

Guía basada en evidencias para el diagnóstico de infarto isquémico cerebral en los niños debutantes

(Evidence-based guidelines for the diagnosis of ischemic stroke in debuting children)

Justina Sosa Maldonado,* Mario Enrique Rendón Macías,** Julio César Ballesteros del Olmo*

RESUMEN

Objetivo. Construir y validar una guía de diagnóstico basada en evidencias, aplicable a niños que debutan con déficit neurológico súbito secundario a infarto cerebral isquémico.

Desenlace. La guía desarrollada orienta al clínico acerca de la secuencia de estudios que se sugiere efectuar, de acuerdo con las causas generadoras de infarto en niños.

Evidencia. En base a una revisión de la literatura (1998 a 2007) obtenida de la base de datos Medline y Ovid, con preguntas sobre el tema, se clasificó el nivel de evidencia y el grado de recomendación de los incisos de la guía sugerida según la causa.

Consenso. Un grupo seleccionado de clínicos expertos evaluaron la pertinencia de los estudios recomendados en la guía, se les entregaron las publicaciones relevantes y se les solicitó calificar cada paso de la guía de acuerdo a la escala de Likert, pertinencia de los estudios indicados en la guía. El consenso se consideró como tal cuando 80% de los expertos aceptó cada uno de los pasos de la guía y la secuencia de éstos.

Palabras clave: Enfermedad cerebrovascular en pediatría, guía diagnóstica, infarto isquémico en niños, trombosis cerebral.

SUMMARY

Objective. To construct and validate a clinical guide diagnostic based on scientific evidences to address a sudden neurological deficit, secondary to ischemic stroke in a previously healthy child.

Outcome. The developed guide directs the clinician regarding the studies to make sequential manner and according to the prevalence of diseases generating infarction in children.

Evidence. A systematic review of literature from 1998 to 2007 in the databases Medline and Ovid, were review for specific clinical questions regard ischemic stroke. The findings were categorized by evidence level and the grade of recommendation of the guide was determined.

Consensus. In the initial interview the clinical experts evaluate the relevance of the studies review for the recommended in the guide and a they were requested to qualify the scale using the Likert scale, about the relevance of the studies consulted and each of the points of the guide modifying it according they own experience in absence of documented evidences. The consensus was determined when the expert's agreement was 80%.

Key words: Cerebrovascular disease in children, diagnostic guide, myocardial ischemia in children, cerebral thrombosis.

La incidencia de enfermedad vascular cerebral isquémica en los niños ha aumentado: de 2.5 casos/100,000 niños en 1978¹ a 9 casos/100,000 niños en 1992.² Hay reportes que indican entre 50 y 84% de casos en los que la causa se informa como desconocida^{2,3} y la probabilidad de recurrencia del infarto, en un lapso de dos meses a 5 años, es del 22%.⁴

Generalmente se manifiesta por un súbito déficit neurológico del tipo de la hemiparesia, por ser éste el territorio de la arteria cerebral media del área más afectada.⁵

* Maestría en Ciencias UMAE. Hospital General Centro Médico «La Raza» Instituto Mexicano del Seguro Social.

** Unidad de Investigación en Epidemiología. Hospital de Pediatría SXXI Instituto Mexicano del Seguro Social.

En los niños, las causas difieren de los adultos, entre quienes predominan la aterosclerosis, el cardioembolismo y la hipertensión arterial como causa de este padecimiento.⁶ En los niños suelen ser enfermedades cardíacas, alteraciones hidroelectrolíticas, enfermedades con hipercoagulabilidad, vasculitis y displasia vascular (*Cuadro 1*).

Es importante hacer el diagnóstico etiológico para identificar el mecanismo patogénico asociado causalmente con el infarto cerebral para de esta manera orientar el tratamiento del enfermo a la causa del infarto. El propósito de este trabajo fue desarrollar una guía dirigida a los médicos pediatras y neurólogos para:

- 1) Informar y facilitar en ellos la toma de decisiones, ante la eventualidad de tener que enfrentar la atención inicial de niños con este problema neurológico.
- 2) Actuar con mayor eficiencia en el proceso de estudio de los niños afectados por esta patología.
- 3) Contribuir a que las decisiones tomadas por los pediatras y neurólogos tengan mayor consistencia en el abordaje diagnóstico del enfermo.

