

**Facultad de Medicina de Valladolid**



**TESIS DE DOCTORADO EN MEDICINA**

**POR**

**JUAN ARNÁEZ SOLÍS**

Directores de Tesis    **Dr. ALFREDO GARCÍA-ALIX**  
**Dr. HERMENEGILDO GONZÁLEZ**



**FACTORES ETIOPATOGÉNICOS**  
**en el infarto cerebral arterial en el neonato**

### **Dedicatoria**

A la persona que me contagió la pasión por la neurología neonatal.

Filósofo, humanista, médico,... y sobre todo, artista y genio.

Genio de la medicina, de la neonatología, de la neurología.

Gracias, sin duda, a mi mentor, maestro, referencia, ejemplo.



## **Agradecimientos**

A mi padre por su ejemplo de esfuerzo y constancia

A mi madre por su incansable entrega y disposición

A mi mujer por hacerme mejor persona y facilitarme espacios y apoyos

A mis hijos por ser la razón última de mi motivación

A mis compañeros de trabajo por respetar mis inquietudes investigadoras

A la Fundación Burgos por la Investigación de la Salud por creer en la investigación

A la Comisión de Investigación que apoyó este Proyecto de Investigación en Salud (FIS)

A los recién nacidos y a sus familias que se han prestado a colaborar desinteresadamente

Y sin duda, a la persona que ha hecho que esta tesis haya sido posible: mi hermana Sonia.

## Abreviaturas

ACA: arteria cerebral anterior  
ACVA: accidente cerebrovascular arterial  
ACO: anticonceptivos orales  
ACM: arteria cerebral media  
ACP: arteria cerebral posterior  
aEEG: electroencefalograma integrado por amplitud  
AT: antitrombina (III)  
APL: anticuerpos antifosfolípido  
ACL: anticuerpos anticardiolipina  
AL: anticuerpos antilípico  
ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea  
EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica  
FIV: fecundación in vitro  
FP: factor protrombótico  
FR: factor de riesgo  
FT: factor trombofílico  
HCy: homocisteína  
IAM: infarto agudo de miocardio  
IC: intervalo de confianza  
ICAN: ictus cerebral arterial neonatal  
IHP: ictus hemorrágico perinatal  
IIAP: ictus isquémico arterial perinatal  
IIVP: ictus isquémico venoso perinatal  
IIP: ictus isquémico perinatal  
IPP: ictus posiblemente perinatal  
FVL: mutación factor V Leiden  
MTHFR: mutación C667T del gen de la metilen-tetrahidrofolatoreductasa  
Lp(a): lipoproteína (a)  
PC: proteína C  
PS: proteína S  
OR: Odds ratio  
PT20210A: mutación 20210A del gen de la protrombina  
RCTG: registro cardiotocográfico  
RM: resonancia magnética  
RN: recién nacido

SD: síndrome

SNC: sistema nervioso central

RNV: recién nacido vivo

TSVC: trombosis senovenosa cerebral

**1. INTRODUCCIÓN**

11-59

**1.1 Infarto Cerebral Perinatal**

---

**1.1.1 Definición****1.1.2. Clasificación**

1.1.2.1. En base al momento del evento

1.1.2.2. En base a la naturaleza del evento

1.1.2.3. En base a la presencia o ausencia de sintomatología aguda.

1.1.2.4. Particularidades en la clasificación del ictus en el neonato

**1.1.3. Magnitud del problema****1.2 Infarto cerebral arterial neonatal (ICAN)**

---

**1.2.1. Patogenia y distribución topográfica del ICAN****1.2.2. Localización y extensión del ICAN****1.2.3. Repercusión del infarto perinatal**

1.2.3.1 Morbimortalidad

1.2.3.2 Recurrencia

1.2.3.3 Repercusión económica y social

**1.3 Factores de riesgo en el ICAN**

---

**1.4 Factores de riesgo no trombofílicos en el ICAN**

---

**1.4.1. Antecedentes familiares****1.4.2. Factores maternos****1.4.3. Factores alrededor del parto (periparto)****1.4.4. Factores después del parto (neonatales)****1.5 La trombofilia en el infarto cerebral arterial neonatal**

---

**1.5.1. Nociones generales**

1.5.1.1. El equilibrio entre las proteínas anti y procoagulantes

1.5.1.2. Patología en el sistema hemostático

1.5.1.3. Desarrollo de la hemostasia

## **1.5.2. Trombofilia**

### 1.5.2.1. Definición

### 1.5.2.2. Clasificación

#### **1.5.2.2.1. Trombofilia primaria**

1.5.2.2.1.1. Resistencia a la proteína C activada asociada a la mutación del factor V Leiden

1.5.2.2.1.2. Mutación G20210A del gen de la protrombina

1.5.2.2.1.3. Deficiencia de antitrombina III

1.5.2.2.1.4. Deficiencia de proteína C

1.5.2.2.1.5. Deficiencia de proteína S

1.5.2.2.1.6. Hiperhomocistinemia

1.5.2.2.1.7. Elevación de la lipoproteína (a)

#### **1.5.2.2.2. Trombofilias adquiridas**

## **1.5.3. Trombofilia e infarto cerebral arterial neonatal**

1.5.3.1. Hipercoagulabilidad fisiológica durante el embarazo e ICAN

1.5.3.2. Trombofilia materna primaria en el ICAN

1.5.3.3. Trombofilia paterna y de otros familiares en el ICAN

1.5.3.4. Evidencia de la relación entre trombofilia en el neonato y el ICAN

## **1.5.4. Coste-efectividad de los estudios de trombofilia en el binomio neonato-padres**

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

60-61

### **2.1 Hipotesis**

### **2.2 Objetivos**

---

**3.1. Diseño del estudio**

---

**3.2. Periodo y ámbito del estudio**

---

**3.3. Población de estudio**

---

**3.4. Datos del estudio**

---

**3.4.1. Características generales****3.4.2. Factores de riesgo**

3.4.2.1. Factores alrededor del parto (periparto)

3.4.2.2. Factores postnatales

3.4.2.3. Factores en la madre

3.4.2.4. Antecedentes familiares

3.4.2.5. Factores trombofílicos

**3.4.3. Investigaciones realizadas a la población de estudio****3.4.4. Análisis estadístico****3.4.5. Consentimientos****3.4.6. Financiación****4.1. Características generales de los casos y controles****4.2. Factores periparto****4.3. Factores postnatales****4.4. Combinación de los factores periparto y postnatales****4.5. Antecedentes familiares****4.6. Factores maternos****4.7. Factores trombofílicos en el neonato, en la madre y en el padre**

---

**4.7.1. Mutación FVL, PTG20210A, MTHFR****4.7.2. Déficit de AT, PS, PC, aumento de HCy, aumento de LPa, presencia de anticuerpos APL**

- 4.7.2.1. En el neonato
- 4.7.2.2. En la madre
- 4.7.2.3. En el padre
- 4.7.2.4. En el binomio neonato-padres

**4.7.3. Relación del número de factores trombofílicos alterados en el binomio neonato con el ICAN – padres.**

**4.8. Combinación de los factores protrombóticos (trombofilia, parto, neonatales, antecedentes familiares y maternos) en el binomio neonato-padres**

## **5. DISCUSIÓN**

105-123

**5.1. Características generales de los casos y controles**

**5.2. Factores de riesgo no trombofílicos**

- 5.2.1. Antecedentes familiares
- 5.2.2. Factores maternos
- 5.2.3. Factores periparto
- 5.2.4. Factores postneonatales

**5.3. Factores trombofílicos**

- 5.3.1. Mutación FVL, PTG20210A, MTHFR
- 5.3.2. Déficit AT, PC, PS, aumento de HCy, aumento de LPa, presencia de anticuerpos APL
- 5.3.3. Relevancia de los resultados de trombofilia de la madre y el padre en el ICAN
- 5.3.4. Combinación de factores trombofílicos

**5.4. Relevancia y aplicabilidad de los resultados**

## **6. CONCLUSIONES**

124-125

## **7. REFERENCIAS**

**126-141**

## **8. APÉNDICES**

**142-153**

**8.1. Hoja de recogida de datos**

**8.2. Consentimiento informado controles**

**8.3. Consentimiento informado casos**

---



## **1.** Introducción

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Infarto Cerebral Perinatal

#### 1.1.1 Definición

El término **ictus**, del latín *ictus-us*, significa golpe o ataque (stroke) y describe el carácter brusco y súbito de un proceso cerebrovascular. Aunque el ictus perinatal puede acontecer tanto durante la vida fetal como en el periodo neonatal, se han utilizado diversos términos para hacer referencia a esta condición patológica: *infarto perinatal*<sup>1,2</sup>, *infarto arterial perinatal*<sup>3,4</sup>, *infarto arterial isquémico*<sup>5</sup> *infarto isquémico perinatal y neonatal*<sup>6</sup>, *infarto isquémico arterial*<sup>7</sup>, *infarto presumiblemente pre o perinatal*<sup>8</sup>.

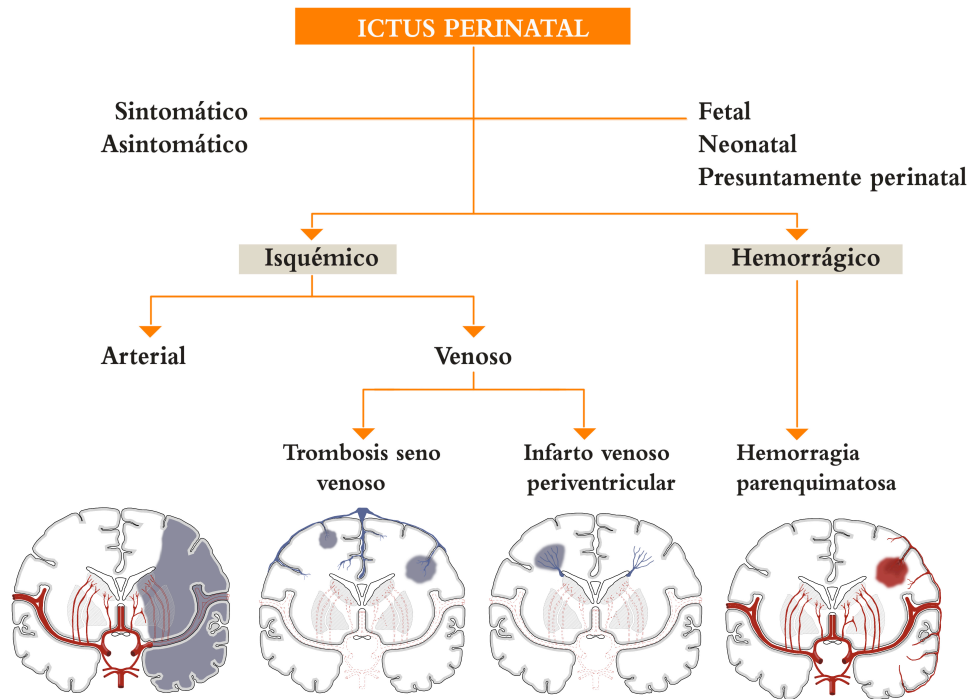
En agosto de 2006, un panel de expertos, apoyado por el *Nacional Institute of Child Health and Human Development* y el *Nacional Institute of Neurological Disorders and Stroke* consensuaron una definición sobre el infarto en el periodo neonatal<sup>8</sup>. Este panel definió infarto isquémico perinatal como un *grupo de condiciones heterogéneas en las que hay una interrupción focal del flujo sanguíneo cerebral por trombosis arterial o venosa o por un embolo arterial entre la semana 20 de la vida fetal y el día 28 postnatal*, con confirmación en estudios de neuroimagen o neuropatológicos. Esta definición excluye a la isquemia no tromboembólica, como la reducción de la perfusión cerebral en la hipovolemia, la arritmia o la asfíxia.

#### 1.1.2. Clasificación

El ictus cerebral perinatal puede ser clasificado de acuerdo a (**Figura 1**)<sup>8-10</sup>:

- 1.1.2.1 El momento del diagnóstico y presumiblemente el momento en que ocurrió en base a la neuroimagen.
- 1.1.2.2 La naturaleza del evento en base a las características clínicas-anatómicas.
- 1.1.2.3 En base a la presencia o ausencia de clínica en la fase aguda: sintomático o asintomático.

Fig. 1 | Clasificación del ictus perinatal



1.1.2.1. Clasificación en base al momento probable del evento

Debido a que el momento cuando acontece el ictus cerebral es casi siempre desconocido, el ictus isquémico perinatal se ha clasificado en tres subcategorías de acuerdo a su momento de diagnóstico y posible momento del insulto: ictus isquémico fetal, ictus isquémico neonatal e ictus presuntamente perinatal (Tabla 1).

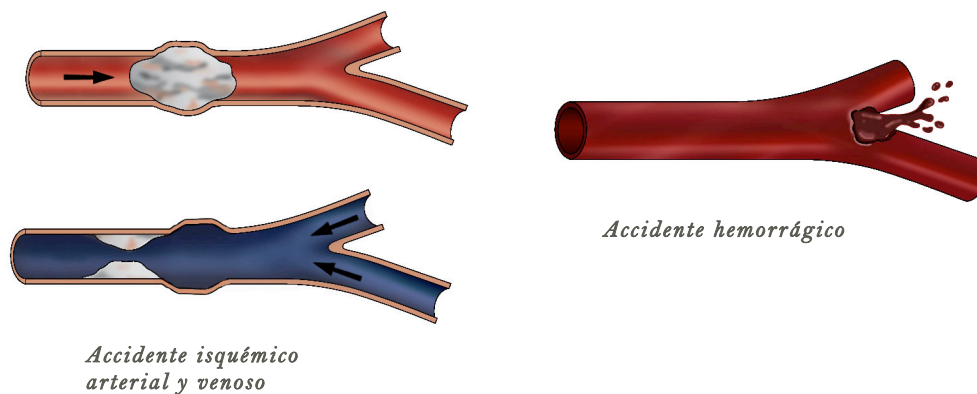
Tabla 1 | Definiciones de los distintos tipos de ictus atendiendo al momento en el que ocurre <sup>8</sup>

<b>Ictus fetal</b>	Acontecimiento isquémico o hemorrágico focal que ocurre entre la semana 20 de la gestación y el inicio del parto. Es diagnosticado antes del nacimiento mediante neuroimagen o por estudio neuropatológico en los mortinatos.
<b>Ictus neonatal</b>	Acontecimiento isquémico, trombótico o hemorrágico focal que ocurre entre el parto y el día 28 de vida (incluye niños prematuros). Algunos autores <sup>9</sup> diferencian dos periodos: 0-3 días y los 4-28 días porque los factores que intervienen podrían ser diferentes: embolismo placentario, sepsis precoz, trauma obstétrico y EHI difusa frente a cardiopatía, ECMO, trombosis venosa con embolismo e infección postnatal.
<b>Ictus posiblemente perinatal</b>	Presunto acontecimiento isquémico, trombótico o hemorrágico focal que es diagnosticado después del día 28 de vida y que se piensa que ocurrió en el periodo perinatal.

### 1.1.2.2. Clasificación en base a la naturaleza del evento

Podemos diferenciar dos grandes grupos en base a la naturaleza del evento. El ictus puede ocurrir como consecuencia de un evento isquémico por oclusión de un vaso o bien por un sangrado secundario a la rotura del mismo (**Figura 2**)

Figura 2 | **Accidente cerebrovascular isquémico vs hemorrágico**



### ICTUS ISQUÉMICO PERINATAL (IIP)

Es aquél en el que **el daño focal del cerebro resulta de un evento isquémico** en dicha zona. El IIP se puede establecer a través de dos métodos:

la oclusión documentada parcial o completa de un vaso en relación a una lesión focal cerebral

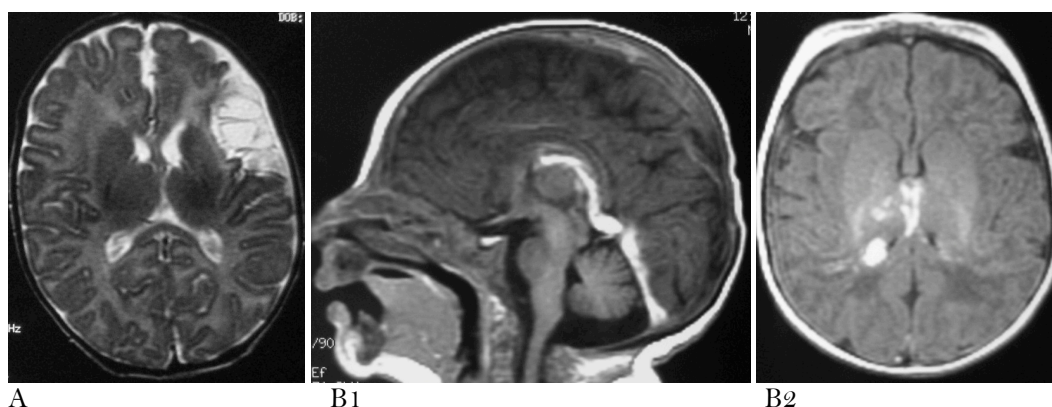
como una lesión en el estudio de imagen cerebral, que es solamente compatible con una oclusión de un vaso cerebral específico <sup>9</sup>. La interrupción del flujo sanguíneo cerebral puede ser por trombosis o embolismo en una arteria (ictus isquémico arterial perinatal -IIAP), o del sistema venoso (IIVP), o de un seno cerebral (TSVC) <sup>8, 11, 12</sup>. (**Figura 3**).

Aunque es factible establecer el diagnóstico mediante estudio neuropatológico postmortem, esto es excepcional y la evaluación diagnóstica que constituye el “gold standard” es el estudio de neuroimagen.

Ambos tipos de ictus isquémico (IIAP y IIVP) muestran un considerable

solapamiento en cuanto a factores de riesgo, etiología y presentación clínica <sup>12, 13</sup>. No obstante ambas lesiones son relativamente fáciles de diferenciar en el estudio de neuroimagen (**Figura 3**). El IAP se ubica en el territorio irrigado por una de las principales arterias del cerebro y su transformación hemorrágica, aunque posible, es inusual, mientras que el IIVP no se ubica en un territorio arterial definido, tiene habitualmente una transformación hemorrágica y se identifica una alteración del flujo venoso en al menos uno de los senos venosos mayores <sup>14-16</sup>.

**Figura 3** | **Imágenes de un infarto arterial (A) en el territorio de la arteria cerebral media izquierda y de un infarto venoso con trombosis de la vena cerebral interna, vena de galeno y seno recto (B1) y hemorragia intraventricular y talámica derechas asociadas (B2)**



### ICTUS HEMORRÁGICO PERINATAL (IHP)

En el niño y en el adulto este término incluye todos aquellos ictus que se deben a la rotura de un vaso sanguíneo encefálico dando lugar a una hemorragia intraparenquimatosa, intraventricular o subaracnoidea (**Figura 1**). Sin embargo, no resulta fácil aclarar desde la literatura qué condiciones se incluyen en este término. En general, en el infarto perinatal bajo este término no se incluye ni la hemorragia intraventricular ni la gran mayoría de hemorragias subaracnoideas. La primera por ser considerada una patología específica relacionada con la inmadurez de la matriz germinal o el plexo coroideo <sup>16</sup> y la segunda, por ser una condición frecuente sin relevancia y que no resulta de un aneurisma congénito. En neonatología, el término IHP hace referencia preferentemente a:

el infarto hemorrágico periventricular del prematuro, anteriormente denominado hemorragia intraventricular grado IV,

la hemorragia intraparenquimatosa asociada a discrasias sanguíneas o a malformación vascular,

ictus hemorrágicos idiopáticos, que realmente constituyen el grupo más amplio (75%)<sup>16</sup>.

Otros autores sin embargo, sí incluyen en la clasificación del IHP a la hemorragia subaracnoidea<sup>9</sup>. Como en el IIP, el IHP pudiera también clasificarse de acuerdo al momento en: fetal, neonatal o presuntamente perinatal<sup>9</sup>.

#### **1.1.2.3. Clasificación en base a la presencia o ausencia de sintomatología aguda**

Además de clasificar al ictus por su naturaleza isquémica o hemorrágica, por su momento temporal del diagnóstico (fetal, neonatal, presuntamente perinatal), también se ha subclasificado en base a la presencia o ausencia de síntomas en la fase aguda – alrededor del diagnóstico, como ictus perinatal sintomático o asintomático<sup>14</sup>. Atendiendo a la presencia de sintomatología clínica, vemos que la presencia de la misma difiere según el tipo de ictus: el IIAP, la TSVC y el IHP presentan sintomatología clínica en el 70, 20 y 10% de los casos respectivamente<sup>9, 16</sup>.

#### **1.1.2.4. Particularidades y dificultades en la clasificación del ictus en el neonato**

### **TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA DE UN ICTUS ISQUÉMICO**

Además de la disparidad en las entidades que configuran el IHP, en esta categoría no se incluye la lesión hemorrágica parenquimatosa secundaria a trombosis de un seno venoso, ni la transformación hemorrágica de un infarto isquémico arterial<sup>17</sup>. Ambos son infartos isquémicos. Sin embargo, distinguir la conversión hemorrágica de una lesión isquémica de una hemorragia primaria es prácticamente imposible. Ni siquiera en estudios neuropatológicos, es fácil distinguir si la lesión primaria inicial es hemorrágica o isquémica, especialmente si el infarto ocurrió tiempo antes del fallecimiento<sup>8</sup>. Esto es más difícil todavía si la extensión y localización de la hemorragia y edema son compatibles con un territorio vascular o de drenaje venoso<sup>9</sup>.

Mención aparte merecen las lesiones focales cerebrales isquémicas o hemorrágicas del prematuro y otras lesiones controvertidas en su clasificación.

## INFARTO HEMORRÁGICO PERIVENTRICULAR

Éste es causado por la *compresión de las venas medulares por una hemorragia de la matriz germinal* <sup>18, 19</sup>, y aunque hasta recientemente se clasificaba como una hemorragia intraventricular grado IV, es un verdadero infarto venoso (infarto isquémico perinatal venoso periventricular). Éste es una complicación tan específica y característica del prematuro que habitualmente no se incluye en las revisiones de IIP. Sin embargo, este proceso puede ocurrir intraútero y puede detectarse en la infancia tras apreciarse hemiplejía, clasificándose entonces como un *ictus posiblemente perinatal (IPP)* <sup>9, 20</sup>.

### 1.1.3. Magnitud del problema

La incidencia y prevalencia del ictus neonatal no son bien conocidas y depende de la definición utilizada, del tipo de estudio, etc. No obstante, todos los autores coinciden en que esta patología está seguramente infraestimada debido a que su presentación clínica no es específica y a la disparidad de los estudios de neuroimagen cerebral en todos los hospitales <sup>12</sup>. Además, muchos estudios han confiado en la clasificación ICD-9 para la identificación retrospectiva de los casos. Sin embargo, este sistema de codificación ha mostrado sus limitaciones con falsos positivos y negativos <sup>21, 22</sup>. Para acercarse a datos más realistas, se han utilizado otras estrategias de búsqueda como la revisión de imágenes <sup>23</sup>. Para poder comparar las tasas referidas en los diferentes estudios, es preciso que estos señalen con claridad tanto las definiciones como los criterios de inclusión y exclusión. Esto resulta especialmente complicado para el infarto perinatal hemorrágico dado que no hay criterios claros que diferencien la transformación hemorrágica de un infarto isquémico, de una hemorragia primaria (*ver apartado 1.1.2*). Igualmente, la inclusión o exclusión del infarto presumiblemente perinatal en los estudios es dispar y también afecta a las tasas referidas.

El ictus isquémico perinatal es el tipo más frecuente y ocurre principalmente en el recién nacido a término ( $37^{+0}$ – $40^{+6}$  semanas) o en el pretérmino tardío o “casi término” ( $34^{+1}$ – $36^{+6}$ ). La incidencia señalada es relativamente alta, habiéndose estimado un caso por cada 2.300 a 5.882 recién nacidos vivos, lo que supone entre 17 y 43 casos por 100.000 RN vivos. Estos datos muestran que la incidencia del infarto perinatal global es similar a la del adulto joven (<55 años) con 20–35 pacientes por 100.000 por año <sup>24</sup>. En cualquier caso, la tasa del infarto perinatal parece ser entre 10–17 veces más alta que la

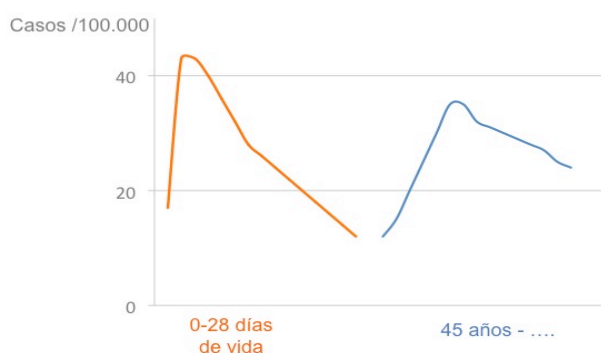
referida en cualquier otra etapa de la edad pediátrica <sup>8, 9, 16, 23, 25</sup>, dónde la incidencia está entorno al 2-3 por 100.000 niños. La distribución por lo tanto de la frecuencia del ictus por edad muestra dos grandes picos de incidencia, en periodo perinatal y en los mayores de 45 años <sup>11</sup> (**Figura 4**).

### PROBLEMAS AL ESTIMAR LA INCIDENCIA

Como se ha señalado, la magnitud del ictus perinatal está seguramente infraestimada. Baste decir que la incidencia de *ictus fetal* es desconocida ya que estos pacientes pueden fallecer intraútero o ser mortinatos y otros corresponder a pacientes que se diagnostican en la infancia de *ictus posiblemente perinatal*.

Dentro del infarto isquémico perinatal, el infarto que resulta de oclusión de un vaso arterial es más frecuente que el que resulta de la oclusión venosa como la TSVC. Aunque la frecuencia de este último no es bien conocida, parece que en neonatos es mayor que en cualquier otra edad pediátrica <sup>26</sup>. Se ha referido una tasa entre 1 y 2,69 casos por 100.000 RN en los primeros años del siglo XXI <sup>13, 27</sup>, y hasta 12/100.000 en datos más recientes <sup>13</sup>.

**Figura 4** | **Distribución de la incidencia del ictus cerebral a lo largo de la vida**



Algunos autores señalan que la incidencia de IIP en pretérminos ( $\leq 34$  s) es más alta que en términos (7/1000 RN) <sup>8</sup>. La razón puede ser la mayor detección por la elevada utilización de ultrasonografía cerebral en todos los pretérminos, aún asintomáticos, mientras que en los término la realización de la ecografía depende de la presencia de disfunción neurológica (ej. convulsiones). Además, los pretérmino están



más expuestos a procedimientos invasivos durante su estancia en las unidades neonatales. Se ha señalado en los ictus de los prematuros una predilección por las arterias lenticuloestriadas de la arteria cerebral media, en vez de las ramas corticales de esta arteria en el término.

Así mismo, el hecho de que un paciente se diagnostique en el periodo neonatal o varios meses después, puede depender del tamaño y localización del infarto y de la presencia o ausencia de sintomatología clínica aguda. Es posible, que aquellos que involucran sólo a los ganglios basales sean más difíciles de diagnosticar en el periodo neonatal, al tener estos niños menos probabilidad de tener convulsiones neonatales. En una serie, el 40% de los IPP se restringieron a las arterias perforantes pequeñas de la ACM <sup>5</sup>. Otro estudio de casos diagnosticados tardíamente, señaló que sólo el 40% tenían afectación cortical <sup>28</sup>.

Los resultados que se presentan en este trabajo tratan exclusivamente del

### **INFARTO CEREBRAL ISQUÉMICO ARTERIAL NEONATAL**

Se excluye por lo tanto la etiología venosa y la hemorrágica, el ictus fetal y el posterior a los 28 días de vida

## **1.2 Infarto cerebral arterial neonatal (ICAN)**

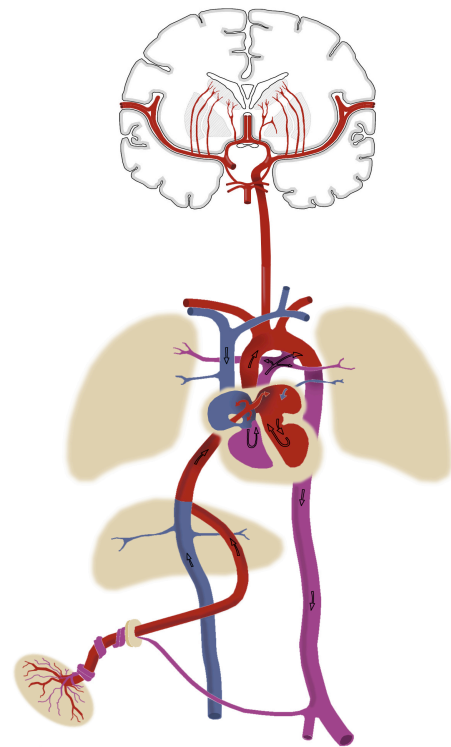
### **1.2.1. Patogenia**

Es aquél en el que **el daño focal del cerebro resulta de un evento isquémico por interrupción del flujo sanguíneo cerebral arterial a un territorio vascular**. El ICAN en el paciente neonatal tiene particularidades diferentes a las del niño y el adulto.

Este infarto constituye el 80% de los ictus perinatales y aunque rara vez se puede probar, se considera que el ICAN resulta de émbolos procedentes de vasos extracraneales: cervicales, corazón, vena umbilical o placenta. Se piensa que el lado fetal de esta última es el origen más frecuente de los émbolos, los cuales alcanzan la circulación arterial gracias a las características de la circulación fetal y neonatal precoz. Ésta permite a los tromboémbolos obviar el filtro pulmonar y hepático (**Figura 5**) y alcanzar la circulación arterial a través del foramen oval o el ductus arterioso <sup>11</sup>.

La trombosis de los vasos placentarios ocurre fisiológicamente al finalizar el embarazo y los émbolos pueden soltarse a la circulación del recién nacido cuando la placenta se separa al nacimiento. Además, la patología en la placenta puede ser directamente generadora de émbolos a la circulación fetal o causar un estado inflamatorio y protrombótico que promueva la formación de trombos en la placenta y el feto<sup>29</sup>. Otra posibilidad, aunque se ha referido en contadas ocasiones<sup>30, 31</sup>, es el origen del tromboémbolo en los vasos cervicales o en otros vasos extracraneales por lesión de los mismos por fuerzas mecánicas aplicadas durante el expulsivo.

Figura 5 | **Circulación fetal-neonatal**



Las causas del ICAN se pueden agrupar en tres mecanismos fisiopatológicos:

- 1) Cambios en la pared: alteraciones de las arterias cerebrales (ej. por factores exógenos o fuerzas mecánicas o en el contexto de traumatismo vascular).
- 2) Cambios en el flujo sanguíneo: émbolo de origen cardíaco, del arco aórtico o en otros vasos extracraneales.
- 3) Cambios en la composición: estado protrombótico, alteración reológica (policitemia).

En la **Tabla 2** se muestra un resumen de los mecanismos etiopatogénicos en el ICAN.

