Factors, and Priorities for Future Research. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(7):786–93.
19. Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2009 Mar 19;360(12):1226–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297575>
20. Stence N V, Fenton LZ, Goldenberg NA, Armstrong- J, Bernard TJ. Craniocervical Arterial Dissection in Children: Diagnosis and Treatment. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13(6):636–48.
21. Calder K, Kokorowski P, Tran T, Henderson S. Emergency department presentation of pediatric stroke. *Pediatr. Emerg. Care* [Internet]. 2003 Oct;19(5):320–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14578831>
22. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Deveber G, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke.* [Internet]. 2008 Sep [cited 2013 Sep 23];39(9):2644–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635845>

23. Beslow LA, Jordan LC. Pediatric Stroke: The Importance of Cerebral Arteriopathy and Vascular Malformations. *Childs Nerv Syst.* 2010;26(10):1263–73.
24. Lopez-Vicente M, Ortega-Gutierrez S, Amlie-Lefond C, Torbey MT. Diagnosis and management of pediatric arterial ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 May [cited 2013 Oct 11];19(3):175–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434043>
25. Iannetti L, Zito R, Bruschi S, Papetti L, Ulgiati F, Nicita F, et al. Recent understanding on diagnosis and management of central nervous system vasculitis in children. *Clin. Dev. Immunol.* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Sep 26];2012:698327. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3447380&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Bernard Timothy J, Manco-Johnson Marilyn J GNA. The roles of anatomic factors, thrombophilia, and antithrombotic therapies in childhood-onset arterial ischemic stroke. *Thromb Res.* 2011;127(1):6–12.
27. Cárdenas JF, Rho JM, Kirton A. Pediatric stroke. *Childs. Nerv. Syst.* [Internet]. 2011 Sep [cited 2013 Oct 11];27(9):1375–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21336993>
28. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Salvagno GL, Targher G, Guidi GC. Inherited and acquired risk factors for arterial ischemic stroke in childhood. *J. Thromb. Thrombolysis* [Internet]. 2009 Feb [cited 2013 Oct 28];27(2):239–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18264805>
29. Bernard TJ, Goldenberg N a. Pediatric arterial ischemic stroke. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Feb [cited 2013 Sep 27];24(1):167–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20113901>
30. Kenet G, Lütkehoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* [Internet]. 2010 Apr 27 [cited 2013 Oct 28];121(16):1838–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385928>
31. Maguire JL, deVeber G, Parkin PC. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Nov [cited 2013 Oct 11];120(5):1053–7. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/120/5/1053>
32. Fox CK, Fullerton HJ. Recent advances in childhood arterial ischemic stroke. *Curr. Atheroscler. Rep.* [Internet]. 2010 Jul [cited 2013 Oct 11];12(4):217–24. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2878594&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

33. Fullerton, Heather J, Elkind Mitchell S.V, Barkovich James A, Glaser Carol, Glidden David, hills Nancy K, Leiva-Salinas Carlos, Wintermark Max deVeber GA. The Vascular Effects of Infection in Pediatric Stroke (VIPS) Study. *J Child Neurol*. 2011;26(9):1101–10.
34. Hartman AL, Lunney KM, Serena JE. Pediatric Stroke : Do Clinical Factors Predict Delays in Presentation? *J Pediatr*. 2009;154(5):727–32.
35. Martin C, von Elm E, El-Koussy M, Boltshauser E, Steinlin M. Delayed diagnosis of acute ischemic stroke in children - a registry-based study in Switzerland. *Swiss Med. Wkly*. [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Oct 11];141(October):w13281. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012483>
36. Rafay MF, Pontigon A-M, Chiang J, Adams M, Jarvis DA, Silver F, et al. Delay to diagnosis in acute pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke*. [Internet]. 2009 Jan [cited 2013 Oct 27];40(1):58–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18802206>
37. Royal College of Physicians. Stroke in childhood Clinical guidelines for diagnosis , management and rehabilitation. 2004;(November). Available from: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke>
38. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg N a, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2012 Feb [cited 2013 Oct 19];141(2 Suppl):e737S–801S. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3278066&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Goldenberg N a, Bernard TJ, Fullerton HJ, Gordon A, deVeber G. Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood-onset arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol*. [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Dec [cited 2013 Oct 11];8(12):1120–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801204>
40. Janjua N, Nasar A, Lynch JK, Qureshi AI. Thrombolysis for ischemic stroke in children: data from the nationwide inpatient sample. *Stroke*. [Internet]. 2007 Jun [cited 2013 Oct 11];38(6):1850–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17431210>
41. Amlie-Lefond C, deVeber G, Chan AK, Benedict S, Bernard T, Carpenter J, et al. Use of alteplase in childhood arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol*. [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Jun [cited 2013 Oct 27];8(6):530–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19423401>
42. Christerson S, Strömberg B. Stroke in Swedish children II: long-term outcome. *Acta Paediatr*. [Internet]. 2010 Nov [cited 2013 Oct 27];99(11):1650–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20645928>