En esta comunicación se describe el proceso para desarrollar la guía de diagnóstico etiológico y se propone ésta como estrategia a seguir en tales pacientes.

MÉTODO PARA DESARROLLAR LA GUÍA

A partir de las entidades etiológicas potencialmente implicadas en este infarto cerebral, se examinaron los diagnósticos comúnmente registrados en el sistema de hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social, con objeto

de conocer su frecuencia. Con esta información fue que se elaboró la guía pensando en un paciente menor de 16 años, previamente sano, conducido al hospital por haber presentado *hemiparesia súbita, cefalea aguda con pérdida del estado de alerta, datos de hipertensión intracraniana o crisis epiléptica con hemiparesia*, de la que no recupera su condición previa después de un lapso de 72 horas o bien presenta una hemiparesia transitoria sin crisis. Considerando estas posibles circunstancias clínicas y el hecho de que el enfermo tuviese una tomografía negativa antes de haber transcurrido 24 h o positiva para isquemia o trombosis, la guía fue elaborada omitiendo mencionar el manejo del supuesto paciente que se construyó como algoritmo en el que cada acción dependiera de la información disponible en dicho algoritmo. Se consideraron también los datos que pudiesen ser obtenidos de una historia clínica, tanto por interrogatorio como por exploración clínica, y en particular los neurológicos, obtenidos a partir de exámenes básicos de sangre y de la tomografía del cráneo, simple y contrastada.

Cabe mencionar que en el algoritmo se incluyen también recomendaciones breves como: «Si existe antecedente de deshidratación buscar intencionadamente una trombosis venosa o de senos durales», «si tiene rigidez de nuca es obligada la punción lumbar», «Con el antecedente de crisis epiléptica previa al episodio de déficit neurológico y con tomografía normal, hay que considerar la posibilidad de parálisis de Todd, cuya máxima duración será de 72 horas.» Para el desarrollo de la guía se usó la información obtenida de una base de datos electrónica (Medline 1998-2007) con relación a **humanos de 0-16 años** (en idioma inglés); de las referencias encon-

Cuadro 1. Reportes hechos acerca de la clasificación etiológica de la enfermedad vascular cerebral isquémica en niños.

Reportes	Año	Casos	I	II	III	IV	V	V (%)
Gold ¹²	1973	56	5	18	2	27	4	7
Schoenberg ⁵	1978	38	0	18	0	7	13	34
Lanska ⁷	1991	8	0	3	0	1	4	50
Satoh ⁶	1991	44	0	2	0	5	37	84
Nagaraja ¹⁰	1994	18	0	3	0	14	1	6
Keidan ¹³	1994	42	0	13	0	20	9	21
Williams ¹¹	1997	92	0	14	0	45	33	36
Giroud ¹⁴	1997	19	0	3	0	5	11	58

[Referencia]

Nota: En la publicación original sólo Williams y cols. utilizaron esta clasificación.

Criterios:

- I. Afectación de grandes vasos
- II. Secundario a cardiopatías
- III. Afectación de pequeños vasos
- IV. Mínimo dos factores de riesgo para EVC.
- V. Etiología no determinada.

tradas se seleccionaron los artículos más relevantes, tanto por su título y como por la información proporcionada en el resumen.

En la selección de los artículos se consideraron los siguiente criterios: que respondiesen a preguntas específicas; que fuesen revisiones acerca de temas relacionados con las causas de infarto cerebral; que se tratase de guías clínicas elaboradas por autores reconocidos; que fuesen artículos sobre ensayos clínicos, estudios de cohorte, casos y controles, y series de casos de infarto cerebral. Las recomendaciones sugeridas en la guía fueron calificadas de acuerdo a su nivel de evidencia según las recomendaciones de Feder et al.⁷

Una vez desarrollada la guía, un grupo de 21 expertos (neurologos, neurocirujanos, hematólogos, cardiólogos, reumatólogos), involucrados todos en el estudio de pacientes con esta patología, a quienes se les entregaron las publicaciones que sustentaba cada paso de las sugerencias hechas en la guía, calificaron por consenso la pertinencia y secuencia de los estudios recomendados en la guía; con este propósito se les solicitó su opinión acerca de cada paso indicado en el algoritmo, con preguntas cuyas respuestas siguiessen la escala propuesta por Likert para encuestas de opinión, o modificar éstas de acuerdo a su experiencia; de no existir evidencia documentada: se consideró como consenso modificarla de acuerdo a su experiencia personal. En caso de no existir evidencia documentada, cada paso de la guía se aceptó por 80% de los expertos. Por otra parte, de acuerdo con el criterio seguido por otros investigadores,⁸ las preguntas aceptadas por consenso se definieron como tales cuando el 80% de los expertos las calificaron con una puntuación mínima de 3.