Tabla 2 | Resumen de los mecanismos etiopatogénicos para el ICAN <sup>10</sup>

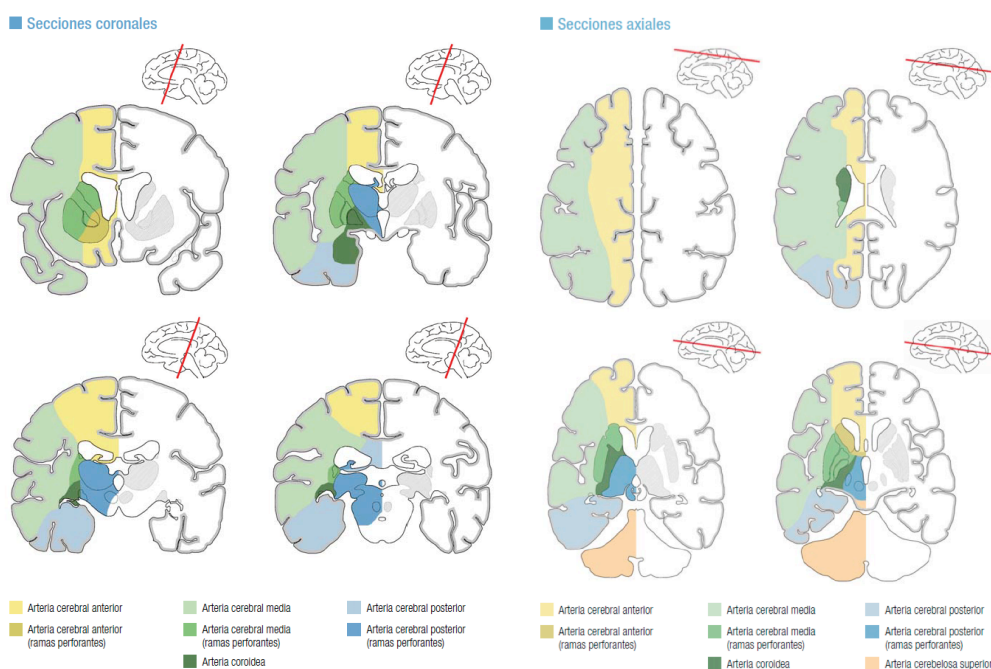
Causa	Mecanismo	Factor de riesgo
<b>Infección</b>	Infarto arteria principal	Daño endotelial y/o inflamación de las meninges <sup>32</sup>
	Infarto cortical difuso o (sub) focal	Arteritis y/o flebitis de las meninges <sup>33</sup>
<b>Traumatismo</b>	Tracción / elongación	Tracción de la arteria basilar o vertebral. Disección de la íntima de la arteria carótida interna o ACM en parto de nalgas o instrumental <sup>30, 34, 35</sup>
	Contusión	Fractura subyacente o dehiscencia de los huesos del cráneo <sup>35</sup>
	Herniación uncal	Hematoma lobar, epidural o subdural debido al trauma, con compresión de una o las dos ACP por el uncus <sup>36</sup> ; posiblemente compresión de la vena basal
	Hematoma extracerebral próximo	Espasmo y/o compresión de las arterias cerca de una hemorragia subdural o subaracnoidea después de un parto dificultoso <sup>35</sup>
	Isquemia crónica medular	Infarto alto de la médula espinal intraútero con hiperextensión en la presentación de nalgas <sup>37</sup>
	ECMO	Embolismo procedente de hipoperfusión o canulación de la arteria carótida <sup>38</sup>
<b>Embolismo</b>	Fuente documentada	1) Cavidades izquierdas: exanguinotrasfusión, procedimiento de Rashkind, cirugía cardíaca, tumor, arritmia <sup>39-41</sup> 2) Embolismo paradójico, distante de la aorta y de las cavidades cardíacas: de la vena umbilical, ductus venoso, vena sistémica o cavidad cardíaca derecha con foramen oval permeable (el principal <sup>42</sup> , vena umbilical <sup>43</sup> , vena portal <sup>44</sup> , catéter venoso central con trombo en la punta <sup>45</sup> , gemelares monocoriales <sup>46</sup> , síndrome de robo de la subclavia con infarto ipsilateral <sup>47</sup> , hemorragia suprarrenal, inyección inadvertida de material distinto al aire, trombosis de la vena umbilical que puede seguir de alteración de placenta o de cordón <sup>48</sup> ) 3) Trombosis de la arteria vertebral, carótida interna o carótida común <sup>28</sup> , alteración del arco aórtico 4) Embolismo aéreo, documentado en el cerebro <sup>49</sup> 5) Catéter en la arteria temporal <sup>50</sup> 6) Durante ECMO <sup>51</sup>
	Con embolismo de extremidad o visceral (corazón, intestino)	Simultáneo con ICAN, sin fuente de infarto documentada; la isquemia del miembro puede ser debido a espasmo o embolismo <sup>47, 52</sup>
<b>Malformación arterial</b>	Ausencia u oclusión de una arteria fetal temprana o tardía	Sd PHACE, hipoplasia carótida que puede ser debida a drogas, toxinas o agentes infecciosos <sup>53</sup> , displasia fibromuscular, hiperplasia de la elastina en la carótida <sup>54</sup> , Sd Ehlers-Danlos I – Sd Stickler – delección 22q11 <sup>55</sup>
<b>Arteriopatía</b>	Fetopatía con arteritis	Rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis
	Condición genética con cambios arteriales	Error innato del metabolismo (hiperhomocinemia, hiperoxaluria primaria, galactoacidosis, deficiencia del factor del molibdeno, enfermedad mitocondrial) Alteración del cariotipo (ej, lisencefalia Miller-Dieker, trisomía 21) Síndromes: calcinosis infantil arterial <sup>56</sup> , Aicardi-Goutières, incontinencia pigmenti <sup>57</sup>
<b>Trombosis primaria</b>	Condición protrombótica	Policitemia: hematocrito central > 65%, sin otros factores de riesgo <sup>58</sup> Disfunción de la hemostasia <sup>59, 60</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado homocigoto o doble/triple heterocigoto para una de las condiciones protrombóticas</li> <li>- Un factor protrombótico (genético o inmunológico como el síndrome antifosfolípido) asociado a otros FR</li> <li>- Defectos en la glicosilación de las proteínas</li> <li>- Suplementación de factores de coagulación <sup>61</sup></li> </ul>
	Hipotensión	Síndrome nefrótico. Cambios típicos predisponen a la trombosis <sup>62</sup>
	Septicemia	Shock: shock séptico, taponamiento, hemorragia aguda masiva
	Asfixia	Asociado a coagulación intravascular diseminada sin meningitis <sup>63</sup> , combinado con deshidratación
<b>Espasmo</b>	Constrictores arteriales	Asfixia profunda con coagulación intravascular diseminada y éstasis venoso, en ausencia de otros factores de riesgo Espasmo inducido por la presencia de hemorragia subaracnoidea, espasmo debido a la cocaína u otro vasoconstrictor, ej. anfetaminas, codeína <sup>64</sup>

### 1.2.2. Localización y extensión del ICAN.

La ubicación preferentemente de la lesión isquémica en el ICAN es en el territorio irrigado por la arteria cerebral media (ACM) izquierda, siendo por ello el hemisferio izquierdo el que se afecta con mayor frecuencia. Ésto es así porque la carótida izquierda supone el camino más sencillo para la migración del émbolo desde el corazón. Aproximadamente 75% involucran dicho territorio vascular, con dos tercios afectando exclusivamente a la ACM izquierda <sup>17, 65</sup>. La distribución de la proporción de infartos en la ACM, ACA y ACP se ha señalado en 51, 19 y 18% respectivamente <sup>9</sup>. Un 10-20% de los pacientes presentan infartos bilaterales y algunos, en más de un territorio arterial <sup>66</sup>.

La localización de la lesión permite inferir el territorio vascular involucrado en el evento tromboembólico. En la **Fig 6** se muestra un templado de los distintos territorios arteriales cerebrales, realizado por nosotros a partir de los templados de Tatu <sup>67</sup>.

**Figura 6** | Regiones irrigadas por las principales arterias cerebrales

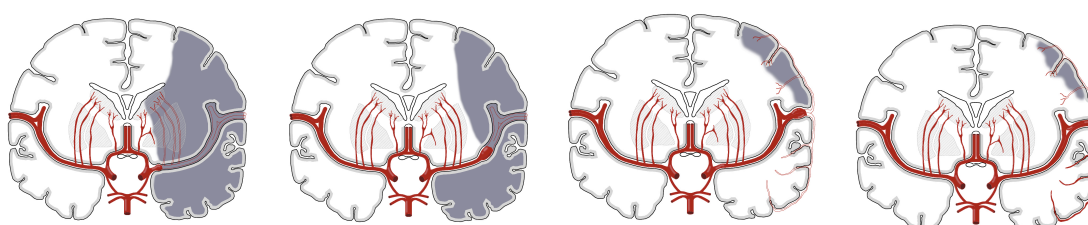


*Esquema tomado del libro "Neurología de un vistazo" (Autores: García-Alix A, Arnáez J, Agut T; ISBN: 978-84-939878-1-7; Ediciones San Juan de Dios).*

## EXTENSIÓN DEL ICAN

La extensión de la lesión viene definida, sobre todo, por el lugar en el trayecto de la arteria cerebral dónde se interrumpe el flujo sanguíneo cerebral. Dado que la gran mayoría de ICAN acontecen por tromboembolismo en la ACM, es preciso revisar el territorio nutrido por esta arteria para comprender la extensión del infarto. Según asiente la obstrucción en una zona más proximal o distal de la misma de su recorrido, variará el territorio afectado (**Figura 7**)

**Figura 7 | Clasificación de la irrigación por segmentos de la ACM**



M1	M2	M3	M4
Al inicio de la bifurcación incluyendo las arterias lenticuloestriadas	Después de las arterias lenticuloestriadas, incluye la región de la ínsula	Después de la ínsula en la bifurcación a las arterias corticales	Afecta a una pequeña arteria cortical

### 1.2.3 Repercusión del infarto perinatal

#### 1.2.3.1. Morbi-mortalidad

Durante el periodo neonatal, el recién nacido con ICAN presenta sintomatología que es transitoria, siendo la muerte por la lesión isquémica focal es excepcional y cuando ocurre suelen existir otras razones subyacentes. Por otro lado, aunque la evolución neurológica de los neonatos que han tenido un ICAN es mejor que cuando éste acontece en el niño mayor y el adulto, hasta un 60-75% <sup>5, 68-73</sup> presentarán problemas neurológicos y discapacidad en la niñez, como parálisis cerebral, epilepsia, alteración cognitiva, problemas visuales, trastornos del lenguaje y de la conducta (**Tabla 3**). Dada la heterogénea extensión espacial de los ICAN, se precisa de más estudios acerca de si existe relación de los problemas en el neurodesarrollo con la localización, la extensión espacial o volumen del daño cerebral asociado al ICAN.

Además, muchos de los estudios incluyen pocos casos, algunos combinan niños mayores con neonatos, y otros mezclan casos de infarto con otras patologías como la encefalopatía hipóxico-isquémica. En una revisión de estudios epidemiológicos de ICAN de los últimos 30 años (hasta el 2001) que incluyó 579 pacientes, el 72% de los cuáles tenía información sobre la evolución, el 40% de los niños tuvieron una evolución normal, el 57% presentaron problemas neurológicos o cognitivos y el 3% fallecieron <sup>1</sup>. Unos años antes, en una revisión similar, de Vries concluyó que más de la mitad de los niños con ICAN eran normales a los 12-18 meses de vida<sup>74</sup>.

**Tabla 3 | Consecuencias del infarto cerebral arterial neonatal**

Periodo neonatal <sup>4, 9, 55, 62, 69, 75-80</sup>		
Convulsiones, pausas de apnea, alteración en el tono muscular, alteración del nivel de conciencia.		
Niño (neurodesarrollo)		
Variable	Frecuencia	Comentario
Parálisis cerebral	Muy variable entre el 9 y el 88% <sup>62, 70, 72, 73, 78, 81-83</sup>	Desde hemiplejía sutil a cuadriplejía severa y parece estar en relación a la extensión del daño.
Epilepsia ulterior	Entre el 0 y el 46% <sup>5, 62, 69, 73, 75</sup>	Los que la presentan tienen mayor riesgo de problemas en el neurodesarrollo.
Alteración cognitiva	Varía del 0 al 55% <sup>5, 69, 73, 75, 81, 84</sup>	En general, presentan puntuaciones mas bajas en el test de Bayley a los 12 y 24 meses que sus pares <sup>71, 85</sup> .
Trastorno del lenguaje	Se ha referido en un 20-25% <sup>86</sup>	Se señala que tiene menos impacto en el lenguaje respecto al infarto arterial del adulto y niños. En un estudio previo de nuestro grupo que incluyó 26 neonatos con ICAN, la alteración más constante (70%) en el desarrollo, fue el trastorno del lenguaje a los 2-3 años.
Problemas visoespaciales y conductuales	Muy poco estudiado <sup>86</sup>	

### 1.2.3.2. Recurrencia del infarto arterial tras un ICAN

El riesgo de recurrencia después de un ICAN se estima que es menor al 5% <sup>70, 79, 87</sup>. En un estudio que incluyó 215 casos, sólo el 1,8% tuvieron un nuevo infarto y el 3,3% desarrolló tromboembolismo recurrente sintomático <sup>79</sup>.

Los factores trombofílicos se han asociado al ICAN y algunos de estos factores (déficit proteína C y altas concentraciones de lipoproteína a) podrían asociarse a altas tasas de recurrencia <sup>88, 89</sup>. En un estudio <sup>90</sup> se señala que el 70% de los niños con ICAN con recurrencia de infarto, tenían factores trombofílicos.

### 1.2.3.3. Repercusión económica y social

La incidencia, como se ha dicho, está probablemente infraestimada porque la presentación clínica no es específica y las pruebas de imagen no son siempre las adecuadas.

El ICAN supone el 10-15% de los diagnósticos de los neonatos con convulsiones<sup>91</sup> y aproximadamente el 30% de los niños con hemiplejía en la infancia<sup>14</sup>. Sin embargo, determina el 50-70% de los neonatos con hemiplejía en este periodo<sup>92</sup>. El ICAN es además una importante causa de epilepsia y discapacidad cognitiva<sup>5, 38, 78, 93-96</sup>

Los costes económicos que supone el infarto cerebral isquémico en edad pediátrica y en concreto el neonatal tienen cada vez más protagonismo<sup>97</sup>. En un estudio que evalúa los costes hospitalarios a 5 años, señala un claro aumento de los mismos para el ICAN<sup>98</sup> (Tabla 4).

Tabla 4 ■ Costes a 5 años para 186 niños con infarto y  $\geq 5$  años de seguimiento (1996 – 2003), en dólares<sup>98</sup>

	Costes totales, sin ajustar				Costes totales, ajustados			
	N	Media	Mediana	Rango IQ	N	Media	Mediana	Rango IQ
Neonatal <sup>b</sup>	53	63170	39157	19023-58682	52	51719	25825	7789-46127
Infancia	133	140751	69738	24164-181008	127	135161	59648	19349-175404
Isquémicos	60	128762	63698	23775-138024	59	122554	59315	19349-136742
Hemorrágicos	73	150604	75517	24669-215879	68	146099	59884	19087-213730
Todos los infartos <sup>c</sup>	186	118644	53053	22380-121069	179	110921	49958	14134-111211

<sup>a</sup> Los costes se muestran ajustados y sin ajustar para los costes sanitarios de controles ajustados por edad

<sup>b</sup> Incluye 25 niños con ICAN

<sup>c</sup> La suma de los costes de la infancia y del periodo neonatal

En Dinamarca se ha estimado que cada niño con secuelas neurológicas complejas, como las que pueden presentarse tras un ICAN, genera un coste al estado de cerca de 800.000 €<sup>99</sup>. Es por todo ello que el impacto del infarto cerebral en el niño, con toda una vida por delante, junto con la carga emocional y económica para éste, su familia y el conjunto de la sociedad, es alto.

## 1.3 Factores de riesgo en el infarto cerebral arterial neonatal

Los factores de riesgo que parecen contribuir en el génesis del infarto cerebral arterial son heterogéneos y difieren según la edad del paciente. En adultos, los

pacientes suelen estar expuestos a factores como: hipertensión, tabaco, diabetes e hipercolesterolemia. Éstos factores son menos prevalentes en la población adulta joven y en los niños. Los factores de riesgo conocido de infarto cerebral arterial en la edad pediátrica se muestran en la **Tabla 5**.

**Tabla 5 | Factores de riesgo del infarto cerebral isquémico asociados a la población pediátrica**

<b>Cardiacos</b>	<b>Vasculares</b>
Cardiopatía congénita	Diseción arterial
Foramen oval	Displasia fibromuscular
Aneurisma septal auricular	Arteriopatía cerebral transitoria
Fibrilación auricular y otras arritmias	Hipertensión
Cardiomiopatía, miocarditis	Vasculopatía por radiación
Infarto miocárdico	Moyamoya primaria o secundaria
Cirugía cardíaca	Hipoplasia congénita de vasos
ECMO	Migraña
Cateterismo	<b>Tóxicos o sustancias de abuso</b>
Endocarditis, enfermedad reumática	Cocaína, metanfetaminas
<b>Hematológicos</b>	<b>Inflamatorios</b>
Drepanocitosis y anemia deficiente en hierro	Arteritis de células gigantes
Estados trombofílicos hereditarios o adquiridos	Enfermedad de Kawasaki
Anticonceptivos orales	Poliarteritis nodosa
Enteropatía pierde proteínas	Vasculitis <sup>2</sup> aria a enfermedad reumática
Coagulación intravascular diseminada	Angitis primaria del S.Nervioso
Leucemia y otras	Vasculitis infecciosa / postinfecciosa
<b>Metabólicos</b>	
Enfermedad de Fabry, homocistinuria, enfermedad de Menkes, ...	
Arteriopatía cerebral AD con infartos subcorticales y leucoencefalopatía	
Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios stroke-like (MELAS)	

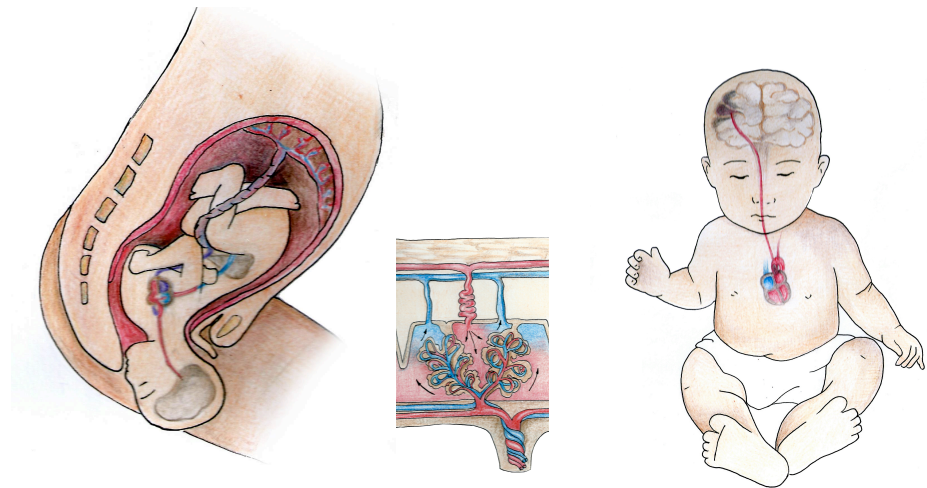
En el neonato, los factores de riesgo del ICAN han recibido menos atención y son peor conocidos, las peculiaridades de la etapa madurativa fetal o neonatal condicionan que seguramente los factores de riesgo del ICAN difieran de los señalados en otros grupos de edad pediátrica, no sólo en cuanto a los factores comunmente implicados en su patogénesis, sino también en la naturaleza de su interacción.

Aunque hay una escasa investigación epidemiológica de los factores de riesgo, a partir de series cortas de casos se han ido señalando algunos aunque parece que ninguno de los identificados es por sí solo responsable etiológico del problema. Se ha sugerido que el ICAN pueda resultar de una interacción multifactorial compleja entre



diversos factores, que pueden ser maternos, fetales y neonatales (**Figura 8**)<sup>93</sup>. En un estudio que examinó esta cuestión, se señala que los neonatos con ICAN tenían 3 o más factores de riesgo en un 60% frente al 6% de los controles (OR 25.3)<sup>4</sup>.

**Figura 8. Factores de riesgo maternos, alrededor del parto y neonatales asociados al ICAN**



Factores maternos	Factores alrededor del parto	Factores neonatales
Consumo de tóxicos (cocaína)	Trombofilia congénita o adquirida	Policitemia
Diabetes	Transfusión gemelo-gemelo	Deshidratación
Preeclampsia	Transfusión feto-materna	Trombofilia congénita
Corioamnionitis	Trombosis placentaria	Meningitis / sepsis
Infertilidad y tratamiento	Abruptio de placenta	Policitemia
Oligoamnios	Asfisia perinatal /EHI	Hipoglucemia
Vasculopatía trombótica de placenta	Traumatismo perinatal	Catéteres centrales
Rotura prematura membranas	Lesión de vasos cervicales	Cardiopatía congénita
Trombofilia congénita o adquirida	Disección de arteria carótida interna	Shunt izquierda–derecha con hipertensión pulmonar
Enfermedad autoinmune	Malformación vascular	ECMO / atrioseptostomía
	Mutación COL4A1	Hiperhomocistinemia

Es importante destacar el hecho de que los datos sobre ICAN proceden de cohortes poblacionales muy diferentes y de pequeñas series de casos (estudios observacionales). Ninguna ha seguido evaluaciones estandarizadas en todos los

pacientes, por lo que la incidencia real de los factores de riesgo señalados en la **Figura 8** tiene importantes limitaciones. Este hecho, es válido también para la asociación de la trombofilia e ICAN, y se desconoce el riesgo que supone la presencia de factores de riesgo y factores de hipercoagulabilidad de la sangre (véase más adelante), lo que limita enormemente la posibilidad de sacar conclusiones fiables de los estudios.

La trombofilia es probablemente el factor de riesgo que ha suscitado mayor interés dado la probabilidad razonable de que pudiera estar detrás de la mayoría de accidentes cerebrovasculares trombóticos o tromboembólicos. En el 2010, se realizó un metaanálisis <sup>100</sup> en el que se incluyeron 22 estudios observacionales con 1526 pacientes en edad pediátrica con infarto isquémico arterial y 2700 controles. Este metaanálisis observó relación entre factores trombofílicos e infarto isquémico arterial en el niño. Sin embargo, esta evidencia no está resuelta para el subgrupo de la población neonatal y los resultados del metaanálisis tienen importantes limitaciones entre otras, por la metodología observacional utilizada en los estudios incluidos <sup>100, 101</sup>.

Es por ello que en el presente se precisan estudios de cohortes o estudios caso control dirigidos específicamente a dilucidar los factores de riesgo perinatal

#### **1.4 Factores de riesgo no trombofílicos en el ICAN: antecedentes familiares, maternos, alrededor del parto y el periodo postnatal precoz**

##### **1.4.1. Antecedentes familiares**

La existencia de una historia familiar de eventos trombóticos o tromboembólicos puede reflejar la **presencia de factores de riesgo genéticos familiares** y por ello generar la hipótesis de una condición genética predisponente en algunos casos de ICAN. Si bien en este epígrafe se incluyen factores de riesgo para el ICAN no trombofílicos, cabe la posibilidad de que algunos de estos antecedentes familiares puedan tener relación con trombofilias no diagnosticadas. Se ha preferido mantener este apartado en este epígrafe de factores no trombofílicos dado que no se tiene constancia de que éstos sean los causantes de los eventos isquémicos familiares. Además, en aquellas familias dónde existen factores trombofílicos, los miembros que no tienen estos factores todavía parecen tener un mayor riesgo de trombosis venosa que la población general <sup>102</sup>. Actualmente no existen estudios sobre ICAN que incorporen en su análisis la presencia de antecedentes familiares relacionados con eventos isquémicos.

### 1.4.2. Factores maternos

En la **Tabla 6** se recogen factores maternos asociados con el ICAN. A continuación se comentan brevemente algunos de estos factores que podrían contribuir a su etiopatogenia.

**Tabla 6 | Factores maternos no trombofílicos asociados al ICAN**

Patología autoinmune como lupus eritematoso sistémico <sup>103</sup>
Preclampsia <sup>4, 103, 104</sup>
Diabetes <sup>59, 103</sup>
Vasculopatía trombotica de la placenta <sup>25, 105</sup>
Rotura prolongada de membranas <sup>73</sup>
Trasfusión gemelo-gemelo <sup>106</sup>
Retraso del crecimiento intrauterino – CIR <sup>3</sup>
Corioamnionitis <sup>4</sup>
Fiebre materna intraparto <sup>107</sup>
Fumadora durante el embarazo <sup>66, 103</sup>
Abuso de cocaína <sup>108-110</sup>
Cardiopatía <sup>103</sup>
Infertilidad <sup>4</sup>
Alteraciones del registro cardiotocográfico <sup>104</sup>
Hemorragia feto-materna <sup>111</sup>
Migraña <sup>103</sup>
Prolongación 2º estadio del parto
Rotura prolongada de bolsa
Otros: oligoamnios, primiparidad <sup>4</sup>

### EMBARAZO

El embarazo supone fisiológicamente una condición procoagulante y proinflamatoria desde la concepción y cursa con un aumento de la concentración de los factores VII, VIII, X y von Willebrand, así como con un pronunciado aumento en el fibrinógeno, la proteína C y la trombina. La proteína S disminuye y la concentración del inhibidor del activador del plasminogeno tipo 1 (PAI-1) aumenta cinco veces, como también lo hace la concentración de PAI-2 producido por la placenta durante el tercer trimestre <sup>112-115</sup>. Además, el hecho de que los mecanismos proclives a la coagulación

aumenten aún más alrededor del parto puede explicar el aumento espectacular del riesgo de ictus en la madre y el feto que tiene lugar en los días próximos al parto y durante el puerperio <sup>93, 116, 117</sup>. El riesgo de infarto isquémico en la madre es 34 veces más frecuente en los dos días antes y en el día después del parto respecto a otros momentos del embarazo o fuera del embarazo, habiéndose señalado tasas del 67/100.000 de infarto cerebral en embarazadas <sup>118</sup>. Este aumento en la capacidad procoagulante traduce una estrategia adaptativa dirigida a restañar el sangrado que durante el parto amenaza la vida de la madre y el feto <sup>11</sup>. Además de la hipercoagulabilidad fisiológica normal, un diverso número de factores puede facilitar la formación de coágulos en el lado fetal de la placenta, el cuál se presume que constituye el origen más frecuente de los émbolos que alcanzan la circulación fetal.

Por otro lado, los cambios físicos del embarazo llevan a un estado trombótico aumentado. El aumento de la presión en las venas pélvicas por el útero gravídico y el menor flujo de las extremidades llevan a un aumento del éstasis venoso. La compresión relativa de la vena iliaca izquierda por la arteria iliaca derecha al cruzar por encima del vaso, lleva a un aumento de los coágulos en la vena iliaca izquierda <sup>119</sup>. Además, los cambios fisiológicos y anatómicos después del parto tardan su tiempo en volver a la normalidad y se estima en 6 semanas el tiempo que dura el riesgo elevado de trombosis (incluso superior al tiempo de embarazo) <sup>120</sup>.

### **PATOLOGÍA VÁSULO-PLACENTARIA**

La placenta es un órgano vascular con áreas con flujo bajo que predisponen a la hemostasia y tiene sus propios mecanismos para regular la homeostasis <sup>121</sup>. En estados patológicos, la placenta puede ser una fuente de embolización al cerebro fetal. Esta presunción está apoyada por la observación de que la mayoría de factores de riesgo independientes establecidos son biomarcadores de patología vasculo-placentaria. Entre las condiciones maternas que afectan a la función vasculo-placentaria destacan la trombofilia materna, la diabetes, la preeclampsia, el oligoamnios, el síndrome de hiperestimulación ovárica, los trastornos autoinmunes y la corioamnionitis <sup>4, 77</sup>. Alteraciones en el flujo placentario se han documentado en placentas de mujeres con trombofilia <sup>122</sup>. En los niños con infartos tempranos, madre y niño pueden tener ambos trombofilia, causando daño en la vasculatura placentaria tanto fetal como materna <sup>55</sup>. La combinación de flujo bajo sanguíneo y corioamnionitis puede contribuir a la trombosis placentaria <sup>123-125</sup>.

La preeclampsia se ha identificado como factor de riesgo en algunos estudios <sup>3, 4, 28, 55, 75</sup>, pero no en todos <sup>77, 126</sup>. En un metanálisis reciente se señala una asociación con una OR de 2,14 (IC95% 1,25-3,66) <sup>127</sup>. A esta condición se le atribuye un flujo uteroplacentario reducido como consecuencia de un defecto vascular en el lecho placentario, convirtiéndolo en un estado de hipercoagulabilidad pudiendo contribuir a la cascada trombótica en el neonato <sup>128, 129</sup>.

La combinación de lesiones agudas y crónicas en la placenta se relacionan fuertemente con el neurodesarrollo <sup>48</sup>. Es frecuente encontrar trombos en la placenta <sup>130</sup> y en los fetos con infarto es habitual encontrar patología trombótica vascular placentaria. A pesar de la relevancia otorgada a la patología de la placenta en el origen del infarto isquémico perinatal, son muy escasos los estudios que han examinado la relación entre patología y el ICAN <sup>11</sup>.

Mas allá del hecho de que el embarazo es un estado protrombótico, y al papel de la patología vasculo-placentaria, hay factores adicionales maternos preexistentes relacionados con el ICAN: enfermedad autoinmune, infertilidad, primiparidad, exposición a la cocaína, traumatismo materno e infección materna <sup>55, 106</sup>.

Aunque resulta difícil de evaluar en toda su extensión, es lógico presuponer que la presencia concomitante de varios factores de riesgo en un embarazo, así como la interacción de estos factores con el estado procoagulante del embarazo o con trombofilias hereditaria o adquirida (véase más adelante) aumenta el riesgo de tener un ICAN. En un estudio (que incluía pretérmino), la presencia de más de tres factores de riesgo (maternos, placentarios o perinatales) aumentó marcadamente el riesgo de ICAN (OR 25,3; IC 95%: 7,9-87,1) y la probabilidad de que el niño lo presentase fue tan alta como 1/200 <sup>4</sup>.

### **PRIMIPARIDAD**

Se ha identificado como factor de riesgo en el 30-75% de los ICAN en los a término, pero no tanto en los pretérmino. Varios estudios han señalado la primiparidad asociada al ICAN <sup>4, 77</sup>, pero no se la ha encontrado claramente como factor de riesgo aislado <sup>4</sup>. La primiparidad no parece ser en si misma un factor de riesgo sino que podría asociar otras condiciones que sí lo pueden ser cómo un periodo de expulsivo más prolongado <sup>106</sup>.