43. García-Berrocoso T, Fernández-Cadenas I, Delgado P, Rosell A, Montaner J. Blood biomarkers in cardioembolic stroke. *Curr. Cardiol. Rev.* [Internet]. 2010 Aug;6(3):194–201. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2994111&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
44. Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Rempel KS, Jauch EC. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study. *Stroke.* [Internet]. 2009 Jan [cited 2013 Oct 11];40(1):77–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948614>
45. Isenegger J, Meier N, Lämmle B, Alberio L, Fischer U, Nedeltchev K, et al. D-dimers predict stroke subtype when assessed early. *Cerebrovasc. Dis.* [Internet]. 2010 Jan [cited 2013 Oct 11];29(1):82–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19907168>
46. Hirano K, Takashima S, Dougu N, Taguchi Y, Nukui T, Konishi H, et al. Study of hemostatic biomarkers in acute ischemic stroke by clinical subtype. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Jul [cited 2013 Oct 11];21(5):404–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516429>
47. Tombul T, Atbas C, Anlar O. Hemostatic markers and platelet aggregation factors as predictive markers for type of stroke and neurological disability following cerebral infarction. *J. Clin. Neurosci.* [Internet]. 2005 May [cited 2013 Oct 11];12(4):429–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925775>
48. Ageno W, Finazzi S, Steidl L, Biotti MG, Mera V, Melzi D'Eril G, et al. Plasma measurement of D-dimer levels for the early diagnosis of ischemic stroke subtypes. *Arch. Intern. Med.* [Internet]. 2002;162(22):2589–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456231>
49. Haapaniemi E, Tatlisumak T. Is D-dimer helpful in evaluating stroke patients? A systematic review. *Acta Neurol. Scand.* [Internet]. 2009 Mar [cited 2013 Oct 1];119(3):141–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18705677>
50. Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, Ribó M, Chacón P, Rosell A, et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke.* [Internet]. 2008 Aug [cited 2013 Sep 17];39(8):2280–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18535284>
51. Bernard TJ, Fenton LZ, Apkon SD, Boada R, Wilkening GN, Wilkinson CC, et al. Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in childhood-onset arterial ischemic stroke. *J. Pediatr.* [Internet]. Mosby, Inc.; 2010 Apr [cited 2013 Oct 11];156(4):651–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022340>
52. Berge E, Friis P, Sandset PM. Hemostatic activation in acute ischemic stroke. *Thromb. Res.* [Internet]. 2001 Jan 15;101(2):13–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16763191>