RESULTADOS

En el diagrama de flujo del algoritmo (*Figura 1*), figuran «rombos» que identificados con un número en orden progresivo acompañado de una letra (a, b, c) con el que se identifica la ruta seguida por el médico (según el hallazgo de la tomografía) y en él se enuncia un texto con el «punto clave» y la respuesta positiva (R+) o negativa (R-) de los resultados de estudios de gabinete o de laboratorio que haya decidido previamente.

El algoritmo se acompaña de un texto en el que se indica el nivel de evidencia y el grado de recomendación que contiene los siguientes puntos.

Definición de términos y conceptos con respecto a:

1a. Isquemia cerebral transitoria: Déficit cerebral focal o retiniano que cede en no más de 24 horas; por lo común tiene una duración de 14 minutos

para el sistema carotídeo y de 8 minutos para el vertebrobasilar. Puede simular una crisis focal, migraña complicada, hematoma subdural o hemorragia parenquimatosa. El estudio tomográfico del cráneo es normal. El paciente debe ingresar al estudio por la ruta del infarto isquémico cortical o subcortical.⁹ El nivel de evidencia es I^b y Grado de recomendación A.

- 1b. Infarto cerebral isquémico:** Déficit neurológico súbito. Se manifiesta por hemiparesia, afasia, ataxia, hemianopsia y alteración de la conciencia, solos o en combinación. La tomografía computarizada del cráneo es normal en 50% de los casos, en las primeras 24 horas. Un dato temprano es el signo de la arteria cerebral media hiperdensa.¹⁰ El nivel de evidencia es I^b y Grado de recomendación A.
- 1c. Trombosis:** Cuadro clínico caracterizado por alteración de la conciencia, hipertensión intracraneana o crisis epilépticas; en niños lactantes puede ser como consecuencia de un choque hipovolémico. Otras causas son: coagulopatías por deficiencia de inhibidores, un defecto en la fibrinólisis o alteraciones en los eritrocitos y plaquetas^{11,12} (nivel de evidencia III y grado de recomendación C).
- 2b.** Se considera que las causas generadoras de la embolia cardiaca tienen tipos de riesgo diferentes y existen guías para el empleo de la ecocardiografía en la detección de trombos intracardiacos y para el foramen oval permeable.^{13,14} El ecocardiograma transotorácico ECTT en la detección de trombo ventricular izquierdo tiene una sensibilidad del 86 a 95%, se sitúa en el atrio izquierdo y es de 39 al 63% para el foramen oval permeable, pero la sensibilidad es menor de 50%. El ecocardiograma transesofágico ECTE, en presencia de un trombo ventricular izquierdo tiene una sensibilidad semejante al ECTT y en trombos atriales la sensibilidad es del 100%; para el foramen oval permeable la sensibilidad es del 89% y especificidad del 100%¹³ (nivel de evidencia III y grado de recomendación C y D). En el estudio del foramen oval permeable con el ECTE se administra al paciente una solución salina intravenosa para observar el posible cortocircuito y se cuenta la cantidad de microburbujas presentes en atrio izquierdo, calificándolo en tres contracciones: se interpreta como cortocircuito pequeño si cuenta entre 3 a 9 burbujas, se considera moderado con 10 a 30 y grande cuando hay más de 30¹⁵ (nivel de evidencia es de III y grado de recomendación C y D).
- 3b.** El estudio se complementa con lo observado en el ultrasonido carotídeo y de eco-Doppler transcranea-