## SUSTANCIAS DE ABUSO

La cocaína materna se ha identificado como factor de riesgo para ICAN<sup>108-110</sup>. Aunque el mecanismo no está claro, se postula que la cocaína en la madre lleva a un infarto focal como consecuencia de vasoconstricción en el feto. En una serie de madres expuestas a cocaína, el 17% de los RN a término, tenían evidencia de infarto cortical<sup>110</sup>. En global, atendiendo a la mayoría de los casos publicados, las lesiones parecen debutar antenatalmente e implican a la ACM. Sin embargo el riesgo verdadero de la exposición materna a cocaína al ICAN puede estar sobrestimado en estos casos seleccionados. En un estudio prospectivo con ecografía cerebral seriada a hijos de madres expuestas, no se encontró lesión sugestiva de infarto, pero no en todos se realizó estudio con RM<sup>131</sup>.

## GÉNERO

La mayoría de los estudios, aunque no todos, refieren que el infarto perinatal es más frecuente en varones. En un estudio en prematuros (<29 s) en 249 neonatos con infarto isquémico, el 57% fueron varones aunque sin llegar a la significación estadística<sup>132</sup>. En un estudio francés en 100 términos con ICAN sintomático, la relación varones/mujeres fue de 62:38 (p=0.045)<sup>77</sup>.

## INFERTILIDAD

Se ha señalado historia de infertilidad en el 7-11% de los casos de forma global<sup>4</sup>,<sup>55</sup>, y específicamente con el uso de fármacos estimulantes de la ovulación<sup>4</sup>. Parecería existir una asociación de los estimulantes farmacológicos con un estado de hipercoagulabilidad que llevaría a la trombosis venosa y arterial en la madre<sup>133</sup>. Los autores especularon que el mecanismo que subyace a esta asociación sería la trombosis placentaria, pero este hecho no ha sido probado.

## OTROS

Se ha señalado historia de oligoamnios y/o disminución de los movimientos fetales como factores de riesgo en el ICAN. Sin embargo en el análisis multivariante, ninguno de estos factores fue significativo de forma independiente, sugiriendo que estarían relacionados con otros factores de riesgo como la pre-eclampsia<sup>4, 106, 107</sup>. Por el contrario, en el metaanálisis reciente sobre factores perinatales, se señala una asociación con el ICAN con un riesgo de OR 5,35 (IC95% 2,17-13,23) para los movimientos fetales reducidos<sup>127</sup>.

### 1.4.3. Factores alrededor del parto (periparto)

En general, los factores perinatales asociados al ICAN se relacionan con estados proinflamatorios junto a eventos asociados a partos con complicaciones que requieren de intervenciones. Algunos de los factores son similares a los señalados para la hipoxia isquemia global y es probable que la patogénesis no sea muy diferente <sup>106</sup>.

En la **Figura 8** se recogían los principales factores perinatales asociados al ICAN. A continuación se comentan algunos de ellos.

#### ASFIXIA PERINATAL

Son más frecuentes factores como la necesidad de reanimación, el Apgar al minuto < 7 o la necesidad de cesárea urgente, asociados al ICAN <sup>77</sup>. Varios estudios caso-control han señalado que los neonatos con ICAN tienen más probabilidad de ser diagnosticados de asfixia <sup>3, 4</sup>, tener Apgar < 7 a los 5 minutos <sup>3, 4, 107</sup>, tener un pH de cordón < 7.0 <sup>3</sup>, y necesitar reanimación al nacimiento <sup>3, 4</sup>. En un metaanálisis reciente <sup>127</sup>, se señala mayor frecuencia en este grupo de niños de antecedentes como alteraciones de la frecuencia cardíaca (OR 6,30; IC 95% 3,84-10,34), líquido amniótico meconial (OR 3,05; IC95% 2,02-4,60), Apgar bajo (OR 5,77; IC 95% 1,66-20,04) y necesidad de reanimación al nacimiento (OR 4,59; IC95% 3,23-6,52).

Por otro lado, neonatos a término con encefalopatía neonatal bien definida pueden tener infartos, si bien el porcentaje es similar al de las series de EHI que tienen infarto <sup>134</sup>. Finalmente, aunque hay series que muestran datos de asfixia en RN con ICAN <sup>135</sup>, sin embargo la mayoría de los RN con ICAN no tienen asfixia perinatal grave <sup>38, 75, 136</sup>.

#### PARTO TRAUMÁTICO

El parto traumático se ha relacionado con el infarto isquémico perinatal, habiéndose referido este antecedente hasta en un 60% de los casos de infarto isquémico venoso por trombosis de seno cerebral <sup>137</sup>, pero con menor frecuencia en los ICAN. En el parto dificultoso y/o el parto asistido por fórceps o ventosa se pueden afectar el flujo venoso a través del seno sagital superior o del seno occipital tanto por el moldeamiento de la bóveda craneal como por fuerzas mecánicas compresivas sobre estas estructuras y originar TSVC. La relación entre ICAN y el parto traumático se atribuye a la posible tracción y lesión endotelial de los vasos cervicales, lo que puede favorecer la formación local de tromboémbolos <sup>30</sup>. Sin embargo, aunque la tercera parte de los casos de ICAN

tienen antecedentes de parto con fórceps, ventosa o cesárea urgente <sup>3, 4, 77</sup>, el uso de fórceps, ventosa o el tiempo de parto prolongado no se han correlacionado definitivamente con el infarto neonatal <sup>3, 4, 122</sup>. Aún así en un análisis multivariante en una serie de 248 casos de ICAN se encontró que la cesárea fue protectora para la presencia de alteraciones neurológicas en el momento del alta <sup>20</sup>. Por otro lado, es complicado establecer la cesárea urgente como factor de riesgo dado que en este término se incluyen cesáreas con distinto motivo cómo pueden ser las cesáreas realizadas por no progresión.

En un estudio de infarto en recién nacidos a término <sup>75</sup> no hubo diferencias significativas en: complicaciones del embarazo, RCTG, modalidad del parto, pH arteria umbilical o Apgar a los 5min. El distrés fetal, la cesárea y la necesidad de reanimación parece ser mas común en los casos de ICAN que en los controles <sup>3</sup>, pero sin este hecho refleja coincidencia o factor de riesgo, no está determinado <sup>3, 25, 93</sup>. En cualquier caso, esta elevada tasa de parto intervenido puede reflejar un estado comprometido en la última parte del embarazo o en el parto inicial <sup>106</sup>.

### FACTORES INFLAMATORIOS

Los factores inflamatorios se han implicado en la patogénesis de la parálisis cerebral tanto en términos como en pretérminos <sup>138-142</sup>. Factores similares se han identificado en el ICAN. La corioamnionitis se ha identificado en el 5-27% de los casos con una OR de 3,5 (definida como temperatura materna  $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$  o clínica compatible) <sup>3, 4, 28, 55</sup>, pero su papel preciso está por definir.

La rotura prematura de membranas más allá de 24 horas antes del parto se ha identificado en el 26% de niños con ICAN <sup>4</sup> y fue un factor de riesgo independiente con una OR de 3,8 en el análisis multivariante. Igualmente la fiebre durante el parto se ha señalado como factor independiente en el ICAN con una OR 10,2; IC95% 1,3-78,5 <sup>107</sup>

### PERIODO DE EXPULSIVO (segunda fase) PROLONGADO

Una fase 2ª prolongada se ha identificado como un factor de riesgo para ICAN aunque se relaciona estrechamente con la primiparidad <sup>4, 55</sup>. Esto puede reflejar el hecho que la primiparidad se asocia con un parto más complicado. Sería posible especular que a mayor tiempo de “anclaje” del feto a la placenta al final del embarazo (cuando la placenta puede contener trombos y especialmente en el expulsivo cuando el útero se



está contrayendo fuertemente aumentando el riesgo de émbolos placentarios), mayor posibilidad de ICAN <sup>106</sup>.

### OTROS FACTORES

Se han descrito alteraciones del cordón (nudo, circular) en niños con ICAN <sup>4</sup>. Estas alteraciones podrían contribuir a tener un flujo de sangre disminuido o a la trombosis durante el parto y precipitar el ICAN. Sin embargo, los datos son escasos.

El embarazo gemelar, con o sin muerte de uno de los gemelos en útero, se ha relacionado con el riesgo de ICAN <sup>126, 143</sup>, pero este factor no se ha identificado en los estudios epidemiológicos controlados <sup>3-5, 77</sup>.

Una causa de ICAN pero sobre todo de infarto venoso e infarto hemorrágico intraútero recientemente reconocida es la mutación del gen que codifica la cadena 1 alfa del colágeno tipo IV, una proteína de todas las membranas basales, incluidas la de los vasos sanguíneos. Esta mutación esta involucrada en los casos familiares y esporádicos de hemiparesia y porencefalia y en casos de ictus hemorrágico e infarto venoso periventricular en el feto con posterior desarrollo de un quiste porencefálico <sup>144</sup>.

#### 1.4.4. Factores después del nacimiento en el periodo neonatal (neonatales)

En la **Tabla 7** se recogen los principales factores neonatales asociados al ICAN.

**Tabla 7 | Factores no trombofílicos en el periodo neonatal asociados al ICAN**

Cardiopatía congénita <sup>145, 146</sup>
Shunt izquierda-derecha con hipertensión pulmonar
ECMO / atrioseptostomía <sup>25</sup>
Meningitis <sup>59, 107, 147, 148, 149-151</sup>
Sepsis <sup>59, 107, 152</sup>
Utilización de catéteres centrales <sup>50, 153</sup>
Policitemia <sup>58, 59</sup>
Deshidratación <sup>59</sup>
Coagulación intravascular diseminada <sup>10, 59</sup>
Hipoglucemia <sup>104, 107</sup>

## PROBLEMAS CARDIACOS

Tras el nacimiento, las anomalías cardíacas, pero también las intervenciones quirúrgicas correctoras, la atrioseptostomía o la oxigenación con membrana extracorpórea pueden ser causa de ICAN debido a la configuración de la circulación fetal-neonatal (**Figura 5**)<sup>17, 45, 41, 154-156,</sup>.

Las cardiopatías son el factor de riesgo más frecuente de infarto isquémico en la edad pediátrica, presente en la mitad de los casos. En el registro canadiense<sup>70</sup> se identificó cardiopatía en el 25% de los niños con infarto isquémico. El infarto en niños con cardiopatía se relaciona probablemente con una alteración subyacente específica, las herramientas utilizadas para su diagnóstico y tratamiento quirúrgico, así como con la asociación de factores genéticos y adquiridos que predisponen para la trombosis.<sup>87</sup>

Dado el posible origen cardíaco de los émbolos en el ICAN, la ecocardiografía debería ser considerada una prueba a realizar en todos los neonatos con ICAN<sup>157</sup>.

## PROBLEMAS INFECCIOSOS

El infarto perinatal se ha descrito como complicación de meningitis<sup>32, 147</sup>, coagulación intravascular diseminada y sepsis<sup>61</sup>. La meningitis se ha señalado presente en el 2-7% de los pacientes con ICAN<sup>4,69</sup>. En el análisis multivariante de una serie de casos y controles, la sepsis precoz / meningitis se asoció a ICAN con una OR 5,8 (IC95% 1,1-31,9)<sup>107</sup>. La infección lleva a un estado de hipercoagulabilidad, hay una rápida destrucción de proteína C y antitrombina III (ambas inhiben normalmente la coagulación). Por otro lado, la infección produce daño endotelial y la suelta de citoquinas inflamatorias, que llevan a la mala regulación de la trombosmodulina (inhibidora de la coagulación en el complejo trombina-trombosmodulina).

## UTILIZACIÓN DE CATÉTERES

La cateterización de la vena umbilical, o de la vena temporal también se han considerado causas puntuales de un ICAN. Se recomienda el despistaje de la anatomía vascular (especialmente del cuello) de lesiones trombóticas en vasos sistémicos<sup>47</sup>. Factores genéticos podrían contribuir al desarrollo de la trombosis asociada a catéter<sup>158</sup>.

## POLICITEMIA Y OTROS FACTORES

A diferencia de la sepsis o la meningitis bacteriana que se han señalado repetidamente en los casos de infarto, una condición frecuente como la policitemia se ha

asociado solo ocasionalmente con ICAN <sup>58</sup>. Otros factores de riesgo tanto de ictus arterial como de ictus por TSVC son la trombofilia hereditaria o adquirida, la excesiva pérdida de peso y la deshidratación <sup>17, 27, 137</sup>. Esta última aconteció en un 22% de los casos con ICAN sintomático incluidos en el estudio colaborativo internacional, y en el 30% de los neonatos con TSVC acontecidos durante un periodo de 5 años en todos los centros terciarios de Canadá <sup>27</sup>.

Durante el nacimiento puede haber tracción y otros traumatismos sobre los vasos del cuello a los que se añaden en los primeros días, periodos de deshidratación, hipotensión, infección o uso de catéteres intravasculares. Además del infarto cerebral, la trombosis en otros lugares como el riñón, corazón, aorta, arterias de extremidades, es más común en neonatos que en otras fases de la infancia <sup>11</sup>.

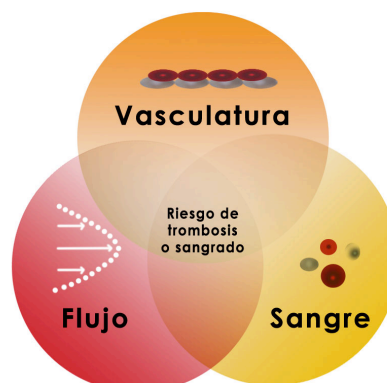
## 1.5 Hemostasia. El equilibrio entre las proteínas anti y procoagulantes

### 1.5.1. Nociones generales

#### 1.5.1.1. El equilibrio entre las proteínas anti y procoagulantes

La contribución de las alteraciones en la composición de la sangre, en la función de la pared del vaso y en el flujo sanguíneo, que comparten la trombosis venosa y el tromboembolismo, ha permitido avanzar en la comprensión de la patogenia de la trombosis y del sangrado (**Figura 9**).

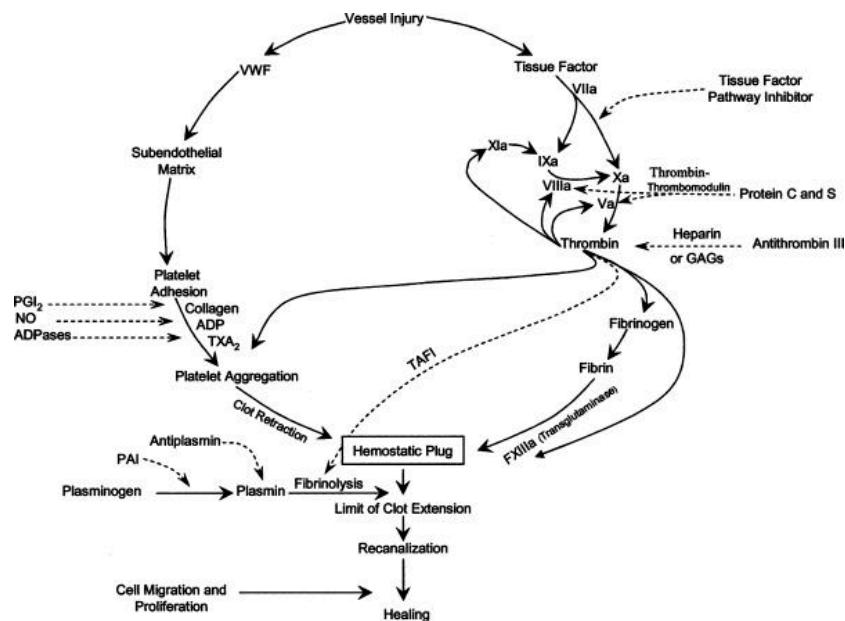
**Figura 9** ■ Diagrama basado en la triada de Virchow (en la la predisposición al sangrado y a la trombosis intervienen: la composición de la sangre, la pared del vaso y el flujo sanguíneo) <sup>159</sup>



El endotelio vascular intacto es la primera barrera en contra de la hemorragia. Las células endoteliales a lo largo del vaso, inhiben la coagulación de la sangre y favorecen un rápido flujo por una superficie lisa. Después de una lesión vascular, se produce vasoconstricción y la sangre entra en contacto con la matriz subendotelial, activándose la cascada procoagulante. Se adhieren primeramente las plaquetas las cuáles se activan y secretan gránulos que contienen ADP, tromboxano A<sub>2</sub>, y otras proteínas. Esto genera una retroalimentación (feedback) positiva para una mayor agregación plaquetaria, cuya superficie interactúa con proteínas plasmáticas hemostáticas como el fibrinógeno.

Virtualmente, todas las proteínas procoagulantes están en equilibrio por una proteína anticoagulante que regula o inhibe la función procoagulante. Hay cuatro anticoagulantes naturales con importancia clínica que regulan el proceso de formación del coágulo: **antitrombina III** (AT), la **proteína C** (PC), la **proteína S** (PS) y el **inhibidor del factor tisular** (PAI). En la **Figura 10** se resumen los pasos del mecanismos de la hemostasia.

Figura 10. **Mecanismos que intervienen en la hemostasia** (esquema tomado de J.P. Scott; Hemostasis Nelson textbook of pediatrics 19th edition 469: 1693-8)



### 1.5.1.2. Patología en el sistema hemostático

La deficiencia congénita de una proteína procoagulante predispone al paciente a un sangrado excesivo, mientras que la deficiencia de una anticoagulante (factor inhibidor de la coagulación) predispone a trombosis excesiva.

Fuera del periodo neonatal, las enfermedades protrombóticas son relativamente raras hasta la edad adulta. Las trombosis en niños se asocian con frecuencia a un estado protrombótico hereditario o adquirido. En el neonato, debido a las deficiencias fisiológicas de factores procoagulantes y anticoagulantes, el mecanismo homeostático esté desequilibrado y distintas situaciones pueden llevar a la hemorragia o a la trombosis. Tanto para las proteínas anticoagulantes como para la mayoría de los factores procoagulantes, cuánto más prematuro es el recién nacido, mayor es el déficit. El neonato enfermo está especialmente a riesgo por los distintos factores que contribuyen, como por ejemplo, la canalización de vías centrales. Después de la edad neonatal, los niños pequeños parecen tener cierta resistencia a la trombosis clínica. En la edad pediátrica y en la adolescencia, las trombosis se desencadenan habitualmente por situaciones graves médicas o quirúrgicas.

### 1.5.1.3. Desarrollo de la hemostasia

El neonato normal tiene un nivel reducido de la mayoría de los factores procoagulantes y anticoagulantes (**Tabla 8**). En general, esta alteración es más marcada en el pretérmino. Aunque existen estas diferencias atendiendo a la edad gestacional, los valores difieren según laboratorios. Durante la gestación hay una maduración progresiva y un aumento de los factores sintetizados por el hígado. El prematuro extremo tiene también actividad y tiempo de protrombina (TP) y de tromboplastina parcial activada (TTPA) prolongados, así como una reducción marcada en las proteínas anticoagulantes (PC, PS y AT). Los niveles de fibrinógeno, factores V, VIII, Von Willebrand y plaquetas están cercanos a la normalidad cuando se acerca a la edad de término. Dado que la PC y PS están reducidas fisiológicamente, los factores V y VIII no están balanceados con sus proteínas reguladoras. Por contra, la deficiencia fisiológica de las proteínas procoagulantes vitamina-K dependientes (factores II, VII, IX, y X), está parcialmente balanceada por la reducción fisiológica de la AT. El resultado final es que los neonatos (especialmente los prematuros) tienen un riesgo aumentado de complicaciones para el sangrado, la trombosis o ambas.

**Tabla 8** Sistema hemostático del neonato en comparación con el resto de la edad pediátrica y el adulto <sup>160</sup>

	Pretérmino frente a término	Neonatos frente a niños mayores/adultos	Edad a la que alcanzan los valores del adulto
<b>Hemostasia primaria</b>			
Número plaquetas	Disminuida	Igual	
Función plaquetaria	Disminuida	Disminuida	2-4 semanas -
Niveles vWF	-	Elevada	3 meses
Largos multímeros vWF	-	Elevada	3 meses
<b>Factores de coagulación</b>			
FII, FVII, FIX, FX	Menor	Menor	16 años
FV	Menor	Igual o menor	16 años
FVIII	Mayor	Igual o menor	1 mes
FXI	Menor	Menor	1 año
FWII	Menor	Menor	16 años
Niveles de fibrinógeno	Igual	Igual	
Función del fibrinógeno	-	disminuida	5 años
<b>Regulación de la coagulación</b>			
Antitrombina	Menor	Menor	3 meses
proteína C	Menor	Menor	16 años
proteína S total	Menor	Menor	1 mes
proteína S libre	-	Mayor	-
<b>Fibrinolisis</b>			
Nivel de plasminógeno	Menor	Menor	6 meses
Función del plasminógeno	-	Disminuida	-
tPA	Igual	Mayor	5 días
Alfa2 antiplasmina	Menor	Menor	Adulto
PAI	Igual	Igual o mayor	5 días

En la **Tabla 9** se resume la evolución de los valores de referencia publicados en la literatura <sup>161-165</sup> para los factores de la hemostasia que luego serán estudiados en este trabajo (actividad de la PC, PS y AT).

**Tabla 9** Actividad de la PC, PS y AT desde el nacimiento hasta la edad adulta.

%	Día 1	Día 3	Día 5	1-6 meses	7-12 meses	1-5 años	Adulto
<b>AT</b>	63 (51-75)	74 (60-89)	67 (54-80)	105 (81-126)	110 (90-132)	111 (82-139)	100 (74-126)
<b>PC</b>	35 (26-44)	44 (28-54)	42 (31-53)	70 (41-115)	84 (60-117)	66 (40-92)	96 (64-128)
<b>PS tot</b>	36 (24-48)	49 (33-67)	50 (36-64)	78 (60-103)	81 (61-95)	86 (54-118)	81 (60-113)

Valores expresados en media (intervalo de confianza 95%)

## 1.5.2. Trombofilia

### 1.5.2.1. Definición

El término trombofilia fue acuñado por Jordan y Nandorff en 1956<sup>166</sup> y por este término se entiende la propensión a desarrollar una trombosis<sup>167</sup>. Aunque algunos individuos presentan trombofilia clínica sin evidencia de anomalías en el sistema de la coagulación, por lo general el término se restringe a la confirmación de anomalías genéticas o adquiridas en el sistema de la coagulación que condicionan un estado de hipercoagulabilidad y por tanto riesgo de trombosis: “hemostasia en el lugar equivocado”<sup>168</sup>.

### 1.5.2.2. Clasificación

Podemos clasificar las alteraciones protrombóticas (trombofilia) atendiendo a

Su origen: hereditario o adquirido (**Tabla 10**)

Su localización o efecto dentro de la cascada de la coagulación, el sistema fibrinolítico, las células endoteliales o las plaquetas. (**Tabla 11**)

Según su origen se puede clasificar en dos grupos<sup>169, 170</sup>:

**1.5.2.2.1. Trombofilia primaria o hereditaria:** tendencia determinada genéticamente a desarrollar trombosis. El defecto hereditario más frecuente es la resistencia a la proteína C activada (RPCa). Las causas de trombofilia primaria se muestran en la **Tabla 10**.

No existen ningún test de cribado para detectar una predisposición hereditaria a trombosis, por lo que es necesario testar los anticoagulantes naturales. Sin embargo, aunque son posibles los test inmunológicos, en la clínica son más útiles los estudios funcionales específicos de la PC, PS y AT. Las técnicas que analizan la cantidad y la función de dichos factores, están bien establecidas. Igualmente, el test molecular para el factor V Leiden y la mutación de la protrombina G20210A son más sensibles y específicas que los test de coagulación. La historia familiar, aún cuando es obligada, no muestra con frecuencia predisposición hereditaria a la trombosis y por ello, no se debe excluir la posibilidad de trombofilia aunque no existan antecedentes familiares de enfermedad vascular o tromboembólica.

**1.5.2.2.2. Trombofilia secundaria o adquirida:** trastornos procoagulantes adquiridos que condicionan un mayor riesgo de desarrollar trombosis. También se incluye en este apartado, los procesos tromboembólicos que resultan de la interacción de factores genéticos y ambientales.

Es frecuente que se le sumen causas adquiridas a uno o varios factores genéticos. Por otra parte, en los pacientes con alguna de las alteraciones antes mencionadas, el riesgo trombotico aumenta cuando se asocian situaciones de riesgo: cirugía, traumatismos, inmovilización prolongada, tratamientos hormonales, obesidad, embarazo, puerperio.

**Tabla 10** Alteraciones trombofilicas atendiendo a su origen

Origen	Mecanismo	Tipo de alteración
Hereditarias	Deficit de anticoagulante	- antitrombina III
		- proteína C
		- proteína S
		- plasminógeno
		- factor V Leiden
	Resistencia al cofactor de la proteólisis	- factor V Leiden
	Niveles elevados de anticoagulante	- factor VIII - mutación del gen de la protrombina 20210A
	Daño al endotelio	- hiperhomocisteinemia - elevación de la lipoproteína (a)
	Otros	- disfibrinogenemia - hipo y displasminogenemia - deficiencia del cofactor II de la heparina - anemia de células falciforme
Adquiridas	Hipercoagulabilidad	- anticuerpos antifosfolípido: anticardiolipina, lúpico, anti-GP $\beta_2$
		- hiperhomocistinemia atribuible a defectos vitamínicos
		- elevación del factor VIII, IX u XI
		- enfermedad autoinmune
	Obstrucción al flujo vascular	- uso de vías centrales - policitemia - deshidratación - inmovilización
	Daño / Inflamación vascular	- trauma, cirugía - infección, vasculitis, enfermedad autoinmune...



Tabla 11 | Alteraciones trombofílicas atendiendo a la localización del defecto

Localización	Defecto
Coagulación	<ul style="list-style-type: none"> <li>- proteína C y S</li> <li>- Antitrombina III</li> <li>- Disfibrinogenemia</li> <li>- Aumento de factores VIII y XI</li> </ul>
Sistema fibrinolítico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit de plasminógeno</li> <li>- Déficit factor tisular activador de plasminógeno</li> <li>- Lipoproteína (a)</li> </ul>
Células endoteliales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La proteína de superficie endotelial, la trombosmodulina, aumenta la actividad anticoagulante natural de la PC e inhibe a la trombina de la activación del fibrinógeno a fibrina <sup>171</sup>. El receptor de la célula endotelial para la PC puede activar de forma independiente el sistema anticoagulante de la PC <sup>172</sup>. La anexina-V es una proteína de anclaje a los fosfolípidos de la superficie de la célula endotelial con una potente actividad anticoagulante <sup>173</sup>. La disfunción de la célula endotelial puede estar asociada a un aumento del riesgo de trombosis y es probable que contribuya al riesgo aumentado de trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípido <sup>174</sup>. El exceso de homocisteína ocasiona su efecto protrombótico mediante la vía oxidativa mediada por el daño endotelial y la disfunción antitrombótica <sup>175</sup>.</li> </ul>
Plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los polimorfismos en los receptores plaquetarios pueden asociar enfermedad tromboembólica <sup>176</sup>. El papel de las plaquetas en la enfermedad tromboembólica en niños no se ha estudiado</li> </ul>

En adultos, el papel de la trombofilia asociado a la trombosis venosa parece claro, pero no lo es tanto para el arterial. La evidencia actual sugiere que el tromboembolismo venoso es causado por la contribución de factores trombofílicos, ambientales y del comportamiento. Sin embargo, la patología por trombosis arterial como es el infarto de miocardio y el infarto cerebral isquémico, parecen tener un origen más condicionado por alteraciones en la pared del vaso (lesiones ateroscleróticas) que en una trombofilia subyacente. En una revisión sobre la contribución de la trombofilia en la trombosis arterial <sup>177</sup>, se señala que apenas hay evidencia para ninguno de los factores estudiados, sugiriéndose una posible asociación de algunos de ellos como el factor V Leiden especialmente cuando no hay enfermedad aterosclerótica asociada, hecho que podría extrapolarse a las condiciones del neonato.

#### 1.5.2.2.1.1. Resistencia a la proteína C activada asociada a la mutación del factor V Leiden

El factor V Leiden (FVL) es el nombre dado a una variante del factor V de la

coagulación que toma el nombre de la ciudad (Leiden, Países Bajos) donde fue identificado por primera vez en 1994<sup>178</sup>. Es el trastorno de hipercoagulabilidad hereditario más frecuente entre los euroasiáticos, siendo más frecuente en los países del norte de Europa respecto a los del sur.

Este factor es una forma mutante del factor V (mutación *missense*) por cambio del aminoácido adenina por guanina en la posición 506 (R506Q). Esta mutación hace al factor V resistente al efecto inactivador de la proteína C activada al afectar a uno de sus lugares de anclaje. Esto condiciona un aumento de la producción de trombina, lo que favorece la actividad procoagulante.

El FVL está implicado en el 95% de los casos de resistencia a la proteína C activada, aunque se han descrito otras formas mutantes del factor V que afectan a otros lugares de anclaje de la PCA en el FV<sup>178-180 181, 182</sup>.

La resistencia a la proteína C activada (RPCa) por mutación del Factor V es la causa más frecuente de trombosis en los países occidentales<sup>178</sup>. El término RPCa hace referencia al fenómeno por el cual el plasma no consigue ser anticoagulado al añadir PCA *in vitro*, siendo responsable de una proporción sustancial de todos los eventos trombóticos (riesgo atribuible 20-25%).

La RPCa justifica hasta 10 veces más casos de trombosis que otros factores genéticos de trombofilia, como la deficiencia de las PC, PS y AT. Aunque el defecto incrementa de 5 a 20 veces el riesgo de trombosis a largo plazo, éste aumenta cuando se agrega otro factor, como la ingesta de anticonceptivos orales, cirugía, embarazo, traumatismos o deficiencias de PC, PS y AT. La prueba RPCa permite realizar un cribado (rápido y económico) de la mutación del FVL y si éste resulta anormal, se recomienda realizar el estudio de la mutación del FVL, identificable por medio de biología molecular empleando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Los portadores heterocigotos tienen un riesgo entre 3 y 8 veces más alto de trombosis venosa, y en los homocigotos, el riesgo se multiplica por 50-100<sup>178, 179, 183, 184</sup>. En la población caucásica la presencia del alelo del FVL varía entre el 2 y el 15%<sup>185</sup>, y se estima que está presente en un 3% de la población global<sup>178</sup>. En Europa, la prevalencia del FV es aproximadamente del 2 al 7% con un gradiente positivo de Sur a Norte, siendo casi inexistente en africanos subsaharianos, asiáticos del Este, australianos indígenas y en americanos no-caucásicos, por debajo del 0,5-1%<sup>185-188</sup>. Es necesario destacar que esta prevalencia es variable además dentro del propio país como

por ejemplo en Grecia que se han descrito porcentajes que varían entre el 1,9 y el 7%<sup>189-191</sup>.

De forma global, la homocigosis para el FVL es extremadamente rara.

#### 1.5.2.2.1.2. Mutación G20210A del gen de la protrombina

La protrombina (factor II) es el precursor de la trombina, el enzima clave en la cascada de la coagulación. La mutación de la protrombina G20210A (PTG20210A) implica un cambio de un aminoácido (guanina por adenina) en la posición 20210 en la región 3' del gen de la protrombina. Ello produce una "ganancia de función" y su consecuencia es un aumento de la síntesis de la protrombina<sup>180, 192-194</sup>. Esta mutación se segrega en forma autosómica dominante y se ubica en el locus 11p11.