53. Park Y-W, Koh E-J, Choi H-Y. Correlation between Serum D-Dimer Level and Volume in Acute Ischemic Stroke. *J. Korean Neurosurg. Soc.* [Internet]. 2011 Aug;50(2):89–94. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3206284&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
54. Brouns R, Van Den Bossche J, De Surgeloose D, Sheorajpanday R, De Deyn PP. Clinical and biochemical diagnosis of small-vessel disease in acute ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* [Internet]. Elsevier B.V.; 2009 Oct 15 [cited 2013 Oct 11];285(1-2):185–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619884>
55. Undas A, Slowik A, Wolkow P, Szczudlik A, Tracz W. Fibrin clot properties in acute ischemic stroke: relation to neurological deficit. *Thromb. Res.* [Internet]. 2010 Apr [cited 2013 Oct 11];125(4):357–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942259>
56. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GDO, Stott DJ. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke.* [Internet]. 2004 Jun [cited 2013 Oct 11];35(6):1421–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15073383>
57. Woodward M, Lowe GDO, Campbell DJ, Colman S, Rumley A, Chalmers J, et al. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke. *Stroke.* [Internet]. 2005 Oct [cited 2013 Oct 2];36(10):2143–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16151030>
58. Glickman SW, Phillips S, Anstrom KJ, Laskowitz DT, Cairns CB. Discriminative capacity of biomarkers for acute stroke in the emergency department. *J. Emerg. Med.* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Sep [cited 2013 Oct 11];41(3):333–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20417054>
59. Kim MH, Kang SY, Kim MC, Lee WI. Plasma biomarkers in the diagnosis of acute ischemic stroke. *Ann. Clin. Lab. Sci.* [Internet]. 2010 Jan;40(4):336–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20947807>
60. Goldenberg N a, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2004 Sep 9;351(11):1081–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15356305>
61. Goldenberg N a, Jenkins S, Jack J, Armstrong-Wells J, Fenton LZ, Stence N V, et al. Arteriopathy, D-dimer, and risk of poor neurologic outcome in childhood-onset arterial ischemic stroke. *J. Pediatr.* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 May [cited 2013 Oct 11];162(5):1041–6.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23260102>
62. Matsuo T, Kobayashi H, Kario K, Suzuki S. Fibrin D-dimer in thrombogenic disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(1):101–7.

Anexos

Anexo 1

<u>PERIODO DE ESTUDIO</u>	<u>1 DE SEPTIEMBRE DEL 2007 AL 30 DE SEPTIEMBRE DEL 2013</u>
Código	Enfermedad
I63	Infarto cerebral
I63.0	Infarto cerebral debido a trombosis de arterias precerebrales
I63.1	Infarto cerebral debido a embolias de arterias precerebrales
I63.2	Infarto cerebral debido a oclusiones sin especificar o estenosis de arterias precerebrales
I63.3	Infarto cerebral debido a trombosis de arterias cerebrales
I63.4	Infarto cerebral debido a embolias de arterias cerebrales
I63.5	Infarto cerebral debido a oclusiones sin especificar o estenosis de arterias cerebrales
I63.6	Infarto cerebral debido a trombosis de venas cerebrales, no-piogénico
I63.8	Otros infartos cerebrales
I63.9	Infarto cerebral sin especificar
I64	<u>Apoplejía</u> , no especificada como hemorragia o infarto
I65	Oclusión y estenosis de arterias precerebrales, no resultando un infarto cerebral
I65.0	Oclusión y estenosis de la arteria vertebral
I65.1	Oclusión y estenosis de la arteria basilar
I65.2	Oclusión y estenosis de la arteria carótida
I65.3	Oclusión y estenosis de múltiples arterias precerebrales y bilateral
I65.8	Oclusión y estenosis de otras arterias precerebrales
I65.9	Oclusión y estenosis de arterias precerebrales sin especificar
I66	Oclusión y estenosis de arterias cerebrales, no resultando un infarto cerebral
I66.0	Oclusión y estenosis de la arteria cerebral intermedia
I66.1	Oclusión y estenosis de la arteria cerebral anterior
I66.2	Oclusión y estenosis de la arteria cerebral posterior

I66.3	Oclusión y estenosis de las arterias cerebelares
I66.4	Oclusión y estenosis de la múltiples arterias cerebrales y bilateral
I66.8	Oclusión y estenosis de otras arterias cerebrales
I66.9	Oclusión y estenosis de otras arterias cerebrales sin especificar
I67	Otras enfermedades cerebrovasculares
I67.1	Aneurisma cerebral sin ruptura
I67.2	Aterosclerosis cerebral
I67.4	Encefalopatía hipertensiva
I67.5	Enfermedad de Moyamoya
I67.6	Trombosis no-piogénica del sistema venoso intracraneal
I67.7	Arteritis cerebral, no clasificada en otra parte
I67.8	Otras enfermedades cerebrovasculares especificadas
I67.9	Enfermedad cerebrovascular sin especificar
I69	Secuela de enfermedad cerebrovascular

Anexo 2

Formato de recolección de datos:

1. Datos personales del paciente:

Historia clínica	
Edad (meses)	
Sexo	
Raza	Colombiano: Extranjero:
Lugar de nacimiento	
Procedencia	