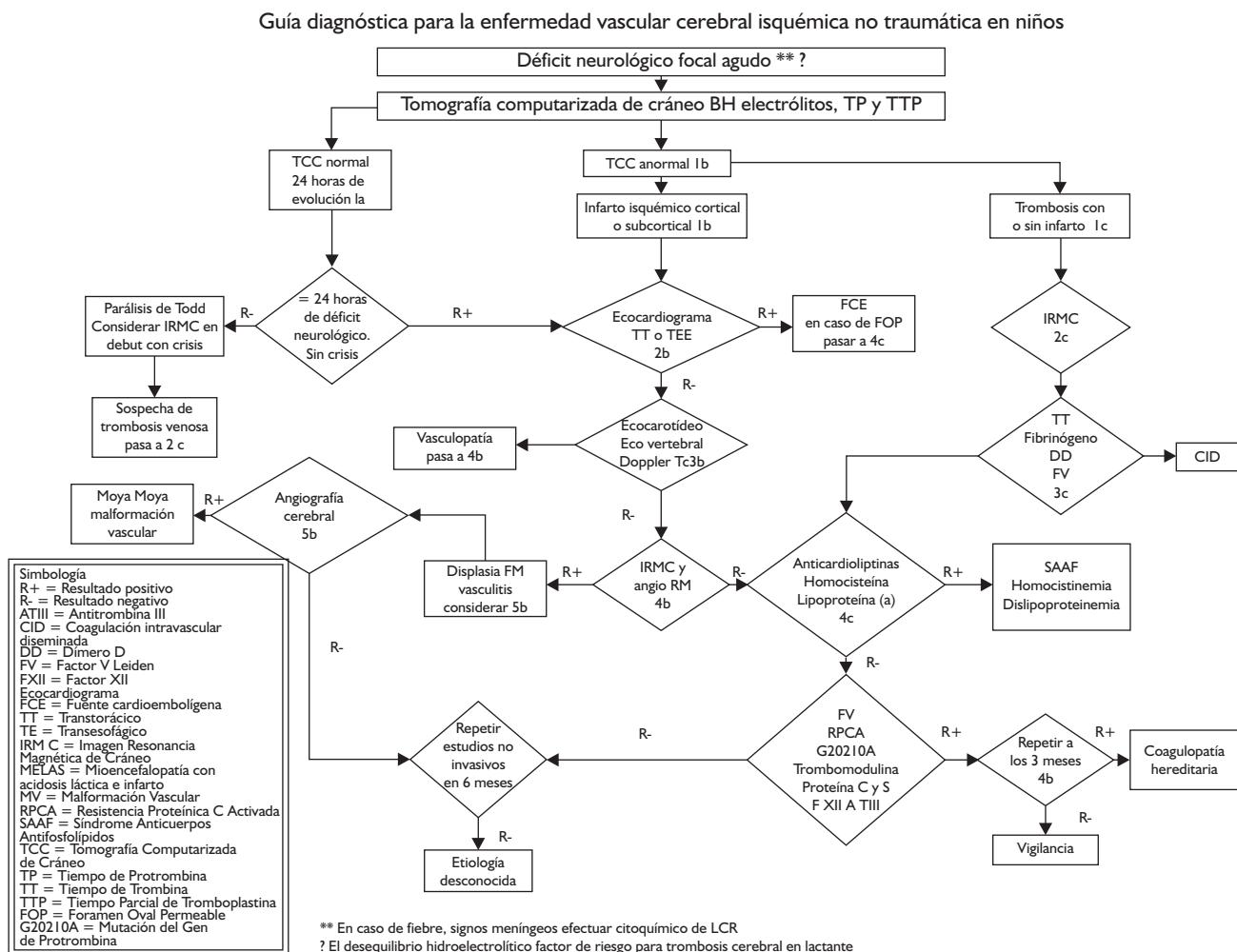


Figura 1. Guía diagnóstica para la enfermedad vascular cerebral isquémica no traumática en niños.

no para la búsqueda de oclusión de la arteria carótida interna secundaria al síndrome de Moya Moya¹⁶ o disección arterial por penetración de sangre en la capa media de la carótida: por desgarramiento de su estructura o necrosis. La porción extracraneana de la carótida interna y de la arteria vertebral a nivel C1-C2, es la más frecuentemente afectada y en 70% de los casos se acompaña en los pacientes con dolor del cuello, en la región temporal o en ambas; otras veces está asociado con el síndrome de Homer con afectación de los cuatro últimos nervios craneanos¹⁷ (nivel de evidencia III y el grado de recomendación de C y D).

4b. En caso de posible vasculitis es posible reconocerla por resonancia magnética nuclear, pero la imagen no es específica, por lo que con este procedimiento de 30 a 40% casos son falsos negativos, posiblemente por el

hecho de que el daño de los vasos afectados está más allá de la capacidad de resolución del estudio. Con este procedimiento, la lesión más frecuente ocurre en múltiples vasos próximos al área de estenosis.