El mecanismo por el que niveles elevados de protrombina aumentan el riesgo de trombosis no está claro. Estudios *in vitro* con sistemas reconstituidos y plasma de pacientes sugieren que una vez que la coagulación se activa, la hiperprotrombinemia aumenta la tasa y el pico de la producción de trombina<sup>195-199</sup>, lo que favorece la actividad procoagulante.

Esta mutación está presente en el 1-4% de la población caucásica, con un gradiente Norte-Sur en Europa<sup>200</sup> y al igual que ocurría con el FVL, la prevalencia en la población africana o asiática es apenas del 0.02%<sup>201</sup>. Se asocia a un aumento de 3 veces del riesgo de tromboembolismo venoso en el adulto<sup>192, 202</sup> y es el segundo factor independiente más común asociado a la trombosis venosa<sup>192</sup>. Un 6% de los pacientes con trombosis venosa presentan esta mutación<sup>192</sup>, y su papel es algo más alto en el sur de Europa<sup>203</sup>.

Los heterocigotos tienen un riesgo aumentado de padecer trombosis cerebral y trombosis venosa profunda, especialmente si se trata de una mujer que consume anticonceptivos orales. Esta mutación produce un incremento en los niveles plasmáticos de la protrombina (aproximadamente del 30% en heterocigotos y del 70% en homocigotos) que se traduce en una hiperactividad de la vía común de la coagulación<sup>192</sup>. Sin embargo, la concentración de protrombina no es útil para distinguir portadores por lo que no debe utilizarse como prueba de cribado para este defecto.

#### 1.5.2.2.1.3. Deficiencia de antitrombina III

La antitrombina III (actualmente más conocida por antitrombina) es una

proteína que se sintetiza en el hígado, que actúa como un inhibidor natural de la cascada de la coagulación al inhibir la trombina y otros factores, como el FX activado y el FIX activado.

El déficit de AT se debe a varias mutaciones en el gen responsable de su síntesis, cuyo locus se encuentra en 1q23-25<sup>204</sup>. Se hereda de forma autosómica dominante. Hay dos tipos de déficit de AT: a) con niveles en plasma disminuidos (tipo 1), b) con niveles normales pero con funcionalidad comprometida (tipo 2). El tipo 2 se subdivide en tres subtipos dependiendo de la localización de la mutación: IIa (lugar reactivo defectuoso), IIb (lugar defectuoso del anclaje de la heparina) y IIc (grupo variado de mutaciones). El tipo IIa se relaciona con un riesgo aumentado de tromboembolismo similar al del déficit tipo I, que es el más prevalente (80% de los casos); el IIb se asocia con un riesgo de tromboembolismo venoso bajo<sup>205</sup>. El déficit de AT tipo I ocurre en el 0.02% de la población<sup>102</sup>. Los afectados son heterocigotos con niveles de actividad sobre el 50%; la presentación homocigótica no es compatible con la vida. A menor actividad, mayor riesgo de tromboembolismo.

El déficit de AT también puede ser adquirido en ciertas circunstancias clínicas: sepsis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad respiratoria progresiva, insuficiencia hepática, síndrome nefrótico, ingesta de estrógenos, anticonceptivos orales, embarazo, durante el tratamiento con l-asparaginasa y heparina.

La medición del antígeno AT no es adecuado como cribado porque no detecta alteraciones en la actividad, por lo que se deben realizar estudios funcionales. Éstos son de dos tipos: actividad inhibitoria progresiva o bien actividad del cofactor de la heparina, siendo de elección este último para despistaje en pacientes con sospecha de trombofilia porque detecta todos los casos de deficiencia de AT con relevancia clínica.

#### 1.5.2.2.1.4. Deficiencia de proteína C

Es una enzima dependiente de vitamina K producida en el hígado y que está codificada por el gen PROC situado en el locus CR2q14. Esta proteína C circula en forma inactiva, aunque puede activarse (convirtiéndose en proteína C activa) con la trombina. Este proceso ocurre más eficientemente cuando se une al complejo trombomodulina-trombina en la superficie endotelial, convirtiéndose en una proteasa de serina con propiedades tanto anticoagulantes como profibrinolíticas. La PC tiene un dominio para interactuar con los fosfolípidos y el Ca<sup>++</sup> y un dominio serin-proteasa

activado por la trombina que expone el lugar activo. Esta activación tiene lugar ante trombomodulina y lleva a cabo su función inhibitoria al añadirse proteína S con la presencia de fosfolípidos y Ca.

En presencia de proteína S, la PC degrada las formas trombin-activas del factor V y VIII que son necesarias para propagar la cascada de coagulación llevando a la formación de trombina. Además, la PC activada forma complejos con el PAI-1, disminuyendo el PAI-1 libre y con ello disminuye la inhibición del activador del factor tisular. Éste se convierte a plsmínógeno con la ayuda de la enzima plasmina, que interviene en la fibrinólisis.

Se han identificado dos tipos de defectos en la PC: a) tipo I, dónde existe una reducción en la PC antigénica y funcional; y b) el tipo II, en el que existe evidencia de una molécula anormal de la PC (PC funcional disminuida y PC antigénica normal) <sup>206-208</sup>.

En la población sana la prevalencia de déficit de PC es de 0.2-0.5% <sup>209, 210</sup>. El déficit se hereda de forma dominante, siendo asintomáticos la mayor parte de los heterocigotos y letal en los homocigotos. Cuando se manifiesta, los síntomas más frecuentes son tromboembolismo venoso y embolismo pulmonar sobre la 4ª década de la vida. Pueden darse déficits adquiridos de PC en la coagulación intravascular diseminada, hepatopatías, anticoagulación oral, postcirugía, sepsis e infección viral como la varicela <sup>211-213</sup>.

Al igual que con la AT, no se debe medir el antígeno como despistaje sino la alteración funcional. Puede haber artefactos con los tests porque los valores pueden verse afectados por la resistencia a la PC activada <sup>214</sup> o las altas concentraciones de factor VIII <sup>215</sup>.

#### 1.5.2.2.1.5. Deficiencia de proteína S

Es también una proteína vitamina K dependiente que actúa como cofactor de la proteína C degradando las formas activas FV y FVIII. Inhibe, por lo tanto, la propagación de la coagulación al dar lugar a una menor producción de trombina. También puede inhibir la activación de protrombina de forma directa al interactuar directamente con los factores activados FV y FX. Se sintetiza en el hepatocito, en las células y en las plaquetas. En la circulación, la proteína S (PS) se encuentra en dos formas: un 50% en forma libre y el otro 50% en una forma unida al complemento C4b. Sólo la forma libre puede actuar como cofactor de la PC. La proteína de complemento

C4b es un reactante de fase aguda que puede elevarse en distintas enfermedades causando un aumento de PS unida e inactiva. De ahí que el déficit de PS en la fase aguda de una enfermedad, deba tomarse con cautela.

El gen *PROS1* codifica la PS y se ha mapeado al loci 3p11.1 y la mutación se trasmite de forma autosómica dominante.

La prevalencia del déficit de PS es incierto, pero está probablemente entorno al 0.1% <sup>210</sup>. Se han descrito los siguientes defectos atendiendo a las concentraciones de PS total, proteína S libre y actividad del cofactor de la proteína C activada: a) tipo I en la que hay una reducción de la PS total (antigénica y funcional); b) tipo II, en la que existe una PS funcionalmente anormal (PS total antigénica-normal, antígeno de la PS libre-normal, pero actividad de PS reducida); y c) tipo III, en la que la PS total antigénica es normal pero el antígeno y la actividad funcional están disminuidos. El 95% de los déficit de PS son cuantitativos (2/3 son tipo I y 1/3 son tipo III); el 5% son tipo II (aunque puede estar ligeramente infraestimado porque muchos laboratorios no miden actividad funcional) <sup>216</sup>. Por otro lado, el déficit tipo I y el III coexisten en la misma familia por lo que se ha sugerido que son variantes fenotípicas del mismo defecto genético <sup>217</sup>, que se expresan como tipo I o III según la edad <sup>218</sup>, o el número de alelos mutados <sup>219, 220</sup>.

Idealmente se debería determinar PS total y libre, tanto antigénica como funcional. Sin embargo pocos laboratorio miden actividad funcional. Aunque la mayoría de los estudios epidemiológicos se han enfocado en la PS libre, el hallazgo de que la PS-C4BP expresa actividad anticoagulante <sup>221, 222</sup>, sugiere que la cantidad de PS total también afecta al riesgo trombótico. Este hecho se apoya en que en las familias con déficit mixto I/III y aquellos con déficit tipo I tienen aproximadamente 2 veces más riesgo que los tipo III en comparación con los miembros de la familia sin déficit <sup>223</sup>.

Teniendo en cuenta que es una proteína de síntesis hepática y vitamina K dependiente, hay diversas situaciones clínicas en las que la S puede estar alterada (déficit adquirido de PS): período neonatal, embarazo, enfermedad hepática o renal, CID, episodios inflamatorios, episodio trombótico agudo, fármacos (anticoagulantes orales, asparraginas, estrógenos), sepsis, infecciones virales como la varicela o HIV <sup>211-213</sup>.

#### 1.5.2.2.1.6. Hiperhomocistinemia

La homocisteína (HCy) es un aminoácido procedente de la dieta y del

catabolismo de las proteínas, y es un homólogo del aminoácido cisteína. Alternativamente, la homocisteína puede derivar de la metionina eliminando el grupo metil en la última terminal C. El mecanismo por el que la hiperhomocistinemia afecta al riesgo de trombosis se desconoce. Existen factores genéticos y adquiridos que interaccionan para establecer las concentraciones de HCy en plasma. Entre las causas genéticas se encuentra el defecto genético del metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y de la cistationina B-sintetasa; dos enzimas involucradas en el metabolismo intracelular de la Hcy que puede resultar en el déficit enzimático y con ello, aumento de la HCy. La mayoría de las mutaciones en los genes MTHFR son raras y sólo tienen consecuencia en homocigosis o en heterocigosis compuesta. Entre las causas adquiridas se encuentra la poca ingesta de folato, vit B6 o B12 <sup>224, 225</sup>. En estudios prospectivos, se ha visto que por cada aumento de 5  $\mu\text{mol/l}$  de los niveles de Hcy, aumenta el riesgo de trombosis venosa en un 27% (1-59%) y en los retrospectivos un 60% (10-134%). <sup>226</sup>.

Existen diferentes factores hereditarios, patológicos, nutricionales y farmacológicos capaces de producir aumento de la HCy. La metileno tetrahidrofolato reductasa, la metileno tetrahidrofolato dehidrogenasa, la metionin sintasa, la metionin sintasa reductasa, la síntesis de cobalamina y la cistationin B-sintasa son enzimas que juegan un papel en el metabolismo de la HCy. La deficiencia de la actividad enzimática resulta en HCy y homocistinuria. La heterocigosidad u homocigosidad de las mutaciones de los genes de estas enzimas pueden participar en el aumento de riesgo de trombosis al causar hiperhomocistinemia.

El polimorfismo C->T en el nucleótido 677 en el gen MTHFR, conocido como mutación C677T del gen MTHFR, es responsable de la sustitución de una alanina por una valina y resulta en la síntesis de una forma de MTHFR termolábil ligeramente disfuncionante que causa niveles de homocisteína elevados en presencia de déficit de folato <sup>227, 228</sup>. Los niveles de folato son importantes en la asociación entre mutación MTHFR e hiperHCy, dado que si son normales, no se observa asociación entre ambas. <sup>229</sup> Igualmente, unos niveles de vitaminas (B6-B12) normales ayudan a mantener unas concentraciones de HCy normales <sup>229, 230</sup>. Por otro lado, los niveles de HCy en niños pueden aumentar ligeramente con la edad <sup>231</sup>. Desde que el aumento de HCy se asocia con un aumento del riesgo de recurrencia de infarto <sup>232</sup> sin un claro punto de corte <sup>233</sup>, es recomendable su detección en niños y la suplementación con ácido fólico <sup>228</sup>. Es probable que no sea el genotipo *per se* el que genere el riesgo de infarto cerebral arterial sino la interacción de este genotipo con un aumento de los niveles de HCy en plasma

por una cantidad de folato en la dieta insuficiente<sup>234</sup>.

Diversos estudios han analizado la contribución de esta mutación en la enfermedad vascular con resultados controvertidos <sup>235, 236</sup>. Se ha demostrado un aumento de la prevalencia del genotipo TT en series de casos con enfermedad vascular frente a controles en pacientes de los Países Bajos <sup>237</sup>, Irlanda <sup>238</sup>, Italia <sup>239, 240</sup> y Japón <sup>232, 241</sup>. Sin embargo, otros estudios epidemiológicos extensos no han encontrado diferencias significativas <sup>242-244</sup>. Las razones pueden estar en la selección de pacientes en cuanto a la edad o manifestaciones clínicas en el momento de la inclusión, así como a diferencias en la prevalencia atendiendo al área geográfica estudiada <sup>234</sup>. La mutación MTHFR en la población caucásica tiene una frecuencia entre el 5 y el 12% siendo del 1.4% en la población americana autóctona <sup>245</sup>. En Europa hay un gradiente Norte-Sur con una alta prevalencia entre los países mediterráneos <sup>246, 247</sup>, incluso en algunas poblaciones puede haber un cierto nivel de microheterogeneidad como por ejemplo entre el norte y sur de Italia <sup>246</sup>. Sin embargo, en la población africana subsahariana la prevalencia es extremadamente baja <sup>188</sup>. En España se ha referido un aumento de la frecuencia de individuos TT después del año 1982, probablemente debido al inicio del tratamiento con folato a todas las embarazadas de forma precoz para evitar defectos del tubo neural <sup>248</sup>.

Respecto al polimorfismo A1298C, se estima en 9-20% en estado heterocigoto en la mayoría de los grupos <sup>249</sup>, y por sí mismo no parece aumentar la HCy aunque sí en conjunción con C677T llevando al descenso de la actividad enzimática y al aumento de las concentraciones de HCy <sup>250</sup>.

En cuanto a la hiperhomocisteinemia por deficiencia congénita de sintasa b de cistationina o de sintasa de metionina, la homocistinuria clásica, es un error innato del metabolismo debido a una deficiencia de la cistationina b-sintetasa. Predispone a enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

#### 1.5.2.2.1.7. Elevación de la lipoproteína (a)

La elevación de la lipoproteína (a) (LPa) es un factor de riesgo de aterosclerosis y de enfermedad cardiovascular. La LPa es esencialmente una LP de baja densidad con un añadido covalente de glicoproteína llamada apolipoproteína (a). Las concentraciones de LPa en suero están influidas escasamente por las condiciones ambientales como la dieta. La similitud de los segmentos de apoLPa con los lugares



del plasminógeno dónde se ancla la fibrina (kringles), se piensa que es responsable de la actividad antifibrinolítica de la LPa. En estudios in vitro se ve que la LPa compete por el plasminógeno por los lugares de anclaje a un receptor endotelial específico y que puede interferir con la fibrinólisis mediada endógenamente. La LPa también se ancla e inactiva al inhibidor del factor tisular <sup>251</sup> interfiriendo en la actividad anticoagulante de éste.

#### *1.5.2.2. Trombofilias adquiridas*

La oclusión vascular por un coágulo de fibrina o cúmulo plaquetario puede ocurrir en un vaso sanguíneo de cualquier calibre. Existe un número amplio de enfermedades que se asocian a la oclusión vascular arterial o venosa como las vasculitis del lupus o de la enfermedad de kawasaki, los defectos metabólicos como la homocistinuria, las hemoglobinopatías como la drepanocitosis y la policitemia. La activación de la coagulación como complicación de una coagulación intravascular diseminada puede también ocasionar trombosis micro y macrovascular. Las propias técnicas intervencionistas pueden predisponer a trombosis como ocurre en los neonatos enfermos que precisan utilizar catéteres vasculares o en los niños con leucemia que reciben tratamiento con L-asparaginasa que deplecciona las proteínas anticoagulantes. Además de la lesión del vaso, hay otros mecanismos que llevan a la trombosis: la agregación plaquetaria anormal, la alteración en la fibrinólisis y un flujo sanguíneo reducido. La trombosis arterial parece depender más del daño vascular y de la activación plaquetaria, mientras que la trombosis venosa generalmente ocurre en situaciones de bajo flujo asociadas a la activación de los mecanismos de la coagulación o a la disfunción del sistema fibrinolítico.

Dentro de las trombofilias adquiridas destaca por su relevancia potencial en la patología fetal o neonatal los anticoagulantes circulantes adquiridos (inhibidores) que dan lugar al síndrome antifosfolípido. Éste se debe a autoanticuerpos (APL) que reaccionan con los fosfolípidos interfiriendo con la coagulación; el más común es el anticoagulante lúpico que se encuentra en pacientes con lupus eritematoso, en aquellos con otras enfermedades vasculares-del colágeno, y en ocasiones, después de infecciones. En los niños se ha aislado anticuerpos antilúpico-like transitorios después de infecciones virales. Estas formas transitorias no parecen asociarse a mayor riesgo de

trombosis.

El síndrome antifosfolípido (APL) se caracteriza por trombosis recurrente venosa o arterial o abortos. El diagnóstico requiere al menos un episodio clínico de trombosis o morbilidad en el embarazo, y al menos una alteración del laboratorio <sup>252</sup>. La alteración del laboratorio incluye: niveles elevados de anticuerpos dirigidos a la membrana de los fosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina), o a sus proteínas plasmáticas asociadas (sobre todo la glicoproteína beta2), o evidencia de anticoagulante lúpico circulante. Estos anticuerpos deben estar presentes al menos en dos ocasiones separadas al menos 12 semanas. Por otro lado, el mecanismo exacto por el cual los APL se asocian al riesgo trombotico no está bien esclarecido, siendo objeto de debate la diana de estos anticuerpos, bien la proteína B2-GPI, la protrombina, o bien la PC o la PS o complejos de éstas con los fosfolípidos.

El síndrome APL puede ocurrir en personas sin ninguna enfermedad anterior (forma primaria) o bien asociado con el lupus u otras enfermedades reumáticas o autoinmunes (forma secundaria). La prevalencia de APL no es bien conocida, pero podría estar entre el 1 y el 5% en la población. Los órganos que padecen el fenómeno tromboembólico asociado pueden ser cualquiera, entre ellos, el sistema venoso (trombosis venosa profunda), el SNC (infarto isquémico arterial, trombosis venosa), corazón (IAM) y pulmones (tromboembolismo pulmonar) <sup>253</sup>. Existe cierta evidencia que apoya la hipótesis de que el síndrome APL se asocia a IAM <sup>254-256</sup> y con el infarto isquémico cerebral <sup>253, 254, 257-259</sup>.

### **1.5.3. Trombofilia e ICAN**

A continuación se aborda la relación entre trombofilia e hipercoagulabilidad de la madre o del neonato y el ICAN.

#### **1.5.3.1. Hipercoagulabilidad fisiológica durante el embarazo e ICAN**

Se ha señalado en el apartado 1.4.2, el aumento de la predisposición a la trombosis durante el embarazo y debido a los cambios fisiológicos que se producen durante aquél, también durante el parto.

### 1.5.3.2. Trombofilia materna en el ICAN

La trombofilia materna primaria supone un riesgo aumentado durante su embarazo. Entre las complicaciones del embarazo están la pérdida en el segundo trimestre, la abrupcio, la restricción del crecimiento fetal intraútero grave que empieza en el segundo trimestre y la preeclampsia grave temprana <sup>260-263</sup>. Estas alteraciones en la coagulación pueden predisponer a la trombosis de la cara materna de la placenta, donde las arterias espirales uterinas perfunden los vasos de las vellosidades fetales en un área de baja presión. Las alteraciones en la coagulación heredadas pueden llevar a la trombosis en el lado fetal de la placenta y ser una fuente de émbolos al cerebro vía hepática y circulación pulmonar. En concreto, las madres portadoras de la mutación del FVL, tienen un aumento del riesgo en el embarazo de sangrados, abortos, preeclampsia, CIR, abrupcio, parto prematuro e infarto placentario <sup>264-266</sup>.

Aunque el papel de la *trombofilia hereditaria* en la madre como factor de riesgo de ICAN ha sido escasamente estudiado, un estudio no controlado encontró un alto porcentaje de trombofilia (55%) en las madres de estos neonatos <sup>55</sup>. Sin embargo, este estudio no demuestra que la trombofilia materna conlleve riesgo ya que no dispuso de una cohorte control de madres cuyos hijos no presentaron ICAN. En el único estudio controlado disponible, los hijos de madres portadoras de la mutación del FVL y de la mutación PTG20210A tuvieron un riesgo 8,5 (IC 95%: 4,1-17,5) y 2,1 (IC 95%: 0,5-7,5) veces superior de ICAN que los hijos de madres no portadoras, respectivamente <sup>90</sup>. No obstante, el diseño retrospectivo del estudio, el pequeño número de casos y las limitaciones de la cohorte control escogida (**Tabla 12**), hace que sean precisos más estudios para obtener conclusiones firmes.

Por otro lado, estudios que han examinado a las madres de niños con infarto y portadores de la mutación del FVL, encuentran que es frecuente la presencia de una historia de embarazo con factores de riesgo relacionados con el infarto perinatal, como son el aborto espontáneo, la preeclampsia o las alteraciones de la monitorización fetal y las alteraciones placentarias <sup>152, 267-270</sup>.

En adultos, los APL son factores de riesgo trombofílico bien establecidos. Los pacientes con altas concentraciones de APL tienen alto riesgo de trombosis venosa y arterial, abortos repetidos, y trombosis placentaria <sup>271</sup>. Sin embargo, aunque

ocasionalmente se ha referido su presencia en mujeres con hijos con ICAN, el papel de los mismos ha sido rara vez considerado en los estudios por la ausencia de consenso acerca de cuál de ellos es más trombogénico, por la pobre estandarización de los estudios y el excesivo volumen de sangre necesario para testarlos <sup>11</sup>. En el único estudio controlado disponible que ha examinado el papel de la trombofilia adquirida en la madre y el riesgo de infarto en el neonato, y que corresponde al estudio controlado mencionado anteriormente, la presencia de APL en la madre incrementó 3,9 veces (IC 90% 1,5;10,0) el riesgo de ICAN. El papel de otros factores trombofílicos maternos, no necesariamente hereditarios, como las altas concentraciones de HCy, LPa y de los factores VIII, IX y XI, no se ha examinado hasta el momento.

**Tabla 12 | Estudios que han analizado la asociación de la trombofilia materna y el ICAN**

Autor, año	Casos	Controles	FV	FII	MTHFR	ATIII	PC	PS	Lp (a)	HCy	APL
Curry 2007 <sup>55</sup>	60	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Simchen 2009 <sup>90</sup>	23	631	X	X	X	X	X	X	X	-	X

### 1.5.3.3. Trombofilia primaria paterna y otros familiares, e ICAN

No existen estudios que haya examinado la presencia de factores trombofílicos en el padre y su relación con el ICAN. Sin embargo, en un porcentaje de niños con infarto, las mutaciones del neonato no coinciden con las de la madre, por lo que el padre podría jugar un papel en estos casos <sup>59, 106</sup>.

Tampoco existen estudios que haya examinado la presencia de factores trombofílicos en otros familiares y su relación con el ICAN. Sin embargo, sí se ha relacionado la trombosis venosa con una historia familiar con trombofilia al aumentar el riesgo del neonato de presentar episodios de trombosis venosa más de 2 veces y hasta 4 veces cuando más de un familiar estaba afectado. Para aquellos con factor de riesgo genético y ambiental y una historia familiar positiva, el riesgo fue de 64 veces mayor que para aquellos sin factor de riesgo conocido y sin historia familiar positiva <sup>272</sup>.

### 1.5.3.4. Evidencia de la relación trombofilia con el ICAN

La trombofilia no es una enfermedad, es una predisposición a la trombosis y su estrategia de manejo no está muy definida en adultos y claramente poco establecida en niños. En la actualidad, el papel de la trombofilia en el infarto pediátrico está poco caracterizado <sup>101</sup>.

La prevalencia de la trombofilia en el ICAN oscila entre el 23 y el 68% <sup>20, 55, 59, 71, 79, 90, 273-277</sup>. Esta marcada diferencia puede ser explicada por la diferente extensión de factores examinados en cada estudio (**Tabla 13**), la población estudiada, la definición de ICAN, y quizás por las diferentes edades postnatales en el momento de la evaluación de trombofilia en cada estudio.

La heterogeneidad de los estudios implica que aunque se sospeche que la trombofilia juega un papel en la génesis del ICAN, resulta muy controvertido establecer su contribución real.

**Tabla 13** Factores trombofílicos genéticos y/o adquiridos en los estudios publicados que incluyen en su serie neonatos con ICAN

	Casos	Control	FVL	FII	MTHFR	AT	PC	PS	HCy	LPa	APL
Zenz 1998 <sup>278</sup>	9	152	X	X							
Hagstrom 1998 <sup>273</sup>	22	65	X								
McCull 1999 <sup>274</sup>	6	219	X	X	X						
Gunther 2000 <sup>59</sup>	91	182	X	X	X	X	X	X		X	
Kenet 2000 <sup>275</sup>	7	118	X	X	X	X	X	X			X
Mercuri 2001 <sup>71</sup>	24	-	X				X	X			
Carrilho 2001 <sup>279</sup>	14	-	X	X	X	X	X	X		X	X
Golomb 2001 <sup>5</sup>	22	-	X	X	X	X	X	X		X	
Hogeveen 2000 <sup>280</sup>	11	94							X		
Kurnik 2003 <sup>79</sup>	215	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Rook 2005 <sup>281</sup>	10	-			X						
Salih 2006 <sup>276</sup>	23	-				X	X	X			X
Miller 2006 <sup>282</sup>	35	437	X	X	X						
Suppiej 2007 <sup>277</sup>	21	-	X	X		X	X	X			
Curry 2007 <sup>55</sup>	50		X	X	X		X	X	X	X	
Herak 2009 <sup>283</sup>	26	112	X	X	X					X	
Simchen 2009 <sup>90</sup>	47	145	X	X	X	X	X	X			X
Lee 2010 <sup>284</sup>	7	-	X	X	X	X	X	X			X
Kirton 2010 <sup>20</sup>	47	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Renaud 2010 <sup>285</sup>	86	-	X	X							
Laugesaar 2010 <sup>286</sup>	49	400	X	X							
Gelfand 2013 <sup>287</sup>	13	86	X	X	X						

Una revisión sistemática acerca del papel de la trombofilia en el ictus isquémico arterial, confirmó que la mutación del FVL constituye un factor de riesgo en el ICAN<sup>100</sup>. Esta revisión sistemática también encontró que la mutación PTG20210A aumentaba el riesgo (OR 2,02; IC: 1,02-3,99), lo que no parecía desprenderse del análisis individual de los estudios controlados<sup>59, 90</sup>. Sin embargo, alertaba sobre las limitaciones importantes de esta revisión para sacar conclusiones dirigidas a la población neonatal.

Se desconoce el riesgo asociado a la presencia concomitante de más de un factor trombofílico (hereditario o adquirido), o cuando éstos se asocian con otros factores de riesgo no trombofílicos (asfixia, sepsis, meningitis, deshidratación, etc.). En niños mayores, la combinación de varios factores trombofílicos aumenta el riesgo de ictus isquémico arterial (OR 18.8; 95% CI 6.5-54.1)<sup>100</sup> como ocurre, por ejemplo, con la interacción del FVL con la HCy o el déficit de PC<sup>275, 288</sup>. En neonatos, no es factible responder a esta cuestión dado que los estudios disponibles cuentan con pequeñas cohortes de neonatos, diferentes diseños (incluyendo la edad de evaluación y selección de controles), y diferente extensión del panel de factores estudiados, así como el potencial confusor de las alteraciones transitorias de algunos factores<sup>100 101</sup>. Además, se desconoce la prevalencia certera de los diferentes factores trombofílicos en la población. No obstante, es lógico presuponer que la combinación de factores trombofílicos conllevará un mayor riesgo de ICAN que la presencia individual de uno de ellos.

En la **Tabla 13** se señalaban los estudios que realizan determinaciones de factores trombofílicos en series de ICAN; en la **Tabla 14** se muestran sólo los estudios caso-control con los riesgos publicados para cada factor alterado.

**Tabla 14** ■ **Estudios en ICAN casos-control que incluyen el estudio de factores trombofílicos (valores expresados en odds ratio, con su IC95%) \***

	Casos	Control	FVL	FII	MTHFR	PC	LPa	APL
<b>Zenz 1998</b> <sup>278</sup>	9	152	1,02 (0,05-19,25)	3,82 (0,14-101,25)				
<b>Hagstrom 1998</b> <sup>279</sup>	22	65	11,81 (2,17-64,13)					
<b>McCull 1999</b> <sup>274</sup>	6	219	8,56 (0,83-87,36)	3,00 (0,15-60,16)	1,46 (0,162-13,2)			
<b>Gunther 2000</b> <sup>29</sup>	91	182	3,95 (1,72-9,03)	2,04 (0,5-8,37)	1,60 (0,77-3,29)	-	4,84 (2,16-10,86)	
<b>Kenet 2000</b> <sup>275</sup>	7	118	3,54 (0,34-36,86)	6,39 (0,57-70,94)	4,16 (0,86-20,20)	7 (0,7-65,1)		6,08 (1,5-24,3)
<b>Miller 2006</b> <sup>282</sup>	35	437	0,89 (0,11-6,96)	3,25 (0,66-15,92)	0,95 (0,32-2,81)			
<b>Herak 2009</b> <sup>283</sup>	26	112	7,17 (1,13-45,38)	0,45 (0,02-8,71)	1,85 (0,53-6,45)		-	
<b>Simchen 2009</b> <sup>90</sup>	47	145	4,08 (1,54-10,78)	1,90 (0,44-8,31)	1,32 (0,56-3,11)	12,2 (2,5-59,9)		4,1 (1,4-12,2)
<b>Laugesaar 2010</b> <sup>286</sup>	49	400	0,67 (0,08-5,29)	0,62 (0,08-4,84)	-			
<b>Gelfand 2013</b> <sup>287</sup>	13	86	0,54 (0,03-10,37)	2,11 (0,08-54,53)	0,61 (0,07-5,26)			

\* No se incluye la AT, PS ni la HCy porque no hay resultados de ninguna de ellas

La evidencia de la literatura sobre los factores trombofílicos hasta ahora deja en el aire qué factores trombofílicos son los que se deben determinar en estudios caso-control de base poblacional en neonatos y sus madres con ICAN bien definidos <sup>157</sup>.

#### 1.5.4. Coste efectividad de los estudios de trombofilia en el binomio ICAN - padres

Las alteraciones en la coagulación son la causa principal de muerte en el mundo, con una estimación del coste en tratamiento en más de 250 billones de dólares y se prevén más del triple de 818.1 billones de dólares para el 2030 <sup>289</sup>.

En las dos últimas décadas, la investigación en alteraciones trombofílicas ha aumentado considerablemente. Este conocimiento se ha incorporado a la práctica clínica, realizando cribados amplios que involucran a múltiples factores protrombóticos en pacientes con tromboembolismo venoso. Sin embargo, han surgido dudas sobre si los resultados encontrados en el cribado de trombofilia son suficientemente relevantes como para cambiar las decisiones en la clínica <sup>290</sup>. De hecho existe algún estudio que se

detiene en analizar si el cribado de trombofilia es beneficioso en términos de evolución clínica para el paciente, calidad de vida y costes <sup>291</sup>. Las dudas y la controversia se acentúan todavía más para la trombosis arterial (IAM e infarto cerebral).

