

## Trombofilia y accidente cerebrovascular recurrente en la población pediátrica

Carmen Freiría Alberte, Hematología, Hospital General, Castellón.

PALABRAS CLAVE: trombofilia, accidente cerebrovascular, trombosis arterial, pediatría

KEYWORDS: *thrombophilia, stroke, arterial thrombosis, childhood*

Especialidades: Hematología y hemoterapia, Pediatría, Neurología, Cardiovascular

Enlace a la revista original: <http://www.bloodjournal.org/content/133/19/2027>

### ABSTRACT

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos (ACV) infantiles ocasionan una elevada morbimortalidad en este colectivo; no obstante, la implicación de factores protrombóticos clásicos en su recurrencia no está clara. En este estudio retrospectivo multicéntrico se analizaron datos de registros de Canadá, Alemania y Reino Unido, objetivando un porcentaje de recurrencia del 17.9% tras un primer episodio. El riesgo fue más alto en aquellos pacientes con arteriopatía conocida, con una *hazard ratio* (HR) de 2,5; y trombofilias como el déficit de antitrombina (HR 3,9), niveles elevados de lipoproteína (a) (HR 2,39) o trombofilia combinada (HR 1,9). La identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de ACV recurrente es necesaria para optimizar el tratamiento en estos casos.

Arterial ischemic stroke (AIS) in childhood are a cause of high morbidity and mortality in these patients. Nevertheless, the implication of classical prothrombotic risk factors in their recurrence is uncertain. Data from international databases held in Canada, Germany and the UK were pooled in this study. The recurrence rate was 17,9%, and the risk was higher in those patients with vasculopathy [hazard ratio (HR) 2,5], isolated antithrombin deficiency (HR 3,9), elevated lipoprotein (a) (HR 2,3) and the presence of a more than one prothrombotic risk factor (HR 1,9). Identifying patients at increased risk of a second stroke is important in order to design an optimal treatment and preemptive measures.

### ARTÍCULO

La incidencia anual de ACV isquémico infantil es baja (1.2-8/100.000 niños según los datos publicados), pero son frecuentes las recurrencias (6-20% a cinco años), con excepción de la población neonatal (menor de 1 mes de edad).

La asociación entre recurrencia de la isquemia cerebral infantil y factores de riesgo trombóticos fue revisada en este estudio de cohortes multicéntrico donde se recogieron datos de registros de Canadá, Alemania y Reino Unido. Se analizaron 894 pacientes mayores de un mes de edad entre 1990 y 2016 con una mediana de seguimiento de 35 meses (1-256). Aquellos con anemia

falciforme, déficit de antitrombina en homocigosis y enfermedad de moyamoya fueron excluidos.

Un total de 160 niños experimentaron un segundo ictus (17,9%), con una incidencia anual del 0.05% en una mediana de tiempo de 3,1 meses (0.1-136), siendo mortal en el 9.4% de los pacientes. En el 62,5% de los casos el territorio vascular afecto fue la arteria cerebral anterior. Entre las recurrencias, el 28,9% de los pacientes presentaba arteriopatía subyacente, en el 21,1% de los casos se detectó una cardiopatía congénita y el 10,2% de las mismas se consideró de origen criptogenético.

En 296 pacientes (33,1%) se detectó un factor protrombótico aislado y en 88 (9,4%) una trombofilia combinada. Se demostró la relación entre un segundo evento isquémico y trombofilia para el déficit de antitrombina (tasa de recurrencia del 10%), valores elevados de lipoproteína (a) (con una incidencia anual del 0,13%), hiperfibrinogenemia e hiperhomocisteinemia basal. La tasa de recurrencia en trombofilia combinada fue del 13%. Al contrario que en eventos tromboembólicos venosos, el factor V Leiden, las mutaciones en el gen de la protrombina, y el déficit de proteína C y S no han sido implicados como factores de riesgo independientes para sufrir un ACV en este estudio.

Los regímenes de terapia anticoagulante y antiagregante, especialmente en lo referente a la profilaxis secundaria, fueron variables en los diferentes centros analizados, por lo que no se ha obtenido ninguna conclusión acerca del tratamiento más adecuado en estos pacientes.