La inflamación del vaso compromete la luz o la pared con desarrollo de un aneurisma (observado sólo en 80% por angiografía). Los cambios histológicos dependen de la duración de la enfermedad, la localización de ésta y del espécimen de biopsia. En la mayoría de los síndromes se afectan arterias de mediano y pequeño calibre, exceptuando la enfermedad de Takayasu y la arteritis de células gigantes que afectan a la aorta con sus ramas primarias y secundarias^{18,19} (nivel de evidencia es III y grado de recomendación C y D).

La malformación vascular cerebral involucra un complejo de arterias y venas unidas por una o más

fístulas que carecen de lecho capilar y tienen una deficiente capa muscular. Las fístulas permiten un flujo acelerado e hipotensión en los vasos alimentadores al área de la malformación y de las estructuras cerebrales contiguas. Por la hipotensión e isquemia de los tejidos adyacentes a la lesión puede manifestarse déficit neurológico focal en I a 40% de los casos²⁰ (nivel de evidencia es III, Grado de recomendación C y D).

2c. Venorresonancia. En pacientes con trombosis de senos venosos la tomografía puede reportarse normal hasta en 20% de los casos. Cuando esto sucede los hallazgos que sugieren trombosis son: edema e hidrocefalia, y el signo del «triángulo denso», cuando se aplica del medio de contraste; en tal caso sugiere que la trombosis se encuentra en el seno sagital superior; el signo del «delta vacío» indica el reforzamiento de las venas colaterales alrededor del trombo situado en el seno sagital superior. El estudio de la imagen por resonancia magnética (RM) y por venografía, también por RM, son técnicas no invasivas de primera línea en la detección de trombosis de senos durales.²¹

3c. Exámenes de laboratorio. Las pruebas de coagulación: Tiempo de trombina (TT), tiempo parcial de tromboplastina prolongada por depleción de factores, tiempo de protrombina moderadamente prolongado y elevación de productos líticos de fibrina dímero D, son las recomendadas para descartar que se trate de una coagulación intravascular diseminada, frecuentemente bajo sospecha ante niños críticamente enfermos con hipotensión, acidosis, choque, fiebre, disfunción sistémica múltiple, sangrado en los sitios de venopunción y presencia de petequias²² (nivel de evidencia III grado de recomendación C y D).

4c. Anticuerpos antifosfolípidos: Los anticuerpos asociados al lupus, sea anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina (ACLs), en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos o en enfermedades infecciosas o parasitarias, o bien por la exposición a medicamentos son indispensables en el estudio de algunos pacientes. Cifras por arriba de 40 unidades GPL indican un riesgo alto de infarto; los portadores de IgM tienen riesgo intermedio y de IgA riesgo mínimo; en ellos se producen ataques isquémicos transitorios, infartos isquémicos, trombosis y trombocitopenias. El émbolo mitral y aórtico puede contribuir a una isquemia multifocal y las lesiones valvulares se encuentran en 30 a 60% de estos pacientes^{23, 24} (nivel de evidencia III y grado de recomendación C y D).

4c. Homocisteína: En casos con homocistinuria las manifestaciones más graves se presentan cuando la

concentración de homocisteína es > 400 mmoles/L; en estos enfermos hay deficiencia de la cistationina 3 sintetasa. Manifiestan aterosclerosis prematura, tromboembolismo, retraso mental, alteraciones psiquiátricas y deformaciones esqueléticas (facies marfanoides). Por otro lado, tienen diversos mecanismos para que en ellos se produzca isquemia: como el incremento de la adhesividad plaquetaria, la activación de la cascada de complemento, la conversión del colesterol LDL en forma proaterogénica, el daño endotelial y el incremento de la expresión del factor tisular^{24, 25} (nivel de evidencia III y grado de recomendación C y D).

4c. Lipoproteína A: La lipoproteína de alta densidad (HDL) refuerza la inactivación del llamado Factor V activado (FVa): que llevan a cabo la proteína C, la proteína C activada y la proteína S; produce ruptura de la cadena pesada del FVa en Arg 306²⁶ (nivel de evidencia Ib grado de recomendación A). El incremento de la lipoproteína va asociado con trombosis clínica o con la elevación de los marcadores homeostáticos de hipercoagulabilidad. En los pacientes con hiperlipidemia o con lipemia alimentaria, aumenta la actividad de los factores asociados a la vitamina K²⁶ en tal forma que con más de 30 mg/dL de lipoproteína (principalmente de isoformas pequeñas) los niños tienen mayor riesgo de tromboembolismo, por la semejanza estructural con el plasminógeno²⁷ (nivel de evidencia III grado recomendación C).