En adultos, la asociación de la trombofilia es débil o inexistente con la trombosis arterial. Los estudios amplios sugieren que el FVL no es un factor de riesgo para el IAM, pero podría ser la causa en mujeres con algunos factores de riesgo como el tabaco y el uso de anticonceptivos orales. No hay clara asociación de la mutación PTG20210A, déficit PC, déficit PS, AT y el riesgo de IAM, tampoco con el que ocurre en edades tempranas. En cuanto al infarto arterial cerebral, sólo el síndrome antifosfolípido es un factor de riesgo establecido, aunque la mutación FVL y PTG20210A podrían ser factores de riesgo en edades más tempranas <sup>177</sup>.

La utilidad clínica del cribado de trombofilia en pacientes con trombosis arterial depende de numerosos factores. Lo más importante es considerar la prevalencia del factor de riesgo que necesita ser detectado en la población y sobre todo, si su detección afectará al manejo clínico. En adultos, la experiencia clínica nos dice que la mayoría de infartos de miocardio y cerebrales se producen ante la presencia de factores de riesgo cardiovasculares como son la dislipemia, la HTA, el tabaco, y la diabetes. En estos pacientes, el principal factor de riesgo es la enfermedad aterosclerótica, por lo que la probabilidad de detectar también un factor trombofílico es muy baja. Exceptuando al síndrome APL, no hay evidencia que la presencia de un defecto trombofílico en la trombosis arterial deba afectar a la práctica clínica como pueda ser la duración o elección del tratamiento anticoagulante. Esto hace que algunos no recomienden su cribado <sup>177</sup>.

En el neonato, la utilidad clínica de realizar test de trombofilia en el ICAN resulta controvertida cuando no se sabe la contribución real de estos factores en la etiopatogenia, incluso apuntando a que su papel no parece muy relevante. Es preciso confirmar con estudios longitudinales <sup>100</sup> algunas de las hipótesis de la trombofilia que están sobre la mesa, pero para las que actualmente no hay evidencia disponible:

si la trombofilia contribuye a la patogénesis del ICAN

si se asocia a un aumento del riesgo de recurrencia de un nuevo ICAN

si las alteraciones pueden ser predictivas de eventos tromboembólicos fuera del SNC <sup>292</sup> y de problemas cognitivos sutiles en los primeros años de vida <sup>79</sup>.



Por otro lado, una consecuencia de solicitar el estudio a los padres de un neonato con ICAN es la oportunidad de hacer en ellos prevención primaria y secundaria, al detectar alteraciones que de otra forma no se hubiesen detectado, posibilitando medidas preventivas:

reconducir los hábitos hacia otros más saludables en personas con predisposición genética a tener eventos tromboembólicos,

prevenir estos eventos en situaciones de riesgo como pueda ser una cirugía mayor, el tratamiento con quimioterapia, una inmovilización prolongada, etc.

instaurar la profilaxis y vigilancia adecuada ante un embarazo,

aconsejar sobre el riesgo concomitante de la toma de anticonceptivos orales en una mujer portadora de factores trombofílicos.

Claro que, a pesar de las ventajas obvias de estas medidas que protegen a los adultos de un problema de salud grave, puede ser cuestionable el coste-beneficio de un cribado universal con este fin <sup>293</sup>. Por otro lado, los médicos que evalúan madres y/o padres de niños con infarto deben saber que el descubrimiento de factores protrombóticos genéticos puede dificultar la obtención de un seguro médico <sup>294</sup>.

## 2. Hipótesis y Objetivos

## 2. HIPÓTESIS y OBJETIVOS

### 2.1 Hipótesis

1. La población de recién nacidos con ICAN pertenece a una población de riesgo caracterizada por tener antecedentes personales y familiares de riesgo.
2. La presencia de factores trombofílicos hereditarios o adquiridos en la madre o en el niño constituye un importante factor de riesgo de ICAN en los primeros días de vida.
3. La presencia concomitante de factores de riesgo perinatal, neonatal y familiar junto con la presencia de factores trombofílicos identifica a la población de neonatos con mayor riesgo de ICAN en los primeros días de vida.

### 2.2 Objetivos

1. Examinar el papel de los antecedentes alrededor del parto y neonatales, junto con los familiares en el riesgo de ICAN.
2. Dilucidar el papel de los factores trombofílicos hereditarios y adquiridos en la patogénesis y riesgo de que el neonato a término presente un ICAN.
3. Esclarecer si la combinación de factores trombofílicos y no-trombofílicos puede justificar porqué se producen la mayoría de ICAN.

### **3. Métodos**

### 3. MÉTODOS

#### 3.1 Diseño del estudio

Para contestar a los objetivos planteados se diseñó un estudio de casos y controles que incluyó a neonatos (0-28 días de vida) de 35 o más semanas de gestación y a sus progenitores (madre y padre).

#### 3.2 Periodo de estudio y ámbito del mismo

El periodo de estudio se extiende desde el año 2008 al 2013.

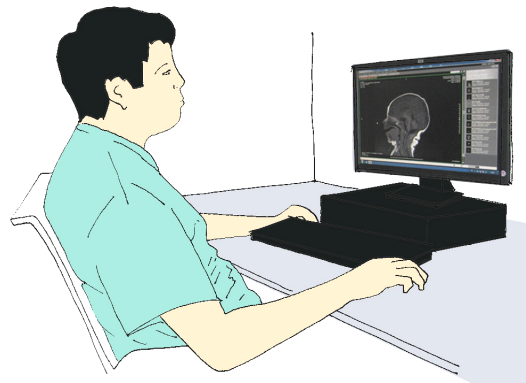
El ámbito del mismo fueron cuatro Hospitales Universitarios con Servicios de Neonatología de nivel IIIB o IIIC. La duración del estudio en cada hospital fue la siguiente: Hospital Universitario La Paz de Madrid los años 2008 y 2009, y en los Hospitales Universitario de Burgos, Clinic-Maternitat de Barcelona y Sant Joan de Dèu de Barcelona durante los años 2010 al 2013. La razón de que el periodo de estudio del Hospital Universitario La Paz de Madrid solo se extendiese del 2008 al 2009 se debió a que los dos investigadores responsables del mismo (JA y AGA) se desplazaron a trabajar a otros Hospitales y se cerró el reclutamiento de pacientes en dicho centro.

#### 3.3 Población

Todos los neonatos incluidos fueron neonatos de más de 35 semanas de gestación.

#### CASOS

Los casos fueron todos aquellos neonatos que presentaron un infarto isquémico arterial, confirmado mediante RM cerebral, con una edad al diagnóstico comprendida entre el nacimiento y los 28 días de vida.



*Confirmación del infarto mediante RM cerebral*

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Con el fin de obtener una población lo más homogénea posible con ICAN y evitar sesgos se excluyeron de la población de estudio todos aquellos neonatos con ICAN con:

- edad cronológica mayor de 28 días de vida,
- encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal o postnatal moderada o grave,
- presentar imagen en RM compatible con un infarto no reciente (infarto fetal),
- presentar una distribución de la lesión en la neuroimagen compatible con un infarto isquémico arterial,
- presentar anomalías congénitas,
- necesitar ECMO durante la etapa previa al infarto,
- anemia ( $Hb < 10$  g/dL) tras el diagnóstico de infarto. Este criterio se debió a que el estudio de factores protrombóticos conlleva la extracción aproximadamente de 5 mL de sangre,
- no entender o presentar dificultades importantes con el idioma castellano.

## CONTROLES

Los controles fueron neonatos sanos y sus progenitores que estaban en la maternidad (no ingresados en neonatología) a la espera del alta a domicilio en el momento de su inclusión ( $\approx 48$  horas de vida). Se seleccionaron dos controles por cada caso. Los controles fueron seleccionados entre los recién nacidos disponibles que cumplieran los criterios de inclusión (muestreo de oportunidad).

Fueron excluidos de la selección de la población control aquellos neonatos con sospecha de infección.

### 3.4 Datos del estudio

Con el objetivo de identificar los factores que pudieran contribuir en la génesis del ICAN se elaboró un cuaderno de recogida de datos específico (**Apéndice 1**) que recogió los siguientes grupos de variables:

### 3.4.1. Características generales

Las variables recogidas en este apartado fueron: fecha de nacimiento, edad gestacional (semanas), sexo, peso al nacimiento, medidas somatométricas al ingreso, control del embarazo, tiempo de ingreso, origen racial, edad de inclusión en el estudio (horas), criterio de inclusión (convulsión, apnea, otro).

### 3.4.2. Factores de riesgo

#### 3.4.2.1 Factores alrededor del parto (factores periparto)

Estos datos se recogieron de la historia obstétrica y perinatal. En la **Tabla 15** se reflejan los factores recogidos y sus definiciones.

Tabla 15. **Definición de los factores analizados alrededor del parto en el RN**

Variable	Definición
<b>PARTO</b>	
Presentación	Tipo de presentación en el parto: cefálica, podálica y transversa
Tipo de parto	Tipo de parto: eutócico, instrumental, cesárea programada, cesárea urgente.
RCTG ingreso	Si se ha realizado un RCTG al ingreso: no realizado, normal, patológico.
Alteración RCTG previo al parto	Si el RCTG estaba alterado. Y si estaba alterado, si tenía: 1) bradicardia sostenida, 2) desaceleraciones tardías, 3) desaceleraciones variables, 4) pérdida de la variabilidad, 5) taquicardia, y 6) otras.
Evento centinela	Presencia de evento centinela. Si el evento estaba presente, cuál era: 1) rotura uterina, 2) abrupcio de placenta, 3) prolapso de cordón, 4) embolismo de líquido amniótico, 5) exanguinación fetal y 6) otros.
Meconiorrexis	Líquido meconial en bolsa amniótica. Si está presente, la intensidad: leve, moderado y muy intenso.
pH arteria	Valor del pH de cordón arterial.
pH vena	Valor del pH de cordón venoso.
pH cordón	Valor del pH del cordón arterial y si no está disponible, el venoso.
pH intrauterino	Valor del último pH intrauterino antes del parto.
Fiebre intraparto	Temperatura en la madre > 37.5°C alrededor del parto. Si está presente, duración y temperatura máxima.
Horas de amniorrexis	Horas de amniorrexis previas al parto.
Tratamiento antibiótico	Utilización de antibióticos horas antes del parto.
Tratamiento con antitérmicos	Utilización de antitérmicos horas antes del parto.
Placenta previa	Placenta previa.
Anestesia y utilización de mórnicos	Tipo de anestesia utilizada en el parto: ninguna, epidural, general. Utilización de mórnicos.

REANIMACIÓN	
<b>Tipo de reanimación</b>	Reanimación: no, estimulación, oxígeno indirecto, presión positiva intermitente, intubación, masaje y fármacos. En el caso de utilizar varias, se elige la más grave.
<b>Apgar al minuto</b>	Valor del Apgar al minuto.
<b>Apgar a los cinco minutos</b>	Valor del Apgar a los cinco minutos.
<b>FiO<sub>2</sub> en la reanimación</b>	FiO <sub>2</sub> al inicio y al final de la reanimación.
<b>SatO<sub>2</sub> en la reanimación</b>	SatO <sub>2</sub> al inicio y al final de la reanimación.
<b>T<sup>a</sup> en la reanimación</b>	Temperatura al inicio y al final de la reanimación.
<b>Respiración espontánea en paritorio</b>	Minutos de vida a los que inicia respiración espontánea en paritorio.

### 3.4.2.2. Factores postnatales (en los 0-28 días de vida)

Los datos se obtuvieron de la historia neonatal. En la **Tabla 16** se reflejan los factores recogidos y sus definiciones.

**Tabla 16. Definición de los factores analizados en los primeros días de vida**

Variable	Definición
<b>CIR</b>	Peso < 2DE para la edad gestacional y sexo, según Carrascosa A, et al. Estudios españoles de crecimiento 2010. Disponible en: <a href="http://www.aeped.es/noticias/estudios-espanoles-crecimiento-2010">http://www.aeped.es/noticias/estudios-espanoles-crecimiento-2010</a> .
<b>Hipertermia</b>	T <sup>a</sup> > 37.5°C (no/durante el parto/después del parto).
<b>Muerte gemelo intrauterino</b>	Si el embarazo es gemelar.
<b>Hemorragia fetomaterna</b>	si Hb < 10 g/dl.
<b>Policitemia</b>	Si el hematocrito venoso > 65%.
<b>Traumatismo obstétrico</b>	Parto dificultoso con clínica asociada al nacimiento (marcas del fórceps, parálisis braquial, etc).
<b>Cardiopatía congénita</b>	Cardiopatía congénita compleja. Día de la cirugía (excluidos aquellos que precisan ECMO).
<b>Canalización</b>	Canalización vía central (vena umbilical / arterial umbilical / femoral). Duración en horas del tiempo de la cateterización.
<b>Trombocitopenia</b>	Nº plaquetas < 100.000 plaq/mm <sup>3</sup> .
<b>Trombocitosis</b>	Nº plaquetas > 300.000 plaq /mm <sup>3</sup> .
<b>Hipoglucemia Neonatal</b>	Valor de glucosa < 40 mg/dl.
<b>Sepsis</b>	Sepsis clínica o analítica con/sin confirmación bacteriológica.
<b>Meningitis</b>	Diagnóstico de meningitis.
<b>Hipotensión preinfarto</b>	Tensión arterial media < 35 mmHg en dos medidas repetidas antes de iniciar la clínica de sospecha de infarto.
<b>Enfermedad metabólica</b>	Alteración metabólica que persiste en dos determinaciones, o error innato del metabolismo.
<b>Deshidratación</b>	Pérdida de peso > 8% en las primeras 48 horas de vida con/sin hipernatremia > 145 mEq/L acompañante.
<b>Diuréticos</b>	Utilización de diuréticos previo la inclusión.



### 3.4.2.3. Factores en la madre

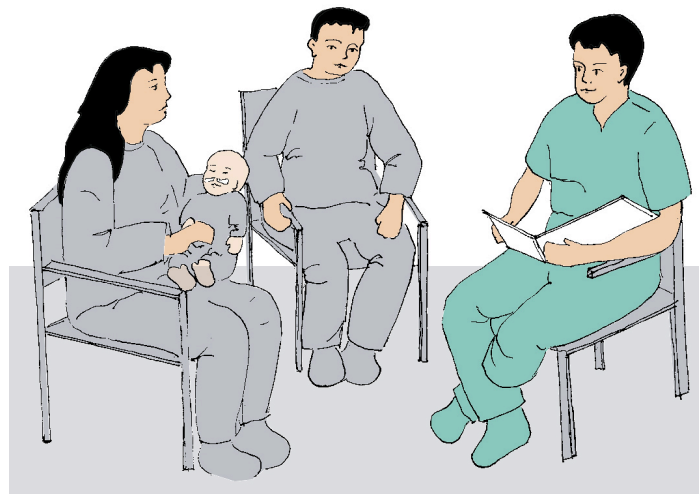
Los datos se obtuvieron a través de la entrevista materna y de la historia ginecológica. En la **Tabla 17** se reflejan los factores recogidos y sus definiciones.

Tabla 17. **Definición de los factores maternos analizados**

Variable	Definición
<b>DURANTE EL EMBARAZO</b>	
Edad madre	Edad (años) de la madre
Edad padre	Edad (años) del padre
FIV	Embarazo por FIV.
Dificultad para el embarazo	Más de un año sin posibilidad de embarazo a pesar de intentarlo con frecuencia.
Preeclampsia	TA elevada durante el embarazo con/sin proteinuria.
Embarazo controlado	Si ha controlado el embarazo por un especialista.
Consumo de tóxicos	Consumo de tóxicos durante el embarazo
Consumo de tabaco	Fumadora.
Exposición a fármacos	Toma de algún medicamento (salvo complejos vitamínicos, hierro o ácido fólico).
Evento hipotensivo	Algún episodio de desvanecimiento.
Número de partos	Número de partos incluido el actual.
Traumatismo alrededor del parto	Caída o golpe de cierta intensidad (accidente de tráfico, caída al suelo).
<b>GENERALES</b>	
Peso	Peso (kilos) de la madre (antes del embarazo).
Talla	Talla (cm) de la madre.
IMC	Índice de masa corporal (peso/talla <sup>2</sup> x100) antes del embarazo. Se considera obesidad un IMC $\geq$ 30.
Nº de gestaciones	Número de gestaciones incluida la actual.
Abortos previos no provocados	Número de abortos previos no provocados.
Hipertensión materna pregestación	Hipertensión materna antes de la gestación.
Colagenosis (Lupus / dermatomiositis)	Presencia de enfermedades del colágeno.
Trombosis venosa profunda	Clínica de trombosis venosa profunda (diagnosticada con pruebas de imagen y/o clínica de claudicación intermitente). Las varices superficiales no se incluyen.
Trombocitosis materna	Trombocitosis materna conocida
Trombocitopenia materna (PTI)	Trombocitopenia materna conocida.
Trombofilia conocida	Enfermedad trombofílica conocida.
Ovario poliquístico	Diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.
Diabetes materna	Diabetes materna.
Migraña	Episodios de migraña.
Epilepsia	Diagnóstico de epilepsia.
Anticonceptivos orales	Toma de anticonceptivos previo al embarazo.
Otro Antecedente Materno	Algún otro antecedente de interés (cuál).

**3.4.2.4. Antecedentes familiares**

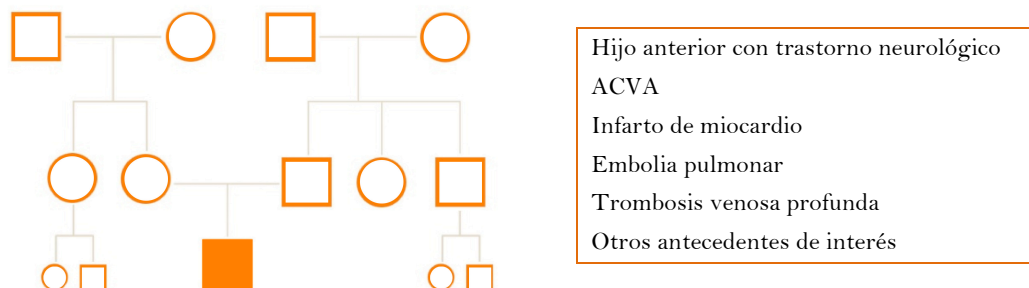
Después de solicitar el consentimiento informado para el estudio, se realizó una entrevista a los padres buscando antecedentes familiares de enfermedad tromboembólica (hijo anterior con trastorno neurológico, angina o infarto de miocardio, tromboembolismo venoso profundo, ictus, embolia pulmonar) y se elaboró un árbol genealógico de antecedentes (**Figura 11**).



*Entrevista con las familias*

En la **Tabla 18** se reflejan los factores recogidos en familiares de primer grado como de segundo-tercer grado. Se consideran familiares de primer grado de consanguinidad respecto al neonato, únicamente sus padres. El resto de familiares, incluidos los hermanos, son de segundo-tercer grado.

**Figura 11.** ■ **Ejemplo de árbol genealógico**    **Tabla 18.** ■ **Antecedentes familiares**

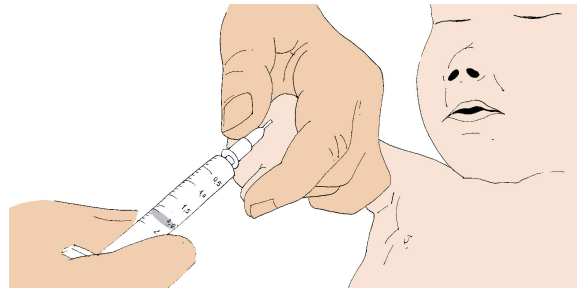


### 3.4.2.5. Factores trombofílicos

#### Momento del análisis:

CASOS: el estudio de factores trombofílicos se realizó lo más próximo a la sospecha diagnóstica de infarto, una vez confirmado que cumplía los criterios de inclusión y se había solicitado el consentimiento informado por escrito.

CONTROLES: el estudio de factores trombofílicos se realizó tras obtener el consentimiento informado. El análisis se hizo coincidir con la extracción de las pruebas metabólicas, que se realiza sistemáticamente alrededor de las 48 horas.



*Análisis de sangre*

#### Metodología

La cantidad extraída para realizar el estudio de trombofilia fue de 5 ml (**Tabla 19**). La metodología utilizada para procesar las muestras y realizar las determinaciones es un factor importante para dar validez a los resultados. Los centros incluidos en el estudio utilizan técnicas con una validez contrastada. En la **Tabla 19** se resume el procesamiento de las muestras que fue homogéneo en todos los hospitales. En la **Tabla 20** se expone la metodología utilizada para determinar cada uno de los factores y en la **Tabla 21** se muestran los valores de referencia habitualmente utilizados en la práctica clínica en estos centros.



*Tubos de muestras*

Tabla 19. **Procesamiento de muestras**

<b>Mutación FV_G1691A</b> <b>Mutación PT_G20210A</b> <b>Mutación MTHFR_C667T</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- extracción de DNA procedente de muestra de paciente (1,5 cc de sangre total en tubo de EDTA o citrato)</li> <li>- amplificación <i>multiplex</i> con sondas.</li> <li>- una hibridación reversa</li> </ul> <p>Las muestras de sangre y componentes del kit (sondas, enzima restricción,..) se mantienen a -20°C.</p>
<b>AT funcional</b> <b>PC funcional</b> <b>PS funcional</b> <b>ACL</b> <b>AL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- extracción de 2 cc sangre a un tubo con citrato sódico al 3.8 %, en la proporción de 9 volúmenes de sangre con 1 volumen de citrato sódico 1/10 (hasta la marca indicada en el tubo).</li> <li>- Centrifugación de la muestra antes de 1 hora a <math>3500 \pm 500</math> rpm, durante 15 minutos a temperatura ambiente.</li> <li>- Las muestras pueden conservarse durante 4 horas entre +2°C y +8°C o bien separar el plasma y congelarlo a <math>-20 \pm 1</math>°C si la determinación no se realiza el mismo día de la extracción.</li> <li>- En el lúpico, se hace el aPTT diluido y el Rusell diluido. Si son patológicos: el Rusell tras dilución de la muestra ½ en plasma normal (prueba de mezclas) y un test de confirmación con exceso de fosfolípidos.</li> </ul>
<b>LPa</b> <b>HCy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- extracción de 1,5 cc sangre a un tubo con gel separador.</li> <li>- Centrifugación de la muestra antes de 1 hora a <math>3500 \pm 500</math> rpm, durante 15 minutos a temperatura ambiente.</li> <li>- Las muestras pueden conservarse durante 4 horas entre +2°C y +8°C o se puede separar el plasma y congelarlo a <math>-20 \pm 1</math>°C si la determinación no se realiza el mismo día de la extracción.</li> </ul>

Tabla 20. **Valores de normalidad referidos por los distintos hospitales**

	<b>HSJD</b>	<b>Clinic</b>	<b>Burgos</b>	<b>La Paz</b>
<b>Mutación FVL_G1691A</b>	No portador	No portador	No portador	No portador
<b>Mutación PT_G20210A</b>	No portador	No portador	No portador	No portador
<b>Mutación MTHFR_C667T</b>	No portador	No portador	No portador	No portador
<b>Déficit AT (%)</b>	80-120 si > 6 meses 30-50 si < 6 meses	80-140	80-120	80-120
<b>Déficit PC (%)</b>	70-130 si > 6 meses 30-50 si < 6 meses	70-140	70-100	70-140
<b>Déficit PS (%)</b>	Libre o Total (60-113)	Libre o Total (60-140)	Libre o Total (70-100)	Libre (60-125)
<b>LPa (mg/dl)</b>	< 30	< 30	< 30	< 30 mg/dl
<b>HCy (umol/l)</b>	< 7.5 si < 10 años	< 12.8	5-20	2.3-6.5
<b>ACL (IgG GPL/ml; IgM MPL/ml)</b>	IgG < 20 IgM < 13	IgG < 15 IgM < 13.5	Ig G < 20 IgM < 18	IgG < 20 IgM < 20
<b>AL</b>	negativo	negativo	34.4-40.4 seg	negativo

Tabla 21. Metodología utilizada en la determinación de cada factor

	<b>HSJD</b>	<b>Clinic</b>	<b>Burgos</b>
<b>Mutación FV_G1691A</b>	PCR en tiempo real.	PCR en tiempo real.	PCR en tiempo real.
<b>Mutación PT_G20210A</b>	PCR en tiempo real.	PCR en tiempo real.	PCR en tiempo real.
<b>Mutación MTHFR_C667T</b>	PCR en tiempo real.	PCR en tiempo real.	PCR en tiempo real.
<b>Déficit AT (%)</b>	Test cromogénico. Analizador: SISMEX Ca-1500. Kit: Innovance ® AT (Siemens).	Test cromogénico. Analizador: BCSXP Siemens. Kit: Berichrom ® AT III (Siemens).	Test cromogénico. Analizador: STA. Kit: Stachrom ® ATIII.
<b>Déficit PC (%)</b>	Test: cromogénico. Analizador : SISMEX Ca-1500. Kit: Berichrom ® Protein C (Siemens).	Test: cromogénico. Analizador: BCSXP Siemens. Kit: Berichrom ® Protein C (Siemens).	Test: cromogénico. Analizador: STA. Kit: Staclot® Protein C.
<b>Déficit PS (%)</b>	Test: cromogénico. Analizador : Sismex CA-1500. Kit: Innovance ® Free Protein S Siemens.	Test: ELISA. Analizador: Triturus (Grifols). Kit: Aeskulisa Protein S (Aesku diagnostics).	Test: cromogénico. Analizador: STA. Kit: STAclot ® Protein S (Total); Liatest Free Protein S (Libre).
<b>LPa (mg/dl)</b>	Test: inmunoturbidimetría. Analizador Architect c8000. Abbott. Reactivo : Quantia Lp(a). Abbott.	Test: inmunoturbidimetría. Analizador: Advia 2400 analyzer; y Reactivo: Siemens Healthcare, Barcelona.	Test: nefelometría. Analizador: BN II Siemens. Kit: NLatex Lpa.
<b>HCy (umol/l)</b>	Test: Inmunoturbidimetría. Analizador: ARCHITECT i2000. Abbott. Reactivo ARCHITECT Homocysteine. Abbott.	Test: ELISA. Analizador: Advia Centaur®. Siemens. Reactivos: Siemens.	Test: por nefelometría. Analizador: BN II Siemens. Kit: NLatex HCy.
<b>ACL</b>	Test: ELISA. Kit: ELISA ACA (Cheshire Diagnostics LTD).	Test: ELISA. Analizador: Triturus (Grifols). Kit: Aeskulisa cardioliipin GM (Aesku diagnostics).	Test: ELISA. Kit: ELISA ACA (Phoenix) .
<b>AL</b>	Analizador: Sismex CA-1500. Kit: Siemens LA1 Screneeng Reagent. LA2 Confirmación Reagent.	Analizador: BCSXP Siemens.	Analizador: STA. Reactivo: STAclot.

### Valores de normalidad de cada factor definidos para la población de nuestro estudio

Atendiendo a los datos publicados se han considerado los siguientes criterios de alteración para cada uno de los factores (Tabla 22). Dado que la evidencia en la literatura es limitada, y sobre todo, con idea de establecer distintos grados de gravedad en la alteración de estos factores, se han realizado varios puntos de corte para definirlos como normales o alterados.

Respecto a la mutación de los factores FVL, PTG20210A y MTHFR, la normalidad radica en no ser portador de la mutación. Sin embargo, ser homocigoto para la mutación del FVL y de la PTG20210A es extremadamente raro, y ser portador se ha considerado factor de riesgo. En cuanto a la mutación C667T del MTHFR, ser portador (heterocigoto) es muy prevalente en la población general y la literatura es bastante sólida en señalar que ser heterocigoto no imprime un mayor riesgo para fenómenos trombóticos. Por lo tanto, se ha considerado como factor patológico el ser homocigoto en la mutación MTHFR (Tabla 22).

Tabla 22. Definiciones de factores patológicos

	Neonato	Madre	Padre
Mutación FV_G1691A	Hetero/Homocigoto	Hetero/Homocigoto	Hetero/Homocigoto
Mutación PT_G20210A	Hetero/Homocigoto	Hetero/Homocigoto	Hetero/Homocigoto
Mutación MTHFR_C667T	Homocigoto	Homocigoto	Homocigoto
Déficit AT (%)	< 50	< 50	< 50
	< 30	< 30	< 30
	< 20	< 20	< 20
Déficit PC (%)	< 50	< 50	< 50
	< 30	< 30	< 30
	< 20	< 20	< 20
Déficit PS (%)	< 50	< 50	< 50
	< 30	< 30	< 30
	< 20	< 20	< 20
LPa (mg/dl)	> 30	> 30	> 30
	> 25	> 25	> 25
	> 20	> 20	> 20
HCy (umol/l)	> 12	> 12	> 12
	> 11	> 11	> 11
	> 10	> 10	> 10
	> 8	> 8	> 8
ACL	-	Positivos según el laboratorio	Positivos según el laboratorio
AL	-	Positivos según el laboratorio	Positivos según el laboratorio

### 3.4.3. Investigaciones realizadas a la población de estudio (casos y controles)

Para obtener la información de las variables señaladas en el apartado 3.4.2. (Factores de riesgo), se realizaron las siguientes investigaciones. En la **Tabla 23** se muestran todas ellas, además de aquellas que están dirigidas al grupo de casos.

**Tabla 23.** Investigaciones dirigidas a la población de estudio

	Casos	Controles
Entrevista a los padres	Si	Si
Revisión de la historia obstétrica y neonatal	Si	Si
Exploración física al RN	Si	Si
Análisis para los FT al RN, padre y madre	Si	Si
Analítica completa	Si	Raramente
Ecografía cerebral	Si	Raramente
RM cerebral	Si	No
Monitorización con aEEG	Si	No
Ecografía de vasos cervicales	Si	No
Ecocardio	Si	No
Ecografía abdominal	Si	Raramente
Punción lumbar	Si	Raramente

### 3.4.4. Análisis estadístico

Las variables numéricas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico (Q1-Q3) cuando no siguieron una distribución normal, y porcentajes a menos que se especifiquen otras formas. La comparación de variables cuantitativas con distribución normal entre más de dos grupos, se realizó mediante análisis de la varianza (ANOVA), y si las variables no mostraban una distribución normal, se utilizó el test de Kruskal-Wallis.

La comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se realizó mediante el test de la t de student o el test de Mann-Whitney de acuerdo a que los datos siguiesen una distribución normal o no. La normalidad de las variables cuantitativas se comprobó por métodos gráficos y test de kolmogorov-Smirnov. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante el test exacto de Fisher y cuando fue posible mediante el test de la Chi cuadrado.

Tras obtener las tasas de prevalencia de cada factor estudiado en ambos grupos, se calcularon las odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza al 95% y las “odds ratio” para cada variable estudiada.