## COMENTARIO

Los ACV isquémicos en la población pediátrica son infrecuentes, pero suponen una causa importante de morbimortalidad en este colectivo, (con un 15-20% de mortalidad y 2/3 de los pacientes con daño neurológico permanente)<sup>1</sup>. Mientras que en neonatos la recurrencia es excepcional y la patogenia se relaciona con factores maternos y anomalías en la circulación placentaria, se estima que un 12% de los niños mayores de un mes sufrirán un segundo episodio isquémico especialmente durante el primer año<sup>2</sup>.

En cuanto a los factores de riesgo asociados, destaca la presencia de alteraciones vasculares (enfermedad de moyamoya, conectivopatías, o asociada a procesos infecciosos virales) en casi el 50% de pacientes. Un 25% de los niños afectados presenta cardiopatía congénita, siendo estos dos grupos los que concentran mayor tasa de recurrencia<sup>3</sup>. La anemia de células falciformes juega un papel destacado en la incidencia de fenómenos trombóticos en la infancia, con una patogenia y un manejo bien diferenciado respecto al resto de casos<sup>4</sup>.

La existencia de trombofilia y su relación con ACV de repetición es controvertida y está escasamente estudiada en la población pediátrica. Dos metaanálisis publicados estimaron la presencia de uno o varios factores protrombóticos en un 40% de los pacientes. Entre ellos destacan: factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina, niveles elevados de lipoproteína (a) y la presencia de un síndrome antifosfolípido. El polimorfismo C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) se ha relacionado de manera independiente con

fenómenos isquémicos cerebrales en niños en algunos estudios. La asociación entre trombofilia y ACV perinatal no está clara<sup>5</sup>.

El tratamiento del ACV pediátrico es también objeto de debate en ausencia de ensayos clínicos randomizados y específicos para este colectivo; la mayoría de recomendaciones proceden de guías clínicas basadas en opiniones de expertos. Parece uniforme la recomendación de tratamiento antitrombótico durante la fase aguda (no tanto en neonatos), pero no hay consenso respecto al uso de heparina, antiagregación o ambos. La mayoría de las guías recomiendan iniciar tratamiento con heparina hasta excluir fenómenos cardioembólicos o conectivopatía subyacentes, cambiando después por antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS) 1-5 mg/kg/día<sup>6</sup>. A diferencia de los adultos, la trombolisis no está indicada fuera de ensayo clínico<sup>7</sup>.

La prevención secundaria en pacientes de alto riesgo y la duración de la misma tampoco está establecida en las guías publicadas y difiere en gran medida según el centro.<sup>8</sup>

En resumen, dada la elevada morbimortalidad de los eventos cerebrales isquémicos en la población pediátrica, es preciso identificar correctamente aquellos pacientes con mayor riesgo para medidas preventivas eficaces. Asimismo, son necesarios ensayos clínicos randomizados que aporten mayor grado de evidencia para optimizar la terapia en función de la patogenia y factores de riesgo individuales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ryan J. Felling et al. Pediatric arterial ischemic stroke: Epidemiology, risk factors, and management. *Blood cells, molecules and diseases* 2016 doi: 10.1016/j.bcmd.2017.03.003
2. Gabrielle A. DeVeber et al. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatric Neurology* 2017 doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016
3. Adam Kirton et al, Symptomatic Neonatal Arterial Ischemic Stroke: The International Pediatric Stroke Study. *Pediatrics* 2011; 128 (6): 1402-1410.
4. Kristin P. Williams et al. Arteriopathy Influences Pediatric Ischemic Stroke Presentation, but Sick Cell Disease Influences Stroke Management. *Stroke* DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022800.
5. B. Simma, I. Höliner, J. Luetschg. Therapy in pediatric stroke. *Eur J Pediatr* (2013) 172:867–875
6. P. Monagle 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* 141(2 Suppl) (2012) e737S-e801S.
7. Ferriero et al. Management of stroke in neonates and children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e51–e96
8. Mattia Rizzi, Manuela Albisetti, Treatment of arterial thrombosis in children: Methods and mechanisms. *Thrombosis Research* (2018), doi:10.1016/j.thromres.2018.07.013