4c. Elevación de ácido láctico. El incremento de este metabolito y/o la presencia de fibras rojas rasgadas, del espécimen de tejido obtenido por biopsia de músculo, aunado a los datos clínicos de episodios semejantes a infarto cerebral de predominio parietal y occipital, vómitos, cefalea, crisis epilépticas, sordera y deterioro mental progresivo, son datos compatibles con una encefalomielopatía mitocondrial con acidosis láctica (MELAS). Hay también evidencias de disfunción mitocondrial en la pared muscular de las arterias con aumento en la actividad de la succinato deshidrogenasa por proliferación de mitocondrias mutadas²⁸ (nivel de evidencia III grado de recomendación C y D).

5c. Deficiencia del factor V: También conocido como factor de Leyden (FL) o resistencia a la proteína C activada, es otro factor de riesgo de trombosis venosa e infarto isquémico²⁵ (nivel Ib Grado de recomendación IA). Cuando se hereda en forma autosómica dominante, por una mutación puntual en el nucleótido 1691 en el gen que codifica al FV, la Arg 506 se sustituye por Gln²³ (nivel III Grado de recomendación C). La mutación del gen G A20210 de la

protrombina se asocia a concentraciones altas de protrombina y consecuentemente la tendencia a la trombosis venosa²⁹ (nivel de evidencia III grado de recomendación C y D).

5c. Deficiencia de proteínas C y S: Cuando hay deficiencia de éstas, algunas personas están predispuestas a padecer trombosis venosa en la niñez e infartos isquémicos cuando son adultos jóvenes. Hay dos tipos de deficiencia: En la *Congénita de proteína C* se encuentra: 1) Reducción de la actividad y del antígeno de proteína C y 2) Una concentración normal de proteína C pero con actividad reducida.

Los cofactores del Factor V y del Factor VIII tienen sus sistemas de regulación ligados de tal manera que FV y FVIII puedan ser activados; éstos, a su vez, son inactivados por un sistema de superficie conocido como sistema de proteínas C y S, los que a su vez se activan por el complejo trombina-trombomodulina²⁸ (nivel de evidencia III y grado de recomendación C y D).

DISCUSIÓN

La guía ofrece un limitado nivel de evidencia (I y II) por lo que las recomendaciones deben considerarse sólo como una guía que precisa adaptarse a las condiciones del medio donde se aplique y del juicio clínico del médico tratante. El limitado nivel científico de las evidencias que apoyan cada uno de los pasos a seguir expuestos en la guía hace necesario continuar el consenso al emitir juicios acerca del diagnóstico o pronóstico, pues únicamente en lo concerniente al tratamiento el nivel de evidencia científica fue donde encontramos con mayor frecuencia los niveles científicos I y II. De tal manera que en niños aún no existen guías clínicas con la validez suficiente para permitir a los médicos hacer el diagnóstico etiológico del problema y de manera oportuna limitar en los enfermos las secuelas y reducir la recurrencia de eventos. Aunque no es una enfermedad con alta incidencia, estos pacientes suelen ser abordados por los médicos de manera desordenada e incompleta, por lo que los enfermos enfrentan un mayor riesgo de recurrencia⁴ y aun en centros de alta especialización prevalecen divergencias en cuanto a estrategias de diagnóstico en estos niños, razón por la cual los autores de este reporte nos dimos a la tarea de hacer una propuesta siguiendo la metodología usada para las guías de estudio diagnóstico en niños con enfermedad vascular cerebral isquémica no traumática.

Los primeros obstáculos en la elaboración de esta guía fueron tratar de delimitar entre una región corporal y otra el posible involucramiento de la causa que pudiera sustentar el diagnóstico del infarto cerebral, considerando siem-

pre las causas que predisponen la afectación vascular que difieren en los niños.^{5-7,12,30,31} Se tuvo siempre presente que pretender una guía universal implicaría una gran complejidad; por eso la primera parte del estudio fue para tener una idea clara del potencial uso de las guías.