Se realizó regresión logística no condicional para las variables que resultaron estadísticamente significativas entre grupos, señalándose las variables que se introducen en el modelo, el número de casos incluidos y el modelo final con las variables que permanecen, sus coeficientes, significación (p), las OR y sus intervalos de confianza.

Para los análisis se utilizó el pack estadístico SPSS 15.0 y EPIDAT 3.1.

---

#### 3.4.5 Consentimientos

A cada padre y madre, se les explicó conjuntamente en qué consistía el estudio y se solicitó su consentimiento tanto para participar en él. El consentimiento para los casos y para los controles se muestra en el **Apéndice 2 y 3**, respectivamente.

El estudio fue autorizado por los Comité de Ética de los hospitales participantes.

---

#### 3.4.6. Financiación

El estudio fue financiado por una beca del Instituto de Salud Carlos III –convocatoria FIS. El proyecto financiado fue el **PI081366** titulado “*Infarto cerebral neonatal: una investigación multidisciplinar sobre factores patogénicos, nuevos indicadores diagnósticos y pronósticos, e impacto sobre el neurodesarrollo y la calidad vida*”. IP: Dr. García-Alix.



## 4. Resultados

## 4. RESULTADOS

El estudio incluyó 127 neonatos igual o mayores de 35 semanas de edad gestacional, 42 con infarto arterial cerebral neonatal y 85 pacientes control.

De los 89 casos controles a los que se ofreció participar en el estudio, cuatro lo rechazaron sin solicitar los investigadores las razones para ello.

### 4.1 Características generales de los casos y controles

El grupo de casos tiene un menor peso y talla con una diferencia de mediana de 173 g y 0,5 cm, respectivamente. No hay diferencias en la procedencia geográfica ni en la raza siendo muy predominante la raza blanca en ambos grupos con un alto porcentaje de caucásicos. En cuanto a la edad de extracción de la analítica, como ya se ha explicado en la metodología, a los controles se les realiza antes que a los casos, 2 días frente a 6 días de mediana, ya que en aquellos, la extracción se hace coincidir con las pruebas metabólicas. (Tabla 24)

Tabla 24 | Características de la población de estudio

	Total N=127	Casos N = 42	Controles N = 85	p
<b>Hospital n (%)</b>				0,339
<b>Clinic y Sant Joan de Deu (Barcelona)</b>	75 (59)	22 (52)	53 (62)	
<b>La Paz y Burgos (centro peninsular)</b>	52 (41)	20 (48)	32 (38)	
<b>Raza n (%)</b>				0,032
<b>Blanca</b>	122 (98)	40 (95)	82 (99)	0,220
<b>Caucásica</b>	114 (89)	36 (88)	78 (94)	
<b>Árabe</b>	8	4	4	
<b>Asiático</b>	1	1	0	
<b>Negra</b>	2	1	1	
<b>Edad Gestacional, semanas media ± DE (mín;máx)</b>	39,5 ± 1,2 (35;41)	40 ± 1,3 (35;41)	39 ± 1,2 (37;41)	0,233
<b>Mujer n (%)</b>	66 (52)	20 (48)	46 (54)	0,490
<b>Peso, gramos media ± DE (mín;máx)</b>	3280 ± 414 (2250;4300)	3164 ± 391 (2250;4110)	3337 ± 415 (2400;4300)	0,026
<b>Talla, cm media ± DE (mín;máx)</b>	50 ± 1,7 (45;54)	49,5 ± 1,7 (45;53)	50 ± 1,5 (47;54)	0,001
<b>Perímetro cefálico, cm media ± DE (mín;máx)</b>	34,4 ± 1,2 (31;37)	34 ± 1,1 (32;37)	34,5 ± 1,1 (31;37)	0,504
<b>Criterio de inclusión n (%)</b>				
<b>Síntomas</b>		38 (91)	-	-
<b>Hallazgo ecográfico</b>		4 (9,5)	-	-
<b>Edad de ingreso, horas mediana (Q1-Q3)</b>		33 (12 - 50)	-	
<b>Edad de inclusión, horas mediana (Q1-Q3)</b>	30 (18 - 51)	26 (18 - 43)	50,1 (49 - 68)	0,019
<b>Edad de extracción, días mediana (Q1-Q3)</b>	3 (2-4)	6 (4-8)	2 (2-3)	0,0001

## 4.2 Factores periparto (factores alrededor del parto)

Este análisis mostró que determinados factores periparto están más presentes en el grupo de casos frente al control ( $p < 0.05$ ) (Tabla 25). En la tabla se señala en negrilla aquellos con  $p < 0,05$  con su *odds ratio* e intervalo de confianza al 95%. Éstos factores son: parto instrumental o por cesárea urgente, alteración del registro cardiotocográfico (RCTG), meconiorrexis, fiebre intraparto  $> 37.5^{\circ}\text{C}$ , bolsa rota  $> 12$  horas anteparto, anestesia general, pH cordón  $< 7.10$ , necesidad de reanimación avanzada (presión positiva intermitente, intubación, masaje y/o fármacos), Apgar al minuto  $< 7$  y Apgar a los 5 minutos  $< 7$ .

Tabla 25 Factores periparto (variables dicotómicas si/no)

	Total			Casos			Controles			p	OR (IC95%)
	N	n	%	N	n	%	N	n	%		
<b>Embarazo controlado</b>	127	126	99	42	42	100	85	84	99	1,000	-
<b>Presentación no cefálica</b>	127	8	6	42	2	5	85	6	7	1,000	0,66 (0,12;3,41)
<b>Tipo de parto</b>											
<b>No eutócico *</b>	127	73	57	42	30	71	85	43	51	<b>0,025</b>	<b>2,44</b> (1,10;5,39)
<b>Instrumental/cesárea urgente</b>	127	54	43	42	27	64	85	27	32	<b>0,000</b>	<b>3,86</b> (1,77;8,42)
<b>Alteración RCTG</b>	118	35	30	38	16	42	80	19	24	<b>0,041</b>	<b>2,33</b> (1,02;5,32)
<b>Evento Centinela</b>	127	2	2	42	1	2	85	1	1	1,000	2,00 (0,12;32,77)
<b>Meconiorrexis</b>	127	26	20	42	13	31	85	13	15	<b>0,040</b>	<b>2,48</b> (1,02;5,99)
<b>Meconio grave</b>	124	11	9	41	7	17	83	4	5	<b>0,040</b>	<b>4,06</b> (1,11;14,81)
<b>Horas amniorrexis</b>											
<b>&gt; 12h</b>	114	16	14	36	9	25	78	7	9	<b>0,022</b>	<b>3,65</b> (1,23;10,83)
<b>&gt; 18h</b>	114	9	8	36	5	14	78	4	5	0,138	2,98 (0,75;11,86)
<b>Fiebre intraparto (<math>&gt; 37.5^{\circ}\text{C}</math>)</b>	127	5	4	42	4	10	85	1	1	<b>0,041</b>	<b>8,84</b> (0,96;81,78)
<b>ph cordón <math>\leq 7.10</math></b>	109	9	8	31	6	19	78	3	4	<b>0,015</b>	<b>6,00</b> (1,39;25,78)
<b>Placenta previa</b>	127	2	2	42	1	2	85	1	1	1,000	2,04 (0,12;33,58)
<b>Anestesia general</b>	116	9	8	37	8	22	79	1	1	<b>0,000</b>	<b>21,52</b> (2,57;179,64)
<b>Apgar1 <math>&lt; 7</math></b>	127	15	12	42	11	26	85	4	5	<b>0,001</b>	<b>7,18</b> (2,12;24,26)
<b>Apgar5 <math>&lt; 7</math></b>	127	7	6	42	5	12	85	2	2	<b>0,039</b>	<b>5,60</b> (1,04;30,24)
<b>Reanimación 3-5</b>	125	13	10	41	9	22	84	4	5	<b>0,009</b>	<b>5,62</b> (1,61;19,57)

\* Se entiende por parto no-eutócico aquél que es por cesárea urgente, cesárea programada, instrumental o combinación de los anteriores.

En la **Tabla 26** se muestra el pH de cordón como variable cuantitativa en la que se observa menor valor de pH en el grupo de casos frente al control, aunque la mediana del valor en ambos grupos no reflejan acidosis grave (pH <7.00), siendo el pH de arteria de cordón en los casos de  $7,18 \pm 0,11$  frente a  $7,25 \pm 0,07$  en los controles.

**Tabla 26** | Valores del pH de cordón en ambos grupos

	Total		Casos		Controles		p
	N	Valor	N	Valor	N	Valor	
<b>pH cordón</b>							
<b>Arteria o vena (si arteria ausente), media <math>\pm</math> DE (mín;máx)</b>	109	$7,24 \pm 0,09$ (6,88;7,38)	31	$7,2 \pm 0,11$ (6,88;7,37)	78	$7,26 \pm 0,07$ (7,02;7,38)	<b>0,001</b>
<b>Arteria; media <math>\pm</math> DE (mín;máx)</b>	101	$7,23 \pm 0,09$ (6,88;7,37)	31	$7,18 \pm 0,11$ (6,88; 7,37)	70	$7,25 \pm 0,07$ (7,02;7,36)	<b>0,003</b>
<b>Vena; media <math>\pm</math> DE (mín;máx)</b>	60	$7,29 \pm 0,07$ (7,08;7,45)	17	$7,26 \pm 0,07$ (7,08;7,35)	43	$7,3 \pm 0,07$ (7,13; 7,45)	<b>0,037</b>

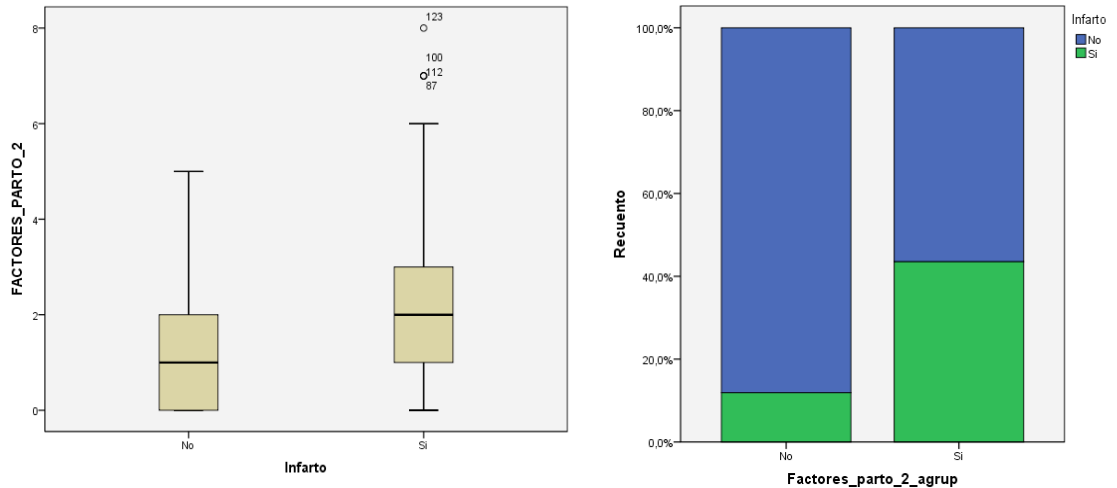
Al examinar si la presencia de un mayor número de factores periparto se relaciona con el ICAN, se observa que el grupo de casos tiene un mayor número de factores alterados que el grupo control ( $p < 0.001$ ) (**Tabla 27**). Sirva de ejemplo, la OR de 6,29 (IC95% 2,42;16,34) asociada a tener ICN si hay al menos tres factores alterados en el parto. Si realizamos el análisis, no considerando el acúmulo de factores, sino en base a tener o no tener al menos un factor alrededor del parto, los casos con más frecuencia tienen al menos un factor alterado presente 37/42 (88%) frente a 48/85 (57%) ( $p < 0.0001$ ) (**Tabla 27 y Figura 12**).

**Tabla 27** | Combinación de factores periparto

	Total		Casos		Controles		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Como variable numérica</b>							
<b>0</b>	42	33	5	12	37	44	<b>0,000</b>
<b>1</b>	34	27	9	21	25	29	
<b>2</b>	23	18	11	26	12	14	
<b>3</b>	17	13	8	19	9	11	
<b>4</b>	4	3	3	7	1	1	
<b>5</b>	2	2	1	2	1	1	
<b>6</b>	1	1	1	2	0	0	
<b>7</b>	3	2	3	7	0	0	
<b>8</b>	1	1	1	2	0	0	
<b>Como variable dicotómica</b>							<b>0,000</b>
<b>&lt;3</b>	99	78	25	60	74	87	
<b><math>\geq 3</math></b>	28	22	17	40	11	13	

Factores alterados: presentación no-cefálica, parto instrumental y/o por cesárea urgente, alteración RCTG, evento centinela, meconiorrexis, pH cordón < 7.10, fiebre intraparto > 37.5°C, amniorrexis preparto > 18h, anestesia general, Apgar 1 min < 7, Apgar 5 min < 7, reanimación avanzada (presión positiva, intubación, masaje cardiaco o fármacos).

Fig 12. ■ Comparación de la presencia de al menos un factor periparto en el grupo caso y control (diagrama de cajas y de barras)



#### 4.3 Factores postnatales (hasta los 28 días de vida)

Cuando se realizó un análisis para ver si una mayor presencia de estos factores se asocia a ICAN, se observó, al igual que ocurría con los factores periparto, el grupo de casos fue el que más factores postnatales acumula. El 50% de los neonatos con ICAN tenían al menos un factor neonatal presente frente a sólo el 11% de los controles ( $p < 0,001$ ). La OR asociada a tener ICAN cuando hay al menos un factor alterado neonatal es de 8,44 (IC95% 3,37;21,15). Sin embargo, globalmente la presencia de un número elevado estos factores en ambos grupos es baja, estando presentes 3 o más factores en el 5% de los neonatos con ICAN frente al 1% de los controles ( $p < 0,001$ ). (Tabla 28).

Los factores más frecuentes entre los casos ( $p < 0,05$ ) fueron: el traumatismo obstétrico, la canalización de vasos umbilicales, y el peso entre el percentil tres y diez (ninguno tuvo un peso  $< P3$ ). (Tabla 29).

Tabla 28 Factores postnatales (combinación)

	Total		Casos		Controles		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Combinación de factores (variable numérica)</b>							
<b>0</b>	96	76	21	50	76	89	<b>0,000</b>
<b>1</b>	20	16	13	31	7	8	
<b>2</b>	7	6	6	14	1	1	
<b>3 o más</b>	3	2	2	5	1	1	
<b>Combinación de factores (variable dicotómica)</b>							<b>0,000</b>
<b>0</b>	97	76	21	50	76	89	
<b>≥1</b>	30	24	21	50	9	11	

Tabla 29 Comparación de los factores postnatales en ambos grupos

	Total			Casos			Controles			p
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
<b>Peso entre P3-P10</b>	127	11	9	42	7	17	85	4	5	<b>0,040</b>
<b>Hipertermia postnatal</b>	127	1	1	42	0	0	85	1	1	1,000
<b>Policitemia</b>	127	2	2	42	1	2	85	1	1	1,000
<b>Traumatismo obstétrico</b>	127	3	2	42	3	7	85	0	0	<b>0,034</b>
<b>Canalización vasos umbilicales</b>										
<b>arteria y/o vena umbilical</b>	127	3	2	42	3	7	85	0	0	<b>0,034</b>
<b>vena umbilical</b>	127	2	2	42	2	5	85	0	0	0,108
<b>arteria umbilical</b>	127	2	2	42	2	5	85	0	0	0,108
<b>Hallazgos en la ecografía cardiaca</b>										
<b>Trombo intracardiaco</b>	37	1	3	37	1	3	0			-
<b>Foramen ovale</b>	37	3	8	37	3	8	0			-
<b>Otra cardiopatía congénita</b>	37	2	5	37	2	5	0			-
<b>Trombo en la ecografía cervical</b>	18	2	11	18	2	11	0			-
<b>Trombo en la ecografía abdominal</b>	31	1	3	31	1	3	0			-
<b>Trombocitopenia</b>	127	2	2	42	1	2	85	1	1	1,000
<b>Trombocitosis</b>	127	1	1	42	1	2	85	0	0	0,331
<b>Hipoglucemia neonatal</b>	127	4	3	42	2	5	85	2	2	0,599
<b>Sepsis</b>	127	3	2	42	2	5	85	1	1	0,254
<b>Hipotensión preinfarto</b>	127	1	1	42	1	2	85	0	0	0,331
<b>Enfermedad metabólica</b>	127	1	1	42	1	2	85	0	0	0,331
<b>Deshidratación (pérdida peso &gt; 8%)</b>	127	4	3	42	2	5	85	2	2	0,599

Se consideran factores alterados: peso entre el P3 – P10, hipertermia, policitemia, traumatismo obstétrico, cardiopatía congénita, canalización umbilical, trombocitopenia, trombocitosis, hipoglucemia, sepsis, hipotensión, enfermedad metabólica, deshidratación, hallazgos en la ecocardiografía (trombo y/o foramen ovale), trombo en la ecografía abdominal y trombo en la ecografía de vasos cervicales.

#### 4.4. Combinación de los factores alrededor del parto y postnatales

Se combina la presencia de los factores periparto y los de aparición postnatal, comprobándose que se mantiene la asociación que existía a favor de los casos, para cada grupo de factores por separado (**Tabla 30**). Casi el 50% de los neonatos con ICAN tienen factores periparto y/o postnatales frente a sólo el 15% de los controles ( $p < 0,001$ ). Así mismo el 35% de los neonatos con ICAN acumulan 3 o más factores frente al 16% de los controles ( $p < 0,001$ ), con una OR de 5,03 (IC95% 2,16;11,73) asociada a tener infarto.

**Tabla 30** Factores de periparto y postnatales

	Total		Casos		Controles		p
	n	%	n	%	n	%	
Como variable numérica							<b>0,000</b>
0	37	29	3	7	34	40	
1	30	24	6	14	24	28	
2	27	21	13	31	14	16	
3 o más	19	16	15	34	13	16	
Como variable dicotómica							<b>0,000</b>
<3	94	74	22	52	72	85	
≥3	33	26	20	48	13	15	

#### Análisis multivariante

Para examinar cuál de los factores en el análisis univariante era un factor independiente que conlleva un aumento del riesgo de ICAN se realizó un análisis multivariante (regresión logística no condicional). En este análisis se incluyeron las variables procedentes de 116 recién nacidos estudiados (91%): meconiorrexis, alteración en el RCTG, parto instrumental y/o por cesárea urgente, necesidad de reanimación, Apgar a los 5 min < 7, peso P<sub>3</sub>-P<sub>10</sub> y canalización umbilical. En el modelo final, las variables que permanecen son la necesidad de reanimación, el peso en P<sub>3</sub>-P<sub>10</sub> y el tipo de parto (**Tabla 31**). De ellas, el parto instrumental o por cesárea urgente y la necesidad de reanimación fueron variables asociadas de forma independiente al ICAN con una OR de 2,7 (IC95% 1,1;6,3;  $p < 0,025$ ) y 4,8 (IC95% 1,3;17,8;  $p = 0,021$ ), respectivamente. El peso en P<sub>3</sub>-P<sub>10</sub> presenta una tendencia, pero no significativa con OR 3,9 (IC95% 0,9; 18;  $p = 0,072$ ).

Tabla 31 | Factores de periparto y postnatales

	B	E.T.	Sig.	OR	I.C. 95% para EXP(B)		
					Inferior	Superior	
Primer paso	Alteración RCTG	,210	,509	,680	1,234	,455	3,343
	Reanimacion avanzada	1,472	,994	,139	4,357	,621	30,557
	Apgar 5 min < 7	-,186	1,297	,886	,831	,065	10,550
	Peso P <sub>3</sub> -P <sub>10</sub>	1,315	,787	,095	3,726	,796	17,441
	Canalización umbilical	20,519	20543,542	,999	8,153E8	,000	.
	Parto instrumental y/o cesárea urgente	,850	,470	,070	2,339	,932	5,873
	Meconiorrexis	,232	,561	,679	1,262	,420	3,790
	Constante	-1,616	,349	,000	,199		
Paso final (5°)	Reanimacion avanzada	1,558	,674	,021	<b>4,750</b>	<b>1,268</b>	<b>17,796</b>
	Peso P <sub>3</sub> -P <sub>10</sub>	1,381	,768	,072	3,979	,884	17,919
	Parto instrumental y/o cesárea urgente	,983	,437	,025	<b>2,672</b>	<b>1,134</b>	<b>6,296</b>
	Constante	-1,555	,326	,000	,211		

#### 4.5 Antecedentes familiares

No se encontró asociación entre la presencia de ICAN y antecedentes sugestivos de enfermedad tromboembólica en la madre o el padre (Tabla 32). Tampoco se encontró dicha asociación al examinar si la presencia de más de un antecedente materno por un lado, paterno por otro, o la presencia combinada de antecedentes en ambos (Tabla 33). Los análisis se realizaron para los antecedentes de primer grado y segundo grado por separado y de forma conjunta.



Tabla 32 | Antecedentes familiares en los casos y controles

	Total		Casos		Controles		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Familiares primer grado</b>							
<b>Madre</b>							
ACVA	0	0	0	0	0	0	-
Infarto de miocardio	0	0	0	0	0	0	-
Embolia pulmonar	1	1	0	0	1	1	1,000
Trombosis venosa profunda	2	2	0	0	2	2	1,000
<b>Padre</b>							
ACVA	0	0	0	0	0	0	-
Infarto de miocardio	0	0	0	0	0	0	-
Embolia pulmonar	0	0	0	0	0	0	-
Trombosis venosa profunda	0	0	0	0	0	0	-
<b>Familiares segundo-tercer grado</b>							
<b>Hermano</b>							
Trastorno neurológico*	2	2	0	0	2	2	1,000
ACVA	0	0	0	0	0	0	-
Infarto de miocardio	0	0	0	0	0	0	-
Embolia pulmonar	0	0	0	0	0	0	-
Trombosis venosa profunda	0	0	0	0	0	0	-
<b>Madre</b>							
ACVA	19	15	9	21	10	12	0,151
Infarto de miocardio	26	20	10	24	16	19	0,512
Embolia pulmonar	0	0	0	0	0	0	-
Trombosis venosa profunda	8	6	2	5	6	7	1,000
<b>Padre</b>							
ACVA	19	15	5	12	14	16	0,603
Infarto de miocardio	11	9	6	14	5	6	0,177
Embolia pulmonar	0	0	0	0	0	0	-
Trombosis venosa profunda	7	6	1	2	6	7	0,424

\* Los dos hermanos, por parte de madre, con trastorno neurológico fueron diagnosticados de hemorragia intracraneales en el contexto de un parto traumático en uno de ellos y parálisis cerebral secundaria a EHI en otro de ellos.

Tabla 33 | Combinación de antecedentes familiares de cualquier grado

	Total		Casos		Controles		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Madre (como variable numérica)</b>							0,354
0	84	66	28	67	56	66	
1	28	22	7	17	21	25	
2	15	12	7	17	8	9	
3 o más	0	0	0	0	0	0	
<b>Madre (como variable dicotómica)</b>							0,930
0	84	66	26	67	56	66	
≥1	43	34	14	33	29	34	
<b>Padre (como variable numérica)</b>							0,195
0	97	76	32	76	65	76	
1	24	19	9	21	15	18	
2	5	4	0	0	5	6	
3 o más	1	1	1	2	0	0	
<b>Padre (como variable dicotómica)</b>							0,972
0	97	76	32	76	65	77	
≥1	30	24	10	24	20	23	
<b>Madre y padre (como variable numérica)</b>							0,964
0	69	54	23	55	46	54	
1	35	28	11	26	24	28	
2	13	10	4	10	9	11	
3 o más	10	9	6	7	4	9	
<b>Madre y padre (como variable dicotómica)</b>							0,945
0	69	54	23	55	46	54	
≥1	58	46	19	45	39	46	

#### 4.6 Factores maternos

En el análisis de los factores presentes en la madre, durante el embarazo y fuera de él, no encontramos diferencias entre casos y controles. Las únicas diferencias se muestran en la dificultad para quedarse embarazada (más en los casos) ( $p < 0.05$ ) con una OR de 11,35 (IC95% 1,28;100,57), y la toma de anticonceptivos orales que es mayor en los controles ( $p < 0.05$ ) (Tabla 34 y 35). Cuando se analiza si la presencia acumulada de factores maternos, se asocia a ICAN tampoco se encuentra que un mayor número de factores conlleve un aumento del riesgo de ICAN. (Tabla 36).

Tabla 34 | Factores maternos (variables cuantitativas)

	Total		Casos		Controles		p
	n	Total	n	Total	n	Total	
Edad materna (años); <i>media ± DE</i> (mín;máx)	126	33 ± 5 (20;44)	42	32 ± 5 (20;43)	84	33 ± 4 (21;44)	0,936
Edad paterna (años) <i>media ± DE</i> (mín;máx)	115	32 ± 7 (21;48)	38	32 ± 7 (22;48)	79	33 ± 5 (21;46)	0,740
Talla (cm); <i>media ± DE</i> (mín;máx)	107	163 ± 7 (148;178)	30	162 ± 7 (150;168)	77	163 ± 6 (148;177)	0,535
Peso (kg); <i>media ± DE</i> (mín;máx)	111	63 ± 13 (42;115)	32	62 ± 13 (42;115)	79	64 ± 12 (44;108)	0,313
IMC; <i>media ± DE</i> (mín;máx)	107	24 ± 4 (18;40)	30	23 ± 4 (18;40)	77	24 ± 4 (18;39)	0,264
Nº gestaciones; <i>media ± DE</i> (mín;máx)	127	2 ± 1 (1;7)	42	2 ± 1 (1;7)	85	2 ± 1 (1;6)	-
Nº partos; <i>media ± DE</i> (mín;máx)	127	1,5 ± 0,7 (1;5)	42	1,5 ± 0,8 (1;5)	85	1,5 ± 0,7 (1;4)	-

Tabla 35 | Factores maternos (variables dicotómicas)

	Total			Casos			Controles			p
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
<b>Generales</b>										
Obesidad (IMC ≥ 30)	107	11	10	30	2	7	77	9	12	0,724
Hipertensión materna	127	1	1	42	0	0	85	1	1	1,000
Abortos previos no provocados	127	21	17	42	6	14	85	15	18	0,631
Colagenosis	127	1	1	42	1	2	85	0	0	0,331
Trombosis venosa profunda	127	2	2	42	0	0	85	2	2	1,000
Trombocitosis materna	127	1	1	42	1	2	85	0	0	0,331
Trombocitopenia materna	127	2	2	42	0	0	85	2	2	1,000
Ovario Poliquístico	127	9	7	42	3	7	85	6	7	1,000
Diabetes materna *	127	13	10	42	5	12	85	8	9	0,758
Migraña	127	21	17	42	4	10	85	17	20	0,135
Epilepsia	127	2	2	42	0	0	85	2	2	1,000
Toma de ACO	127	38	30	42	7	17	85	31	36	<b>0,022</b>
<b>Sólo en el embarazo</b>										
Edad materna > 35 años	126	33	26	42	13	31	84	20	24	0,390
Primípara	127	76	60	42	24	57	85	52	61	0,663
FIV	127	5	4	42	3	7	85	2	2	0,331
Dificultad para embarazo	127	6	5	42	5	12	85	1	1	<b>0,015</b>
Consumo de tóxicos**	127	16	13	42	4	10	85	12	14	0,577
Preeclampsia	127	7	6	42	1	2	85	6	7	0,424
Evento hipotensivo	127	1	1	42	1	2	85	0	0	0,331
Traumatismo alrededor del parto	127	1	1	42	0	0	85	1	1	1,000

\* Todos los casos de diabetes fueron gestacionales. \*\* No hubo ningún consumo de tóxicos diferente al del tabaco.

Tabla 36 | Combinación de factores maternos y riesgo de ICAN

	Total		Casos		Controles		
	n	%	n	%	n	%	
<b>En el embarazo</b>							
<b>0</b>	25	20	9	21	16	19	0,796
<b>1</b>	68	54	21	50	47	55	
<b>2</b>	27	21	7	17	20	24	
<b>3 o más</b>	7	6	5	12	2	2	
<b>Todos * (como variable numérica)</b>							0,173
<b>0</b>	12	9	6	14	6	7	0,963
<b>1</b>	32	25	15	36	17	20	
<b>2</b>	38	30	6	14	32	38	
<b>3 o más</b>	45	35	15	36	30	36	
<b>Todos * (como variable dicotómica)</b>							
<b>&lt;3</b>	82	65	27	64	55	65	0,963
<b>≥3</b>	45	35	15	36	30	35	

\* Todos: edad > 35 años, FIV, primípara, obesidad, dificultad para el embarazo, preeclampsia, hipertensión pregestación, consumo de tóxicos (tabaco), abortos previos no provocados, colagenosis, trombosis venosa profunda, trombocitosis materna, trombocitopenia materna, ovario poliquístico, traumatismos alrededor del parto, diabetes, evento hipotensivo, migraña, epilepsia, anticonceptivos orales

#### 4.7 Factores trombofílicos en el neonato, en la madre y en el padre

Se muestran por separado aquellos factores que no son susceptibles de variar en función del momento de la extracción y después, aquellos en los que puede influir la edad de extracción y/o el tiempo transcurrido respecto al evento isquémico.

##### 4.7.1. Mutación FVL, mutación PTG20210A y mutación C667T de la MTHFR.

Ningún caso ni ningún control (neonato, madre o padre) mostró mutación FVL ni de la PTG20210A en homocigosis. Aunque en adelante, se utilizará únicamente la mutación C667T en homocigosis del gen de la MTHFR como factor trombofílico, se muestran los datos en la **Tabla 37** de dicha mutación también en heterocigosis.

No encontramos diferencias en las mutaciones para estos factores trombofílicos genéticos, tanto en el neonato como en ambos progenitores por separado (**Tabla 37**). Tampoco encontramos diferencias al analizar la presencia asociada de estas alteraciones en el neonato, en la madre y en el padre (**Tabla 38**).