2. Antecedentes médicos:

Antecedentes	Sí, no, ND	Patología
Neonatales		
Cardiovasculares		
Hematológicos		
Respiratorios		
Neurológicos		
Oncológicos		
Gastrointestinales		
Renales y urológicos		
Autoinmunes		
Metabólicos		
Endocrinológicos		
Dermatológicos		
Quirúrgicos		
Ortopédicos		

3. Antecedentes familiares:

Antecedentes	Sí, no, ND	Patología
Neonatales		
Cardiovasculares		
Hematológicos		
Respiratorios		
Neurológicos		
Oncológicos		
Gastrointestinales		
Renales y urológicos		
Autoinmunes		
Metabólicos		
Endocrinológicos		
Dermatológicos		
Quirúrgicos		
Ortopédicos		

4. Variables de tiempo:

Tiempo de evolución en horas desde el inicio de los síntomas hasta el registro de la historia clínica que aparece en el sistema	
Tiempo de evolución en horas desde el inicio de los síntomas hasta la hora de recepción de las muestra del dímero D en laboratorio.	

5. Presentación clínica: CONSIGNAR ND DONDE NO HAYA EL DATO, Y NO DONDE EXPLÍCITAMENTE APAREZCA CONSIGNADO LA NO EXISTENCIA DEL SIGNO O SÍNTOMA

Presentación	Si/No/ND
Hemiparesia	
Parálisis facial	
Alteraciones en el lenguaje	
Defectos visuales	
Convulsiones	Focal: Generalizada: Status convulsivo:
Pérdida del conocimiento	
Alteraciones sensitivas	
Cefalea	
Otros	Especificar cuál:

6. Paraclínicos:

Paraclínico:	2: NR 3: RN 4: RA	Escribir resultado si es anormal
TAC		
RMN		
Panangiografía		

Angiotac		
Angioresonancia		
Ecocardiograma		
Electrocardiograma		
Dopplercarotídeo		
Hemograma.		
VSG.		
PCR.		
Perfil lipídico.		
PT		
PTT		
Mutación del gen de la protrombina G20210A		
Resistencia proteína C activada		
Anticoagulante lúpico		
IgG e IgMg lipoproteína		
IgG e IgM anticardiolipinas		
Lipoproteína (a).		
Actividad de la proteína C		

Actividad de la proteína S		
Actividad de la antitrombina III		
Medición de homocisteína en ayuno		
Test de falciformidad o electroforesis de hemoglobina		
Anticuerpos antinucleares		
VIH		

7. Dímero D:

Negativo <200	Positivo			
	200-400 ng/ml	400-800 ng/ml	800-1600 ng/ml	1600-3200 ng/ml

8. Tratamiento:

Tipo	Si/No
Anticoagulación	
Antiagregación	
Trombolisis	
Ninguna	
Otro (cual)	

9. Diagnóstico:

Cardioembólico	
Diagnostico	Si/No (para Si especifique patología)
Cardiopatía congénita	
Endocarditis bacteriana	
Miocarditis	
Arritmia	
Otros	

NO Cardioembólico	
Diagnostico	Si/No (para Si especifique patología)
Arteriopatía	
Hematológico	
Vasculitis	
Otros	

Anexo 3

Glosario de términos:

Variables demográficas:

- Edad: definido en meses desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de ocurrido el ECV.

- Sexo: hombre (1), mujer (2), ND (3).

- Raza:

Colombiano: blanca (1), negra (2), mestiza (3), indígena (4).

Extranjero: blanca (1), negra (2), mestiza (3), indígena (4).

- Lugar de nacimiento:

- | | |
|-------------------|-------------------------------|
| 1. Bogotá. | 18. Guaviare. |
| 2. Amazonas. | 19. Huila |
| 3. Antioquia. | 20. Magdalena. |
| 4. Arauca. | 21. Meta. |
| 5. Atlántico. | 22. Nariño |
| 6. Bolívar. | 23. Norte de Santander. |
| 7. Boyacá. | 24. Putumayo. |
| 8. Caldas. | 25. Quindío. |
| 9. Caquetá. | 26. Risaralda. |
| 10. Casanare. | 27. San Andrés y Providencia. |
| 11. Cauca. | 28. Santander. |
| 12. Cesar. | 29. Sucre. |
| 13. Chocó. | 30. Tolima. |
| 14. Córdoba. | 31. Valle del Cauca. |
| 15. Cundinamarca. | 32. Vaupés. |
| 16. Guainía. | 33. Vichada. |
| 17. Guajira. | |

- Procedencia: igual al anterior ítem.