El panel de expertos hizo una demarcación clara de las causas que con mayor frecuencia provocan el infarto cerebral en los niños atendidos en distintos hospitales de la ciudad de México, en particular los del Instituto Mexicano del Seguro Social que atiende a una población predominantemente de clase media y media baja y con frecuencia debido a enfermedades infecciosas y padecimientos crónico-degenerativos, que se presume favorecen la posibilidad de la EVCINT.^{6,12,30-32} Estas guías cubren la posibilidad de que se trate de alguna de las causalmente implicadas en los niños mexicanos y es factible de usar en centros hospitalarios latinoamericanos que atiendan poblaciones semejantes. Por otra parte, la colaboración interdisciplinaria del grupo de expertos permitió desarrollar una guía flexible, no sesgada hacia padecimientos neurológicos, hematológicos o de alguna otra disciplina, sino todas y cada una de las posibilidades potencialmente causales.

Finalmente, es necesario reconocer que en Inglaterra, en 2004, un grupo colaborativo (Intercollegiate Working Party for Paediatric Stroke) publicó una guía (no validada) que incluye tanto el diagnóstico como el tratamiento y algunas medidas de rehabilitación, enfocándolas principalmente a enfermedades generadoras de infarto isquémico en Inglaterra.³³ El contenido de la presente guía ha sido validado por expertos, lo que nos permite confiar no sólo en su claridad y flexibilidad, sino por el empleo de ella en casos con infarto cerebral o trombosis, como diagnóstico etiológico; también por el manejo razonado de los niños enfermos para reducir el riesgo de recurrencia en los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Al CONACYT, por financiar la beca de Maestría en Ciencias de la Salud del autor principal. Y a los 21 médicos expertos que de manera desinteresada colaboraron en la evaluación por consenso de las guías desarrolladas: Dr. Jaime Ruiz Chávez (Neurólogo Pediátrico), Dr. Rubén García Ramírez (Neurólogo Pediátrico), Dr. Jorge Rueda Velázquez (Neurólogo pediatra), Dr. Armando Ayala Muñoz (Neurólogo pediatra), Dra. María Concepción Peralta Luna (Neuróloga pediatra), Dr. José de La Cruz Morales (Neurocirujano Pediátrico), Dr. Héctor Rodríguez Jiménez (Neurocirujano Pediátrico), Dra. Luisa Beirana Palencia (Cardióloga Pediátrica), Dra. Laura Arias Monroy (Cardióloga Pediátrica), Dra. María Teresa Dueñas (Hematóloga Pediátrica), Dr. Guillermo Quintana Roldán (Neurocirujano Pediátrico), Dr. Luis Carlos Vélez Domínguez (Neurólogo Pediátrico), Dra. Guadalupe Ladrón de Guevara Sosa (Reumatóloga Pediátrica), Dr. Carlos Cantú Brito (Neurólogo), Dr. Darío Rayo Mares (Neurólogo Pediátrico), Dr. Gerardo Sánchez Vaca (Neurólogo Pediátrico).