Tabla 37. ■ Resultados para la mutación FVL, PTG20210A y MTHFR, en el neonato, madre y padre por separado

	Todos			Casos			Controles			p
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
<b>Neonato</b>										
FVL heterocigosis	127	4	3	42	2	5	85	2	2	0,599
PTG20210A heterocigosis	127	2	2	42	1	2	85	1	1	1,000
MTHFR heterocigosis	116	50	43	35	13	37	81	37	46	0,232
MTHFR homocigosis	116	12	10	35	1	3	81	11	14	0,104
<b>Madre</b>										
FVL heterocigosis	127	3	2	42	2	5	85	1	1	0,254
PTG20210A heterocigosis	126	5	4	41	2	5	85	3	4	0,660
MTHFR heterocigosis	116	57	49	34	17	50	82	40	49	0,874
MTHFR homocigosis	116	10	9	34	1	3	82	9	11	0,277
<b>Padre</b>										
FVL heterocigosis	102	2	2	26	0	0	76	2	3	1,000
PTG20210A heterocigosis	102	3	3	26	0	0	76	3	4	0,568
MTHFR heterocigosis	94	44	47	20	8	40	74	36	49	0,543
MTHFR homocigosis	94	10	11	20	1	5	74	9	12	0,683

Tabla 38. ■ Resultados para la mutación FVL, PTG20210A y/o MTHFR, combinando su presencia en el neonato y/o madre y/o padre

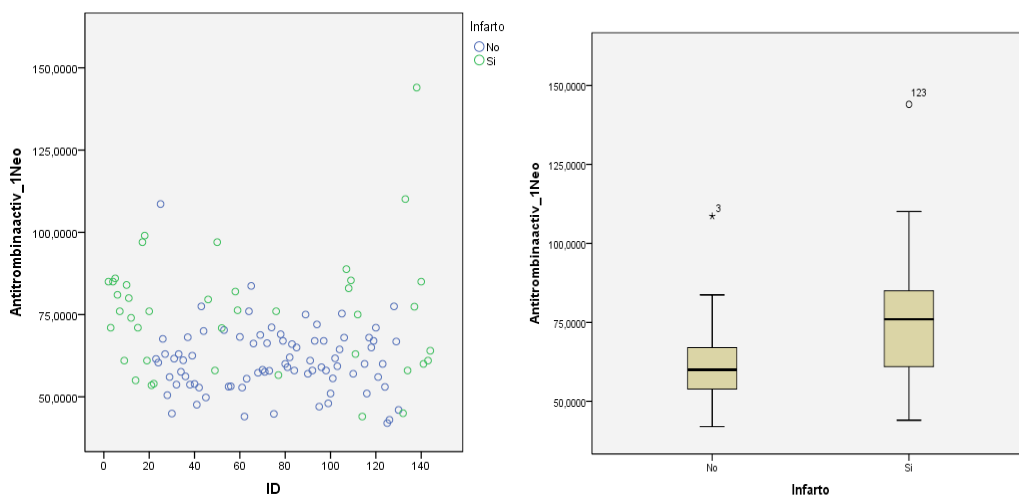
	Total		Casos		Controles		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>FVL</b>							
No	100	97	26	96	74	97	-
Neonato + Madre	1	1	1	4	0	0	
Neonato + Padre	2	2	0	0	2	3	
Neonato + Madre + Padre	0	0	0	0	0	0	
<b>PTG20210A</b>							
No	100	98	25	96	75	99	-
Neonato + Madre	1	1	1	4	0	0	
Neonato + Padre	1	1	0	0	1	1	
Neonato + Madre + Padre	0	0	0	0	0	0	
<b>MTHFR</b>							
No	85	93	20	100	65	92	-
Neonato + Madre	2	2	0	0	2	3	
Neonato + Padre	4	4	0	0	4	6	
Neonato + Madre + Padre	0	0	0	0	0	0	

#### 4.7.2. Déficit de antitrombina, de proteína S, de proteína C, hiperhomocistinemia, hiperlipoproteinemia A, presencia de anticuerpos antifosfolípido (antilúptico y anticardiolipina).

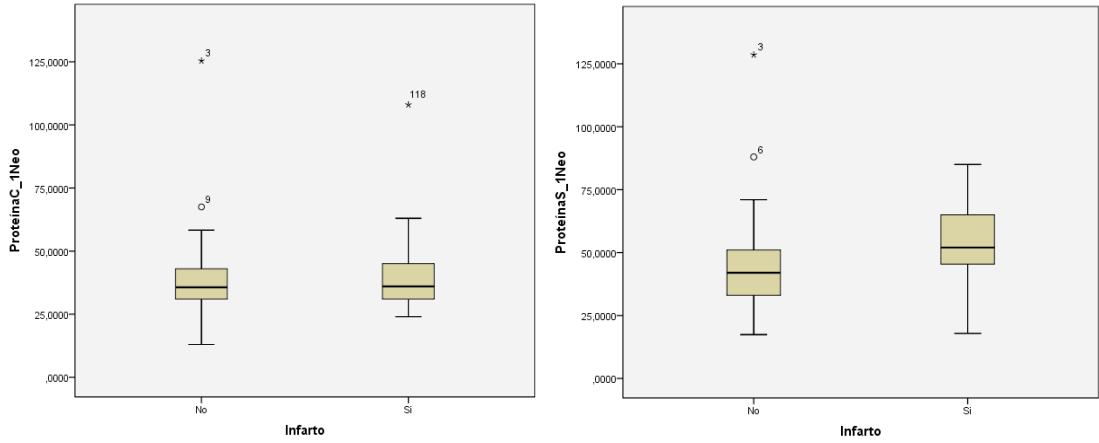
##### 4.7.2.1. En el neonato

En las **Figuras 13-16** se muestra la distribución de los valores de la AT, PC, PS, Hcy y LPa en la población neonatal de casos y controles. En ellas se aprecia la distribución homogénea de estos parámetros en el grupo caso (círculos verdes y caja de la izquierda) y en el grupo control (círculos azules y caja de la derecha), mostrando que no hay asociación entre su alteración y el ICAN. Los valores descriptivos de estos factores se muestran en la **Tabla 39**. De hecho, en el neonato, el grupo control es el que tiene valores más bajos de AT, PS y PC respecto a los casos, especialmente en las dos primeras ( $p < 0.001$ ). En cuanto a la LPa no se observan diferencias y respecto a la Hcy, son los controles los que la tienen ligeramente más elevada ( $p = 0.05$ ). Atendiendo a los puntos de corte establecidos en la metodología y que se reflejan en la **Tabla 40**, tampoco hay diferencias entre el grupo caso y control, salvo para la PS  $< 50\%$  y la Hcy  $> 8, 10$  u  $11$ , que son más prevalentes en los controles. En resumen, los factores trombofílicos analizados son más frecuentes en el grupo de controles que en el grupo de casos.

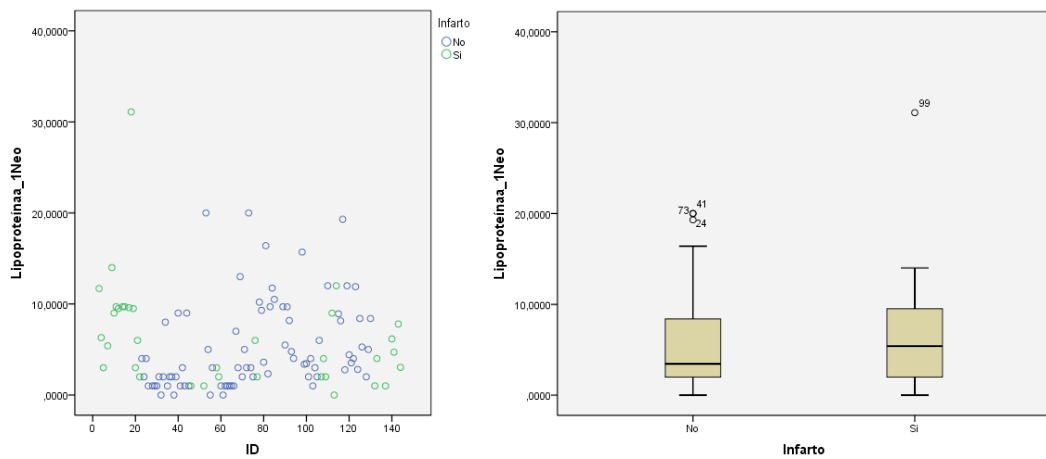
Figura 13. **Distribución de los valores de AT en el neonato en ambos grupos**



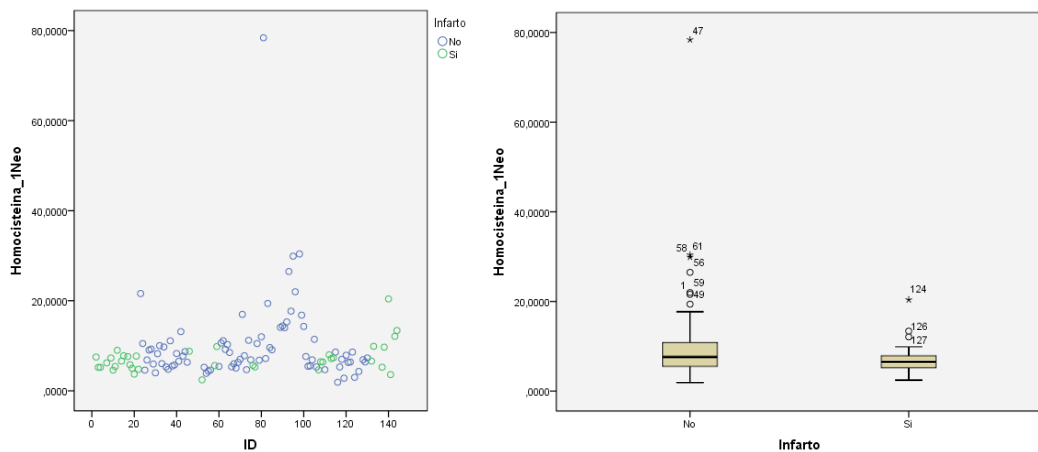
**Figura 14.** Distribución de los valores de PC (a la izquierda) y PS (a la derecha) en el neonato en ambos grupos



**Figura 15.** Distribución de los valores de LPA en el neonato en ambos grupos



**Figura 16.** Distribución de los valores de HCy en el neonato en ambos grupos



**Tabla 39. Resultados cuantitativos para la AT, PC, PS, LPa y HCy, en el neonato**

	Todos		Casos			Controles			p
	Med	Q1-Q3	N	Med	Q1-Q3	N	Med	Q1-Q3	
AT %	62,5	56,2-74	41	75	61-85	82	60	54-67	0,000
PC %	36	31-44	41	36	31-46	82	36	31-43	0,504
PS %	44,6	35-56	39	52	43-66	80	42	33-52	0,000
LPa, mg/dl	4	2-9	35	6	2-10	81	4	2-8	0,216
HCy, umol/l	7,2	5,4-9,9	36	6,5	5,2-8,0	83	7,6	6,0-11,1	0,050

Med: mediana

**Tabla 40. Resultados cualitativos atendiendo a diferentes puntos de corte para la AT, PC, PS, LPa y HCy, en el neonato**

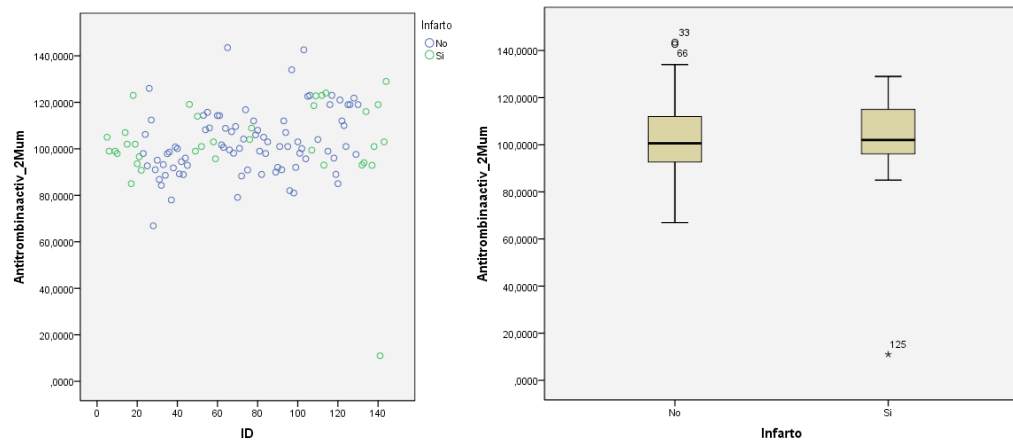
	Todos			Casos			Controles			p
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
<b>AT</b>										
< 50	123	12	10	41	2	5	82	10	12	0,334
< 30	123	0	0	41	0	0	82	0	0	-
< 20	123	0	0	41	0	0	82	0	0	-
<b>PC</b>										
< 50	123	105	85	41	34	83	82	71	87	0,588
< 30	123	24	20	41	8	20	82	16	20	1,000
< 20	123	3	2	41	0	0	82	3	4	0,550
<b>PS</b>										
< 50	119	74	62	39	16	41	80	58	73	<b>0,001</b>
< 30	119	16	13	39	2	5	80	14	18	0,063
< 20	119	2	2	39	1	3	80	1	1	0,550
<b>LPa</b>										
> 20	116	1	1	35	1	3	81	0	0	0,302
> 25	116	1	1	35	1	3	81	0	0	0,302
> 30	116	1	1	35	1	3	81	0	0	0,302
<b>HCy</b>										
> 8	119	46	39	36	8	22	83	38	46	<b>0,015</b>
> 10	67	29	24	36	3	8	83	26	31	<b>0,007</b>
> 11	61	24	20	36	3	8	83	21	25	<b>0,034</b>
> 12	55	19	16	36	3	8	83	16	19	0,134
<b>ACL</b>	99	0	0	30	0	0	69	0	0	-



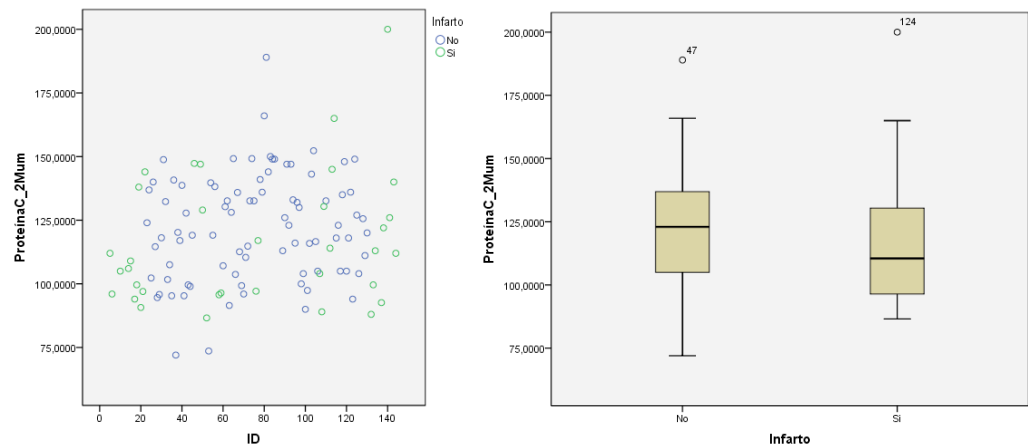
**4.7.2.2. En la madre**

En las Figuras 17-21 se muestra la distribución de los valores observados para la AT, PC, PS, HCy y LPa en la población de madres de casos y controles. Los valores descriptivos de estos factores se muestran en la Tabla 41. No encontramos diferencias en la AT, los valores de la PC son algo menores en los casos, pero dentro de la normalidad y respecto a la PS, son los controles los que la tienen disminuida respecto a los casos ( $p < 0.001$ ). Tampoco hay diferencias cuando se analiza cada factor respecto a un punto de corte, salvo para el número de madres con PS  $< 50\%$  y  $< 30\%$  que es más prevalente en el grupo control. (Tabla 42). No hay mayor presencia de anticuerpos antifosfolípido en el grupo de casos frente al de los controles.

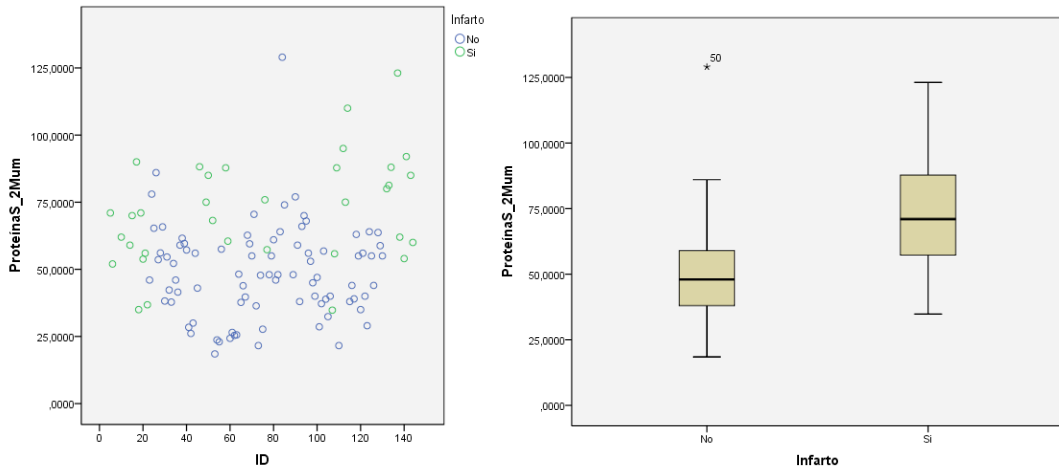
**Figura 17. Distribución de los valores de AT en la madre en el grupo caso y control**



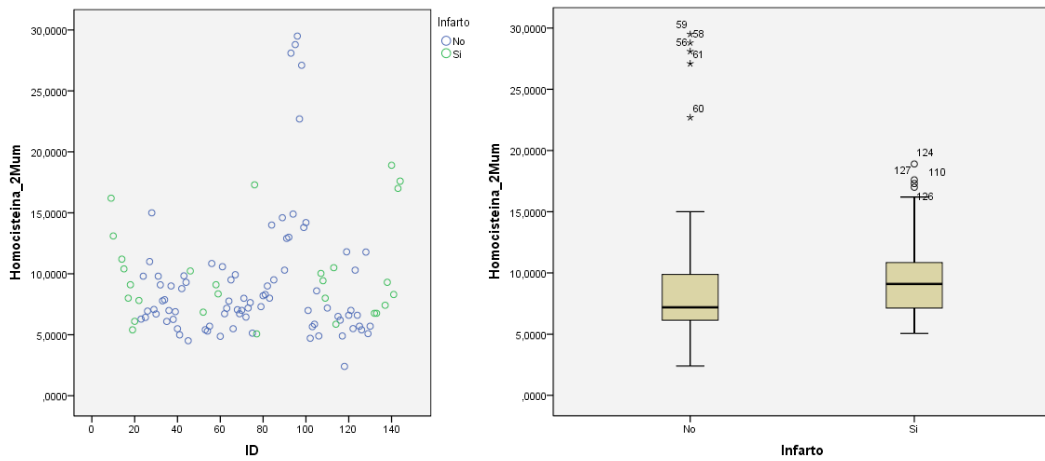
**Figura 18. Distribución de los valores de PC en la madre en el grupo caso y control**



**Figura 19. Distribución de los valores de PS en la madre en ambos grupos**



**Figura 20. Distribución de los valores de HCv en la madre en ambos grupos**



**Figura 21. Distribución de los valores de LPa en la madre en ambos grupos**

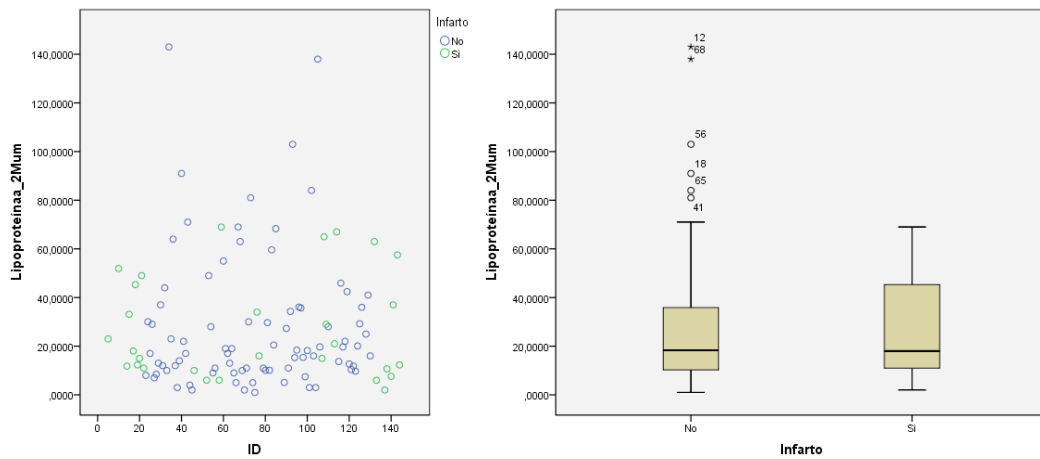


Tabla 41. ■ Resultados cuantitativos para los valores de AT, PC, PS, LPa y HCy, en la madre

	Todos		Casos		Controles		p
	Med	Q1-Q3	Med	Q1-Q3	Med	Q1-Q3	
AT %	101	93-112	102	96-116	101	92-112	0,379
PC %	118	102-137	111	96-132	123	105-138	0,047
PS %	55	40-66	71	57-88	48	38-59	<b>0,000</b>
LPa, mg/dl	18	11-37	18	11-47	18	10-36	0,755
HCy, umol/l	7,8	6,4-10,2	9,1	7-11	7,2	6,1-9,9	0,045

Med: mediana

Tabla 42. ■ Resultados para las alteraciones de AT, PC, PS, LPa y HCy, ACL y AL en la madre

	Todos			Casos			Controles			p
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
<b>AT</b>										
< 50	120	1	1	35	1	3	85	0	0	0,292
< 30	120	1	1	35	1	3	85	0	0	0,292
< 20	120	1	1	35	1	3	85	0	0	0,292
<b>PC</b>										
< 50	119	0	0	34	0	0	85	0	0	-
< 30	119	0	0	34	0	0	85	0	0	-
< 20	119	0	0	34	0	0	85	0	0	-
<b>PS</b>										
< 50	119	49	41	34	3	9	85	46	54	<b>0,000</b>
< 30	119	14	12	34	0	0	85	14	16	<b>0,010</b>
< 20	119	1	1	34	0	0	85	1	1	1,000
<b>LPa</b>										
> 20	113	51	45	29	14	48	84	37	44	0,693
> 25	113	43	38	29	12	41	84	31	37	0,669
> 30	113	34	30	29	11	38	84	23	27	0,286
<b>HCy</b>										
> 8	112	51	46	28	17	61	84	34	40	0,063
> 10	112	31	28	28	11	39	84	20	24	0,113
> 11	112	22	20	28	7	25	84	15	18	0,410
> 12	112	19	17	28	6	21	84	13	15	0,562
<b>ACL</b>	119	3	3	34	2	6	85	1	1	0,196
<b>AL</b>	114	7	6	30	0	0	84	7	8	0,187

#### 4.7.2.3. En el padre

No hay diferencias entre ambos grupos en todos los puntos de corte analizados (**Tabla 43**). En la **Tabla 44** se muestran los valores descriptivos de la AT, PC, PS, HCy y LPa en la población de casos y controles de los padres. No existen diferencias salvo en la AT y PS cuyos valores están incluso ligeramente disminuidos en los controles ( $p < 0.01$ ), aunque dentro del rango de la normalidad.

**Tabla 43. Resultados para las alteraciones de AT, PC, PS, LPa, HCy, ACL y AL, en el padre**

	Todos			Casos			Control			p
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
<b>AT</b>										
< 50	94	0	0	24	0	0	75	0	0	-
< 30	94	0	0	24	0	0	75	0	0	-
< 20	94	0	0	24	0	0	75	0	0	-
<b>PC</b>										
< 50	100	2	2	25	0	0	75	2	3	1,000
< 30	100	1	1	25	0	0	75	1	1	1,000
< 20	100	1	1	25	0	0	75	1	1	1,000
<b>PS</b>										
< 50	98	3	3	24	0	0	74	3	4	1,000
< 30	98	0	0	24	0	0	74	0	0	-
< 20	98	0	0	24	0	0	74	0	0	-
<b>LPa</b>										
> 20	93	33	35	19	6	32	74	27	36	0,690
> 25	93	25	27	19	3	16	74	22	30	0,221
> 30	93	22	24	19	3	16	74	19	26	0,547
<b>HCy</b>										
> 8	93	89	96	18	18	100	75	71	95	1,000
> 10	93	65	70	18	13	72	75	52	69	0,810
> 11	93	53	57	18	10	56	75	43	57	0,891
> 12	93	42	45	18	7	39	75	35	47	0,552
<b>ACL</b>	86	2	2	23	0	0	63	2	3	1,000
<b>AL</b>	67	3	4	19	2	11	48	1	2	0,192

Tabla 44. Resultados para los valores de AT, PC, PS, LPa y HCy, en el padre

	Tot		Casos		Controles		p
	Med.	Q1-Q3	Med.	Q1-Q3	Med.	Q1-Q3	
AT %	103	(92-112)	108	(101-122)	99	(92-110)	<b>0,008</b>
PC %	113	(101-129)	115	(102-132)	111	(99-129)	0,408
PS %	97	(85-122)	113	(93-140)	93	(82-118)	<b>0,003</b>
LPa, mg/dl	14	(6-28)	13	(3-24)	15	(8-118)	0,205
HCy, umol/l	11,3	(9,6-14,7)	11,3	(9,6-14,8)	11,7	(9,6-14,7)	0,923

#### 4.7.2.4. En el binomio neonato-padres

La presencia de estos factores en la madre, en el padre o en ambos, de un neonato con un factor trombofílico presente, no se asocia a un mayor riesgo de ICAN (Tabla 45). En la tabla se expresan los resultados considerando un punto de corte único para el neonato y sus progenitores, pero también considerando un punto de corte diferente para el neonato respecto a los padres que ya éstos son adultos y los rangos de normalidad, como se ha explicado en la introducción, varían.

Tabla 45. Resultados para la AT, PC, PS, LPa y HCy, combinando su presencia en el neonato y/o madre y/o padre

	Total		Casos		Controles		p
	n	%	n	%	n	%	
AT (<30% en el neonato y padres)							
No	93	100	21	100	72	100	-
Neonato + Madre	0	0	0	0	0	0	-
Neonato + Padre	0	0	0	0	0	0	-
Neonato + Madre + Padre	0	0	0	0	0	0	-
AT (<30% en el neonato y < 50% en los padres)							
No	93	100	21	100	72	100	-
Neonato + Madre	0	0	0	0	0	0	-
Neonato + Padre	0	0	0	0	0	0	-
Neonato + Madre + Padre	0	0	0	0	0	0	-
PC (<30% en el neonato y padres)							
No	93	100	21	100	72	100	-
Neonato + Madre	0	0	0	0	0	0	-
Neonato + Padre	0	0	0	0	0	0	-
Neonato + Madre + Padre	0	0	0	0	0	0	-

<b>PC (&lt;30% en el neonato y &lt;50% en los padres)</b>								
	<b>No</b>	93	100	21	100	72	100	-
	<b>Neonato + Madre</b>	0	0	0	0	0	0	-
	<b>Neonato + Padre</b>	0	0	0	0	0	0	-
	<b>Neonato + Madre + Padre</b>	0	0	0	0	0	0	-
<b>PS (&lt;30% en el neonato y padres)</b>								
	<b>No</b>	83	92	19	100	64	90	0,338
	<b>Neonato + Madre</b>	7	8	0	0	7	10	
	<b>Neonato + Padre</b>	0	0	0	0	0	0	
	<b>Neonato + Madre + Padre</b>	0	0	0	0	0	0	
<b>PS (&lt;30% en el neonato y &lt; 50% en los padres)</b>								
	<b>No</b>	79	56	19	100	60	85	0,111
	<b>Neonato + Madre</b>	60	43	0	0	10	14	
	<b>Neonato + Padre</b>	1	1	0	0	1	1	
	<b>Neonato + Madre + Padre</b>	0	0	0	0	0	0	
<b>LPa (&gt;30mg/dl en el neonato y padres)</b>								
	<b>No</b>	87	99	18	95	69	100	0,216
	<b>Neonato + Madre</b>	1	1	1	5	0	0	
	<b>Neonato + Padre</b>	0	0	0	0	0	0	
	<b>Neonato + Madre + Padre</b>	0	0	0	0	0	0	
<b>HCy (&gt;12mg/dl en el neonato y padres)</b>								
	<b>No</b>	72	80	15	83	57	79	0,507
	<b>Neonato + Madre</b>	0	0	0	0	0	0	
	<b>Neonato + Padre</b>	5	6	0	0	5	7	
	<b>Neonato + Madre + Padre</b>	13	14	3	17	10	14	
<b>HCy (&gt;8 mg/dl en el neonato y &gt; 12 mg/dl en los padres)</b>								
	<b>No</b>	64	70	14	77	50	68	0,647
	<b>Neonato + Madre</b>	1	1	0	0	1	1	
	<b>Neonato + Padre</b>	13	14	1	6	12	16	
	<b>Neonato + Madre + Padre</b>	14	15	3	17	11	15	
<b>Anticuerpos antifosfolípido (1)</b>								
	<b>No</b>	112	88	38	90	74	87	0,772
	<b>Madre y/o padre</b>	15	12	4	10	11	13	

\* En el neonato sólo se realizó estudio de ACL y ninguno lo tuvo positivo. En la tabla se muestran los ACL y AL de forma conjunta con el epígrafe anticuerpos antifosfolípido.

#### 4.7.3. Relación del número de factores trombofílicos alterados en el binomio neonato con ICAN -padres

Se ha realizado un análisis para comprobar si la combinación de FT alterados en el neonato o en el neonato junto a sus padres, se asocia a ICAN. En la **Tabla 46** figura la combinación de FT presentes sólo en el neonato, y en la **Tabla 47** se combina la presencia de FT en el neonato, madre y/o padre para ver si la presencia de un número creciente de FT muestra diferencias entre caso y control. Dado que establecer el punto de corte para llamar a un FT normal / alterado, puede ser un poco arbitraria, se han realizado varios análisis considerando puntos de corte que implican una alteración más grave de ese FT respecto a otro valor que representaría una alteración más leve.

Independientemente del punto de corte considerado, no se ha visto asociación de un mayor número de FT con el ICAN, ni del neonato por sí solo (**Tabla 46**) ni agrupando al neonato con sus padres (**Tabla 47**). De hecho, es más frecuente la presencia de FT en el grupo control que en los casos ( $p < 0.001$ ).

Al examinar de forma más gráfica la distribución de la combinación de FT en los binomios neonato-padres se aprecia como los controles (en azul) están más presentes en la mitad superior del gráfico donde se representan aquellos con mayor número de FT. En la **Figura 23** se muestran las combinaciones denominadas FT4 y FT5 a modo de ejemplo. En las gráficas de barras se aprecia como aquellos del grupo control son los que acumulan más FT alterados (**Figura 24**).