✚ Antecedentes médicos:

- Neonatales (1: si, 2: no, 3: ND)
- Cardiovasculares (1: si, 2: no, 3: ND).
- Hematológicos (1: si, 2: no, 3: ND)
- Respiratorios (1: si, 2: no, 3 ND).
- Neurológicos (1: si, 2: no, 3: ND).
- Oncológicos (1: si, 2: no, 3: ND).
- Gastrointestinales (1: si, 2: no, 3: ND).
- Renales y urológicos (1: si, 2: no, 3: ND).
- Autoinmunes (1: si, 2: no, 3: ND).
- Metabólicos (1: si, 2: no, 3: ND).
- Endocrinológicos (1: si, 2: no, 3: ND).
- Dermatológicos (1: si, 2: no, 3: ND).
- Quirúrgicos (1: si, 2: no, 3: ND).
- Ortopédicos (1: si, 2: no, 3: ND).

✚ Antecedentes familiares: igual al anterior ítem.

✚ Variables de tiempo:

- Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el registro de la historia clínica que aparece en el sistema: tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la hora registrada en el sistema de la primera consulta médica, en horass.
- Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la hora de recepción de las muestra del dímero D en laboratorio en horas.

✚ Presentación clínica:

CONSIGNAR ND DONDE NO HAYA EL DATO, Y NO, DONDE EXPLÍCOTAMENTE APAREZCA CONSIGNADO LA NO EXISTENCIA DEL SIGNO O SÍNTOMA.

1: SI 2: NO 3: NO DESCRITO

- | | |
|---|------------------------------|
| 1. Hemiparesia. | 6. Pérdida del conocimiento. |
| 2. Parálisis facial. | 7. Alteraciones sensitivas. |
| 3. Alteraciones en el lenguaje. | 8. Cefalea. |
| 4. Defectos visuales. | 9. Otros. |
| 5. Convulsiones: 1. Focal. 2. Generalizada. | |

✚ Paraclínicos:

2: NO REALIZADA. 3: REALIZADA NORMAL. 4: REALIZADA ANORMAL.

- Tomografía computarizada de cráneo.
- Resonancia magnética nuclear de cerebro.
- Panangiografía.
- Angiotac.
- Angioresonancia.
- Ecocardiograma.
- Electrocardiograma.
- Dopplercarotídeo.
- Hemograma.
- VSG.
- PCR.
- Perfil lipídico.
- Tiempo de protrombina.
- Tiempo de tromboplastina.
- Mutación del gen de la protrombina G20210A.
- Mutación del gen del factor V de Leiden.
- Anticoagulante lúpico.
- IgG e IgMg lipoteína beta 2.
- IgG e IgM anticardiolipinas.
- Lipoproteína (a).
- Actividad de la proteína C.
- Actividad de la proteína S.
- Actividad de la antitrombina III.
- Medición de homocisteína en ayuno.
- Test de falciformidad o electroforesis de hemoglobina.
- Anticuerpos antinucleares.
- Elisa para VIH.

✚ Dímero D:

1: NEGATIVO. 2: POSITIVO. AGREGAR 1, 2, 3 ó 4, de acuerdo al resultado.

21: (200-400 ng/ml). 22: 400-800 ng/ml. 23: 800-1600 ng/ml. 24: 1600-3200 ng/ml.

Negativo (<200 ng/ml).

Positivo (200-400 ng/ml, 400-800 ng/ml, 800-1600 ng/ml, 1600-3200 ng/ml).

✚ Tratamiento: **1: anticoagulación. 2: antiagregación. 3: trombolisis. 4: ninguno de los anteriores. 5: otro Cual. 0: no recibió.**

✚ Diagnóstico clínico:

1: SI 2: NO 3: NO ESTUDIADO.

- Cardioembólico.

- Cardiopatía congénita.
- Endocarditis bacteriana.
- Miocarditis.
- Arritmia.
- Otros.

- No cardioembólico:

- Arteriopatía.
- Hematológico.
- Otros.

Se estableció el diagnóstico:

4: NO ESTABLECIDO.

5: ESTABLECIDO