Referencias

1. Schoenberg BS, Mellinger J, Devera G, Schoenberg MS. Cerebrovascular disease in infants and children: A study of incidence, clinical features, and survival. *Neurology* 1978; 28: 763-8.
2. Satoh S, Shirane R, Yoshimoto T. Clinical survey of ischemic cerebrovascular disease in children in a district of Japan. *Stroke* 1991; 22: 586-9.
3. Lanska MJ, Lanska DJ, Hortwitz SJ, Aram DM. Presentation clinical course and outcome of children stroke. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 333-41.
4. Chabrier S, Husson B, Lasjunias P, Landrieu P, Tardieu M. Stroke in childhood: outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients. *J Child Neurol* 2000; 15: 290-5.
5. Mendoza LP, Conway EE. Cerebrovascular events in pediatric patients. *Ped Ann* 1998; 27: 665-74.
6. Nagaraja D, Verma A, Taly AB, Kumar VM, Jayakumar PN. Cerebrovascular disease in children. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 401-6.
7. Feder G, Eccles M, Grol R, Griffiths CH, Grimshaw J. Using clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 720-4.
8. Westmoreland D, Wesorick B, Hanson D, Wyngarden K. Consensual validation of clinical practice model practice guidelines. *J Nurs Care Qual* 2000; 14: 16-27.
9. Feinburg WM, Albers GW, Barnett HJM, Biller J, Caplan LR, Carter LP et al. Guidelines for the management of transient ischemic attacks from the Ad Hoc Committee on guidelines for the management of transient ischemic attacks of the stroke council of the American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 2950-65.
10. Council American Heart Association. Guidelines for the management of acute ischemic stroke A statement for health care Professionals for a special writing group of the stroke council. *Circulation* 1994; 90: 1588-61.
11. Hademenos GJ, Alberts MJ, Awad I, Mayberg M, Shepard T, Jagrooda A et al. Advances in the genetics of cerebrovascular disease and stroke. *Neurology* 2001; 56: 997-1008.
12. de Veber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley D et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 417-23.
13. Kapral M, Silver F. Preventive health care, 1999 update 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian task Force on Preventive Health Care. ctf@ctfphc.org
14. Hillis GS, Bloomfield P. Basic transthoracic echocardiography. *BMJ* 2005; 330: 1432-6.
15. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent Foramen Ovale, atrial septal aneurysm or both. *N Engl Med* 2001; 345(24): 1740-6.
16. Calamante F, Ganesan V, Kirkham FJ, Jan W, Chong WK, Gadian DG et al. AMR perfusion imaging in Moya Moya syndrome: Potential implications for clinical evaluation of occlusive cerebrovascular disease. *AHA* 2001; 32: 2810-16.
17. Schievink W. Currents concepts: spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001; 344: 898-906.
18. Ledfor DK. Immunologic aspects of vasculitis and cardiovascular disease. *JAMA* 1997; 278: 1962-71.
19. Joseph F, Scolding N. Cerebral vasculitis: a practical approach. *Pract Neurol* 2002; 2: 80-93.
20. Mohor JP. The arteriovenous malformation study group. Arteriovenous malformations of the brain in adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 1812-18.
21. Quiñones HJ, Binder DK, Hemphill JC, Manley GT. Diagnosis of post-traumatic transverse sinus thrombosis with magnetic resonance imaging/magnetic resonance venography: Report of two cases. *J Trauma* 2004; 56: 201-4.
22. Manco-Johnson M. Disseminated intravascular coagulation and the other hypercoagulable syndromes. *J Ped Hematol Oncol* 1994; 16: 11-23.
23. Levine S, Brey R. Neurological aspects of antiphospholipids antibody syndrome. *Lupus* 1996; 5: 347-53.
24. Moster ML. Coagulopathies and arterial stroke. *J Neurol Opth* 2003; 23: 63-71.
25. Osagian S, Stampfer M, Spieglerman D, Rimm E, Cutler J, Feldman H. Distribution of factors associated with serum homocysteine levels in children: Child and adolescent trial for cardiovascular health. *JAMA* 1999; 281: 1189-96.
26. Griffin J, Kojima K, Banka C, Curtiss L, Fernández J. High density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and activated protein C. *J Clin Inv* 1999; 103: 219-27.
27. Nowak G, Ulrike, Junker R, Hartmeier M, Koch H, Munchow N et al. Increased lipoprotein (a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation* 1999; 100: 743-8.
28. Zeviani TM, Piantadosi VC. Mitochondrial disorders. *Medicine* 1999; 1: 59-72.
29. Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, Dándrea G, Capucci G, Lannaccone L et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G (right arrow) A 20210 gene variant. *Ann Inter Med* 1998; 129: 89-93.
30. Rivkin MJ, Volpe JJ. Strokes in children. *Ped Rev* 1996; 17: 265-78.
31. Provenzale JM, Barboriak DP. Brain infarction in young adults: Etiology and imaging findings. *AJR* 1997; 169: 1161-8.
32. Williams LS, Garg BP, Cohen M, Fleck JD, Biller J. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology* 1997; 49: 1541-5.
33. Baumer JH. Childhood arterial stroke (guideline review). *Arch Dis Child Educ Pract* 2004; 89(2): 50-3.

Correspondencia:

Dra. Justina Sosa Maldonado
Dpto. de Neurología Pediátrica. Hospital (UMAE)
Dr. Gaudencio González Garza CMN «La Raza» IMSS.
Calzada Vallejo y Jacarandas S/N Colonia «La Raza»,
Azcapotzalco, México, D.F.
Correo electrónico: tinasosa@yahoo.com