Tabla 46. ■ **Combinación de FT alterados en el neonato**

	Total		Casos		Controles		P
	n	%	n	%	n	%	
<b>Cualquier FT1 (1)</b>							
0	91	72	34	81	57	45	0,232
1	29	23	7	17	22	17	
2	7	6	1	2	6	5	
3 o más	0	0	0	0	0	0	
<b>Cualquier FT2 (2)</b>							
0	67	53	27	64	40	47	0,251
1	44	35	12	29	32	38	
2	14	11	3	7	11	13	
3 o más	2	2	0	0	2	2	
<b>Cualquier FT3(3)</b>							

<b>0</b>	109	86	38	90	71	83	0,291
<b>1</b>	18	14	4	10	14	17	
<b>2</b>	0	0	0	0	0	0	
<b>3 o más</b>	0	0	0	0	0	0	

(1) Definición de FT alterado: FVL, PT20210A, MTHFR, PC<20, PS<20, AT<30, HCy>12, LPa>30

(2) Definición de FT alterado: FVL, PT20210A, MTHFR, PC<30, PS<30, AT<30, HCy>12, LPa>30

(3) Definición de FT alterado: FVL, PT20210A y/o MTHFR

Tabla 47. **Combinación de FT alterados en el binomio neonato - padres**

	Total		Casos		Controles		P
	n	%	n	%	n	%	
<b>Cualquier FT1 (1)</b>							
<b>0</b>	21	17	15	36	6	7	0,000
<b>1</b>	35	28	16	38	19	22	
<b>2</b>	24	19	3	7	21	25	
<b>3 o más</b>	47	37	8	19	39	46	
<b>Cualquier FT2 (2)</b>							
<b>0</b>	27	21	16	38	11	13	0,002
<b>1</b>	39	31	15	36	24	28	
<b>2</b>	24	19	5	12	19	22	
<b>3 o más</b>	37	29	6	14	31	37	
<b>Cualquier FT3 (3)</b>							
<b>0</b>	89	70	34	81	55	65	0,266
<b>1</b>	27	21	6	14	21	25	
<b>2</b>	9	7	2	5	7	8	
<b>3 o más</b>	2	2	0	0	2	2	
<b>Cualquier FT4 (4)</b>							
<b>0</b>	19	15	13	31	6	7	0,000
<b>1</b>	27	21	14	33	13	15	
<b>2</b>	28	22	6	14	22	26	
<b>3 o más</b>	53	42	9	21	44	52	
<b>Cualquier FT5 (5)</b>							
<b>0</b>	24	19	14	33	10	12	0,003
<b>1</b>	31	24	13	31	18	21	
<b>2</b>	28	22	8	19	20	23	
<b>3 o más</b>	44	35	7	17	37	43	

Definiciones de FT alterado (1-5):

FT1: - neonato: FVL, PTG20210A, MTHFR, PC<20, PS<20, AT<30, HCy>12, LPa>30.

- madre: FVL, PTG20210A, MTHFR, PC<50, PS<50, AT<50, HCy>12, LPa>30, ACL(+), AL(+).

- padre: FVL, PTG20210A, MTHFR, PC<50, PS<50, AT<50, HCy>12, LP>30, ACL (+), AL (+).



- FT2: - neonato: FVL, PTG20210A, MTHFR, PC < 20, PS < 20, AT < 30, HCy > 12, LPa > 30.  
 - madre: FVL, PTG20210A, MTHFR, PC<30, PS<30, AT<30, HCy>12, LPa>30, ACL(+), AL(+).  
 - padre: FVL, PTG20210A, MTHFR, PC<50, PS<50, AT<50, HCy>12, LPa>30, ACL(+), AL(+).
- FT3: - FVL, PTG20210A y/o MTHFR en el recién nacido y/o en la madre y/o en el padre.
- FT4: - neonato: FVL, PTG20210A, MTHFR, PC<30, PS<30, AT<30, HCy>12, LPa>30.  
 - madre: FVL, PTG20210A, MTHFR, PC<50, PS<50, AT<50, HCy>12, LPa>30, ACL(+), AL(+).  
 - padre: FVL, PTG20210A, MTHFR, PC<50, PS<50, AT<50, HCy>12, LPa>30, ACL(+), AL(+).
- FT5: - neonato: FVL, PTG20210A, MTHFR, PC<30, PS<30, AT<30, HCy>12, LPa>30.  
 - madre: FVL, PTG20210A, MTHFR, PC<30, PS<30, AT<30, HCy>12, LPa>30, ACL(+), AL(+).  
 - padre: FVL, PTG20210A, MTHFR, PC<50, PS<50, AT<50, HCy>12, LPa>30, ACL(+), AL(+).

Figura 23. Combinación de factores trombofilicos (FT4 y FT5 – ver leyenda tabla 47) en los grupos caso (puntos verdes) y control (puntos azules).

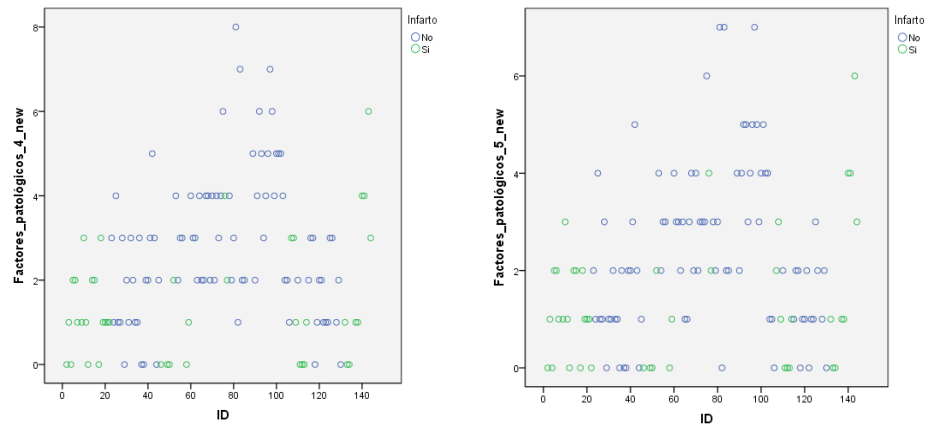
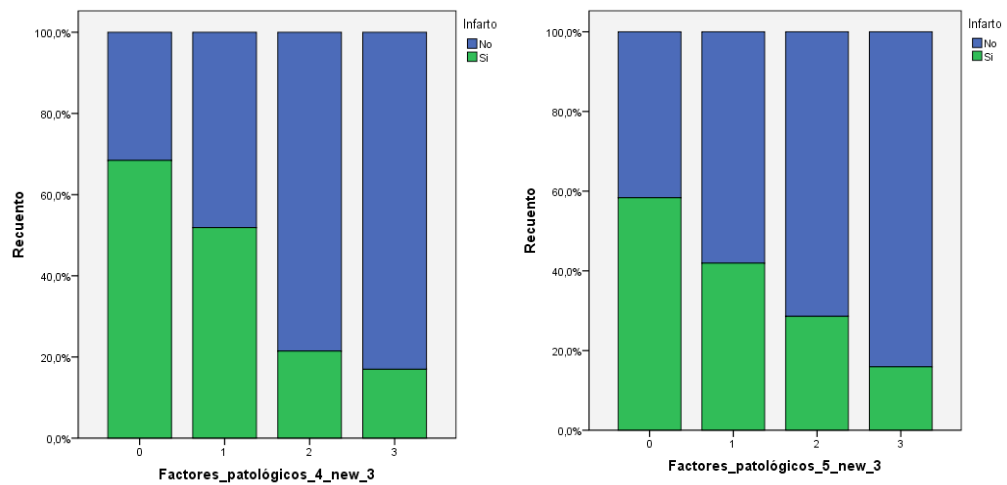


Figura 24. Combinación de factores trombofilicos: FT4 (izquierda) y FT5 (derecha) en los grupos caso (verde) y control (azul).



#### 4.8 Combinación de los factores protrombóticos (trombofilia, parto, neonatales, antecedentes familiares y maternos) en el binomio neonato-padres

En este análisis se ha querido comprobar si la presencia combinada de factores de diferente naturaleza se asocia al ICAN.

La **Tabla 48** muestra que la presencia de un mayor número de factores alterados, es más prevalente en el grupo de casos sólo cuando la combinación incluye los factores perinatales (periparto y/o neonatales). La presencia de factores trombofílicos, antecedentes familiares o factores maternos, por sí solos o en combinación, no se asocia al ICAN. De hecho su presencia es más frecuente en el grupo control ( $p < 0.001$ ). En la combinación de todos los grupos de factores estudiados (trombofílicos, maternos, familiares, parto, neonatales), el número de factores alterados presente es similar en ambos grupos (**Figura 24**). El 38% de los binomios niño-padres en el grupo control tiene más de 10 factores alterados, al igual que ocurre en el 40% en el grupo de casos.

En la **Tabla 49** se ha querido analizar si el tener un alto componente genético, pudiera predisponer a que el recién nacido tenga un ICAN. Se han considerado la presencia de las mutaciones FVL, PTG20210A y MTHFR junto la presencia de antecedentes familiares como factores fijos y se le han ido añadiendo los factores maternos, los del parto y los neonatales. Al igual que ocurría en el caso anterior, sólo en la combinación que incluye los factores alrededor del parto y/o neonatales, se encuentra asociación a favor de los casos ( $p < 0.01$ ).

Tabla 48. **Combinación de todos los factores estudiados**

	Total		Casos		Controles		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Trombofílicos + familiares</b>							0,000
0	11	9	8	19	3	4	
1	17	13	8	19	9	11	
2	25	20	10	24	15	18	
3	24	19	6	14	18	21	
4	25	20	6	14	19	22	
5	8	6	2	5	6	7	
6	9	7	2	5	7	8	
7 o más	8	6	0	0	8	10	
<b>Trombofílicos + familiares + maternos</b>							0,001

<b>0</b>	1	1	0	0	1	1	
<b>1</b>	6	5	6	14	0	0	
<b>2</b>	12	9	6	14	6	7	
<b>3</b>	12	9	4	10	8	9	
<b>4</b>	26	20	11	26	15	18	
<b>5</b>	16	13	5	12	11	13	
<b>6</b>	17	13	3	7	14	17	
<b>7 o más</b>	37	29	7	17	30	35	
<b>Trombofílicos + familiares + parto</b>							0,899
<b>0</b>	3	2	1	2	2	2	
<b>1</b>	8	6	4	10	4	5	
<b>2</b>	14	11	4	10	10	12	
<b>3</b>	15	12	4	10	11	13	
<b>4</b>	26	20	8	19	18	21	
<b>5</b>	23	18	9	21	14	17	
<b>6</b>	13	5	3	7	10	12	
<b>7 o más</b>	25	20	9	21	16	19	
<b>Trombofílicos + familiares + maternos + parto</b>							0,621
<b>0</b>	2	2	1	2	1	1	
<b>1</b>	1	1	1	2	0	0	
<b>2</b>	5	4	2	5	3	4	
<b>3</b>	9	7	2	5	7	8	
<b>4</b>	13	10	5	12	8	9	
<b>5</b>	18	14	9	21	9	11	
<b>6</b>	17	13	5	12	12	14	
<b>7 o más</b>	63	50	18	43	45	53	
<b>Trombofílicos + familiares + parto + neonatales</b>							0,182
<b>0</b>	1	1	0	0	1	1	
<b>1</b>	8	6	3	7	5	6	
<b>2</b>	15	12	6	14	9	11	
<b>3</b>	14	11	2	5	12	14	
<b>4</b>	22	17	4	10	18	21	
<b>5</b>	22	17	9	21	13	15	
<b>6</b>	10	8	4	10	6	7	
<b>7 o más</b>	35	22	14	33	21	25	
<b>Trombofílicos + familiares + maternos + parto + neonatales Como variable numérica</b>							0,585
<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	
<b>1</b>	1	1	0	0	1	1	
<b>2</b>	5	4	2	5	3	4	

<b>3</b>	9	7	3	7	6	7	
<b>4</b>	10	8	1	2	9	11	
<b>5</b>	17	13	8	19	9	11	
<b>6</b>	17	13	5	12	12	14	
<b>7 o más</b>	68	54	23	55	45	53	
<b>Trombofilicos + familiares + maternos + parto + neonatales Como variable dicotómica</b>							
<b>&lt;10</b>	104	82	33	79	71	84	0,930
<b>≥10</b>	23	18	9	21	14	16	

Definiciones de alteración para cada grupo de factores:

- Factores trombofilicos

- o neonato: FVL, PT20210A, MTHFR, PC<30, PS<30, AT<30, HCy>12, LPa>30.
- o madre: FVL, PT20210A, MTHFR, PC<50, PS<50, AT<50, HCy>12, LPa>30, ACL(+), AL(+).
- o padre: FVL, PT20210A, MTHFR, PC<50, PS<50, AT<50, HCy>12, LPa>30, ACL(+), AL(+).

- Factores perinatales (alrededor del parto): presentación no-cefálica, parto instrumental y/o cesárea urgente, alteración RCTG, evento centinela, meconiorrexis, pH cordón < 7.10, fiebre intraparto > 37.5°C, amniorrexis preparto > 18h, anestesia general, Apgar al minuto < 7, Apgar a los 5 minutos < 7, reanimación avanzada (presión positiva, intubación y/o fármacos).

- Factores neonatales: Peso P3-P10, hipertermia, policitemia, traumatismo obstétrico, cardiopatía congénita, canalización umbilical, trombocitopenia, trombocitosis, hipoglucemia, sepsis, hipotensión, enfermedad metabólica, deshidratación, ecocardio alterada (trombo y/o foramen ovale y/o otra cardiopatía), trombo en la ecografía abdominal y trombo en la ecografía cervical.

- Factores maternos: edad > 35 años, FIV, primípara, obesidad, dificultad para el embarazo, preeclampsia, hipertensión, consumo de tóxicos, abortos previos no provocados, colagenosis, trombosis venosa profunda, trombocitosis, trombocitopenia, ovario poliquístico, traumatismo alrededor del parto, diabetes, evento hipotensivo, migraña, epilepsia, anticonceptivos orales.

- Antecedentes familiares (maternos + paternos en cualquier grado): hijo anterior con trastorno neurológico, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, ACVA, infarto de miocardio.

**Figura 24. Presencia conjunta de todos los factores protrombóticos estudiados en el grupo de infartos (derecha) y en el control (izquierda).**

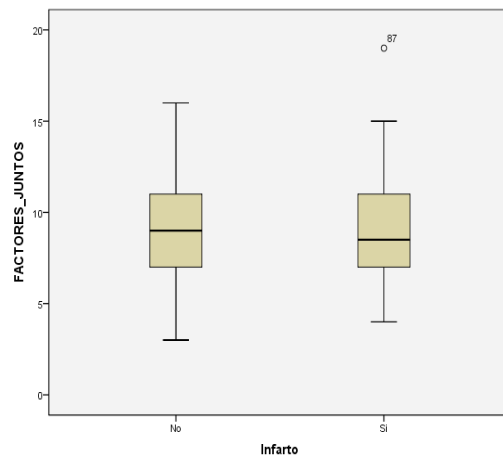


Tabla 49. ■ **Combinación de todos los factores estudiados (dejando fijos los trombofílicos y los antecedentes familiares)**

	Total		Casos		Controles		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Trombofílicos + antecedentes familiares</b>							0,272
0	50	39	19	45	31	37	
1	36	28	13	31	23	27	
2	18	14	3	7	15	18	
3 o más	19	15	5	12	14	17	
<b>Predisposición genética * y factores maternos</b>							0,084
0	5	4	2	5	3	4	
1	20	16	12	29	8	9	
2	28	22	7	17	21	25	
3	17	13	3	7	14	17	
4	19	15	9	21	10	12	
5	24	19	6	14	18	21	
6	10	8	1	2	9	11	
7 o más	4	3	2	5	2	2	
<b>Predisposición genética * + factores del parto</b>							0,005
0	17	13	3	7	14	17	
1	20	16	5	12	15	18	
2	23	18	9	21	24	28	
3	23	18	9	21	14	17	
4	15	12	4	10	11	13	
5	7	6	4	10	3	4	
6	5	4	1	2	4	5	
7 o más	7	6	7	17	0	0	
<b>Predisposición genética * + maternos + parto</b>							0,124
0	3	2	0	0	3	4	
1	6	5	3	7	3	4	
2	12	9	1	2	11	13	
3	23	18	9	21	14	17	
4	17	3	4	10	13	15	
5	26	20	10	24	16	19	
6	14	11	4	10	10	12	
7 o más	26	20	11	26	15	18	
<b>Predisposición genética * + parto + neonatales</b>							0,000
0	12	9	1	2	11	13	
1	22	17	5	12	17	20	

<b>2</b>	30	24	8	19,0	22	26	
<b>3</b>	22	17	8	19,0	14	17	
<b>4</b>	14	11	1	2	13	15	
<b>5</b>	11	9	7	17	4	5	
<b>6</b>	7	6	4	10	3	4	
<b>7 o más</b>	9	7	8	19	1	1	
<b>Predisposición genética * + maternos + parto + neonatales</b>							<b>0,008</b>
<b>0</b>	2	2	0	0	2	2	
<b>1</b>	5	4	2	5	3	4	
<b>2</b>	12	9	1	2	11	13	
<b>3</b>	19	15	5	12	14	17	
<b>4</b>	16	13	5	12	11	13	
<b>5</b>	24	19	7	17	17	20	
<b>6</b>	19	15	8	19	11	13	
<b>7 o más</b>	30	24	14	33	16	19	

\* Predisposición genética: presencia de alguno de los siguientes factores alterados:

- FVL, PTG20210A, MTHFR en el recién nacido y/o la madre y/o el padre.

- antecedentes familiares (maternos + paternos de cualquier grado): hijo anterior con trastorno neurológico, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, ACVA, infarto de miocardio.

El resto de factores: maternos, parto, neonatales, son los mismos que los que figuran en la leyenda de la tabla anterior (**Tabla 48**).

## **5.** **Discusión**

## 5. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio multicéntrico y prospectivo que intenta caracterizar factores de riesgo del ICAN indica un papel más relevante en su etiopatogénesis de los factores alrededor del parto y neonatales, particularmente de un parto complicado que resulta en distrés fetal o hipoxia, que no de los factores maternos, familiares y de los factores trombofílicos heredados. En particular, nuestro estudio niega el preponderante papel en la génesis del ICAN que se ha atribuido a los factores trombofílicos heredados en la última década y ello conlleva importantes consecuencias en el estudio de estos pacientes.

### 5.1 Características generales de la población de casos y controles

En este apartado se discuten características de la población de estudio que podrían influir en los resultados de los factores etiopatogénicos analizados respecto a otras series publicadas.

La población de casos y controles son homogéneas en el origen geográfico y en el origen racial. El origen caucásico está más presente en los controles que en los casos (94% frente a 83%,  $p < 0.032$ ) aunque al agrupar los no asiáticos/negros frente al resto, la distribución es homogénea y no hay diferencias entre casos y controles. Se ha descrito que ciertos factores trombofílicos pueden variar dentro del mismo país dependiendo de área geográfica, por ejemplo de norte a sur<sup>189-191</sup>. Es sabido también que ciertos factores trombofílicos como la mutación FVL, la PTG20210A o del MTHFR son más prevalentes entre los caucásicos y raza blanca, siendo prácticamente inexistente en aquellos de origen asiático, los aborígenes australianos y los africanos negros. Es por ello que tener poblaciones homogéneas en el origen racial y geográfico entre ambos grupos, evita sesgos a la hora de analizar en el siguiente punto los factores trombofílicos.

En cuanto al género, no encontramos diferencias a pesar de que algunos estudios apuntan a un predominio en varones<sup>10, 77, 295</sup>, pero sí las hay en el peso y talla de los recién nacidos. El grupo de neonatos con ICAN son ligeramente más pequeños que los del grupo control, si bien estas diferencias aunque estadísticamente significativas, no



tienen aparente relevancia clínica dado que la diferencia de peso de 174 gr y de la longitud en 0,5 cm.

La edad gestacional de la población de estudio engloba a todos los recién nacidos de 35 semanas o más. Quizás una diferente proporción entre pretérminos y postérminos podría influir en los resultados, sin embargo, sólo uno de todo el grupo de estudio fue pretérmino (35 semanas) y ninguno fue postérmino, no habiendo por lo tanto diferencias entre ambos grupos.

En cuanto a la edad a la que se realizó el análisis de factores trombofílicos, inevitablemente en los controles se determinó ligeramente antes que en los casos (2 frente a 6 días de mediana), ya que en aquellos la edad de extracción viene determinada por el momento de las pruebas metabólicas, y en los casos por el momento del diagnóstico del infarto. Dado que los neonatos del grupo control eran sanos no era posible (ni ético) realizarles una analítica sólo para ver los factores trombofílicos y por ello se aprovechaba el momento en que era necesario realizar una extracción, como es el cribado metabólico. No resulta fácil seleccionar controles de exactamente la misma edad de los casos con ICAN dado que el momento del diagnóstico del mismo es impredecible y bastante variable. Es sabido que el infarto neonatal se diagnostica con frecuencia en las primeras 48-72 horas de vida por lo que seleccionar a los controles a esta edad y realizar la extracción coincidiendo con el cribado metabólico pensamos que ha sido una fortaleza del estudio en el análisis de los factores protrombóticos. La selección de los controles es una limitación de algunos de los estudios ante la disparidad de edad de los mismos, llegando a seleccionar población adulta <sup>273, 278</sup>.

Por otro lado, la selección de los controles se hizo de neonatos sanos que estaban con sus padres. Este hecho podría haber provocado un sesgo de selección a favor de que el grupo control hubiera estado “demasiado sano”. Aunque algunos casos pudieron proceder de la unidad neonatal al haber ingresado inmediatamente o poco después del nacimiento por alguna otra razón diferente al infarto, la procedencia mayoritaria de los casos es del mismo lugar que los controles (de la maternidad con sus padres). De ahí que este posible sesgo, de haberse producido, sería mínimo.

La población de neonatos con ICAN es homogénea y es un punto fuerte de nuestro estudio. En esta búsqueda de la homogeneidad de la población de ICAN se excluyeron además de neonatos con anomalías congénitas, causas de infarto arterial como EHI, meningitis, cardiopatías graves o situaciones de particular riesgo como la

oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), así como infartos que acontecieron en el periodo fetal. Nuestro trabajo se centra exclusivamente en aquellos neonatos (0-28 días de vida) en los que se detecta un infarto isquémico arterial de presentación neonatal sin una causa mayor aparente para el infarto. La mayoría de los casos se diagnosticaron a partir de algún tipo de síntoma, habitualmente convulsión clónica focal, si bien en un 9,5% el diagnóstico fue a través de un hallazgo ecográfico casual. Hay autores que sugieren que los factores etiopatogénicos del infarto cerebral sintomático puede ser diferente al silente también llamado infarto presumiblemente perinatal <sup>5, 296, 297</sup>. Sin embargo, en nuestra serie la gran mayoría son sintomáticos por lo que de ser cierta esta hipótesis, es muy improbable que los resultados se vieran alterados por estos 4 pacientes asintomáticos en su presentación.

La razón de excluir del estudio a los infartos cerebrales arteriales fetales o de detección después de los 28 días (infarto presumiblemente perinatal), se debe a que es posible que en su etiopatogenia influyan otros factores diferentes a los que se presentan en periodo neonatal <sup>277</sup> o quizás simplemente sea debido a localización y extensión de la lesión que muestre más o menos síntomas. Es por ello que los cuatro casos diagnosticados por hallazgo ecográfico sin clínica podrían haber pasado desapercibidos en el periodo neonatal y haber signos diagnosticados en etapas pediátricas posteriores por algún tipo de discapacidad. Si bien estos 4 casos se parecen más bien a casos de IPP, nuestro criterio de selección es debut neonatal, sean sintomáticos o no, de ahí que tenga sentido mantenerlos en el estudio.

Finalmente, un punto importante y que podría justificar en parte la discrepancia de nuestros resultados con otras series es la forma de detectar los casos. En la bibliografía se señala que la confirmación se realiza bien con ecografía cerebral, con TC o con RM. Es sabido que la ecografía cerebral aunque es la primera herramienta habitualmente utilizada, tiene limitaciones para el diagnóstico cuando se realiza precozmente, mejorando su sensibilidad con el paso de los días. Además, depende enormemente del examinador y las lesiones muy periféricas o profundas pueden pasar desapercibidas <sup>298, 299</sup>. En nuestra serie, todos los ICAN fueron confirmados mediante el estudio de RM. Además si la clínica era sugestiva de infarto y en la ecografía no se detectaba lesión, se realizó RM para diagnosticar o excluir la posibilidad de un ICAN. Un aspecto que merece ser resaltado es que en el estudio de RM se incluyó siempre la secuencia ponderada en difusión, que es la secuencia de

mayor sensibilidad diagnóstica para detectar la isquemia en la fase aguda, frente a las secuencias habituales ponderadas en T1 (T1W) o T2 (T2W) <sup>300</sup>. La mayoría de las series no refieren las secuencias utilizadas. Esta estrategia puede implicar una mayor detección de casos respecto a otras series, especialmente de aquellos que pasarían más desapercibidos y que por ello ciertos factores de riesgo pudieran estar menos representados

## 5.2 Factores de riesgo no trombofílicos

### 5.2.1 Antecedentes familiares

Nosotros hipotetizamos como punto de partida de este estudio que la población de recién nacidos con ICAN debía tener más antecedentes familiares de riesgo tromboembólico que el grupo control, algo que ha sido señalado en los adultos con ictus <sup>301-303</sup>. Sin embargo, no hemos encontrado asociación entre la presencia de antecedentes familiares y el ICAN. El porcentaje de eventos atribuidos a enfermedad tromboembólica son prácticamente iguales en el grupo casos y el grupo control. Un tercio de cada grupo tiene al menos algún antecedente en algún familiar materno y el 45% al menos uno, bien del padre y/o madre, apenas casi el 10% los que tienen más de tres antecedentes del padre y/o madre presentes. La mayor parte de los antecedentes proceden de familiares de segundo-tercer grado, no existiendo ningún antecedente entre los familiares de primer grado (padre o madre).

### 5.2.2 Factores maternos

No hemos encontrado asociación entre la presencia de los factores maternos estudiados y el ICAN. El 35% de los neonatos de ambos grupos (casos y grupo control) tienen tres o más factores maternos presentes. Si miramos exclusivamente a los que tienen una especial relevancia en el embarazo, como son la primiparidad, la preclampsia, la edad > 35 años o el consumo de tóxicos, no hay diferencia entre grupos si bien los neonatos con ICAN tienen con más frecuencia tres o más factores maternos presentes ( $p=0,796$ ), con un 12% en los casos frente a un 2% en los controles. Esto

contrasta con algunos estudios que si han encontrado asociación con la preeclampsia o la historia de infertilidad <sup>3, 4</sup>.

### 5.2.3 Factores periparto

Los neonatos con ICAN tienen con mayor frecuencia algunas características relacionadas con un parto complicado (parto instrumental o por cesárea urgente, alteración del registro cardiotocográfico (RCTG), meconiorrexis, pH cordón < 7.10, necesidad de reanimación avanzada, Apgar <7), riesgo de infección (fiebre intraparto > 37.5°C, bolsa rota > 12 horas anteparto) o mayor depresión respiratoria al nacimiento por anestesia general). Sin embargo, en el análisis multivariante, sólo el parto por cesárea urgente o instrumental y la necesidad de reanimación, mantiene la asociación con el ICAN. El número de factores alterados perinatales también es más frecuente entre los casos; un 40% de éstos tienen tres o más factores presentes frente al 13% de los controles.

Las alteraciones del RCTG <sup>4</sup>, el nacimiento por cesárea urgente <sup>4</sup>, el diagnóstico de asfixia, tener un Apgar < 7 a los 5 minutos, necesidad de reanimación <sup>3, 4, 20</sup> o tener un pH <7.0 <sup>3</sup>, han sido descritos con mayor prevalencia en los casos de infarto que en controles. En un metanálisis reciente que examina estos factores en el infarto isquémico arterial perinatal <sup>127</sup>, se señala que el parto con ventosa, el RCTG alterado, la meconiorrexis, el Apgar < 7 y la reanimación son factores asociados con el ICAN. No señalan el pH <7.1 como factor de riesgo si bien hay muy pocos casos incluidos en el análisis con bastante heterogeneidad en los 3 estudios incluidos.

Dado que no se han analizado todas las placentas y la realización de analíticas no es homogénea entre hospitales, no se ha recogido la variable corioamnionitis en el estudio, pero sí la fiebre intraparto y la duración de amniorrexis previa al parto, ambas relacionadas con posible infección. El 25% y el 10% de las madres del grupo con ICAN tuvieron amniorrexis de más de 12 horas y temperatura > 37,5°C, frente al 9% y el 1% de los controles ( $p<0.05$ ), respectivamente. La infección puede contribuir al infarto debido a que la infección de la placenta puede causar fenómenos tromboembólicos. A favor de ello, va la observación de que la amniorrexis prolongada y la corioamnionitis se asocian al ICAN en estudios controlados <sup>4</sup>.

El conjunto de nuestros datos apunta a que sin poder establecer una relación causal, parece que el ICAN se asocia con más frecuencia que la esperada al azar a un

parto complicado que resulta en distrés fetal o hipoxia, con un aumento del riesgo asociado al parto complicado y a la necesidad de reanimación avanzada de 2,7 (IC95% 1,1;6,3;  $p<0.025$ ) y 4,8 (IC95% 1,3;17,8;  $p=0,021$ ), respectivamente. Cabe el planteamiento si se ha podido cometer un sesgo de selección en este tipo de factores, al ser seleccionado el grupo control en la maternidad donde no se ubican habitualmente los niños con complicaciones mínimamente relevantes. Sin embargo, los niños del grupo control podían haber tenido un parto complicado siempre que estuviesen en la maternidad para las 48 horas de vida. En otras palabras, los casos no se seleccionaron por factores perinatales, por lo que creemos que éstos representan de una forma bastante adecuada la población general.

#### 5.2.4 Factores neonatales

De todos los factores analizados, sólo el tener un peso en el límite bajo para la edad gestacional ( $P_3$ - $P_{10}$ ), un traumatismo obstétrico y la canalización de vasos umbilicales mostró asociación con el ICAN. La restricción del crecimiento intraútero se ha descrito asociada al infarto neonatal <sup>3</sup>. En cuanto al traumatismo obstétrico es un factor difícil de homogeneizar en su definición, si bien está en la línea de los resultados de los factores perinatales asociados a un parto complicado. La canalización de vasos umbilicales puede causar disrupción del endotelio y la activación de la cascada de la coagulación con la formación de tromboémbolos, de ahí que sea un factor importante aunque poco frecuente; estaba presente en el 7% de los casos frente a ninguno de los controles. Al igual que ocurría con los factores perinatales, la presencia de un número creciente de factores neonatales es más frecuente en los casos que en los controles como muestra el dato que el 50% de los casos tenían al menos un factor neonatal presente frente al 11% de los controles ( $p<0.001$ ). Sin embargo, no hemos encontrado asociación con factores que se han sugerido relacionados con el ICAN (más para el venoso) como la hipoglucemia, sepsis, deshidratación, policitemia y otros como la trombocitopenia, trombocitosis, hipertermia o alteración metabólica.

No hemos encontrado relación entre sepsis e ICAN. Aunque se ha descrito que la sepsis y la meningitis son factores de riesgo del infarto perinatal <sup>10, 304</sup>, algunas series que incluyeron meningitis durante varios años no encontraron dicha asociación <sup>32, 305</sup>.

La relación entre el origen cardioembólico y el ICAN se señaló inicialmente por Pellicer et al <sup>45</sup> y ha sido apreciado posteriormente y en particular su asociación con

procedimientos como la intervención de Rashkind o la cirugía cardiaca <sup>10, 41</sup>. Uno de nuestros casos operado de una tetralogía de Fallot, pero se excluyeron del estudio todos aquellos neonatos con cardiopatía congénita grave con curso clínico postcirugía grave. A ninguno de los controles se le realizó ecocardiografía dado que no se detectó un soplo cardiaco durante su exploración antes del alta, por el contrario esta prueba se realizó al 90% de los neonatos con ICAN al ser esta evaluación parte del estudio. Ello hace posible un cierto sesgo hacia una mayor detección de hallazgos cardiacos en el grupo de casos. Sin embargo, al no existir soplo en la exploración de los controles, es altamente improbable la presencia de cardiopatías congénitas en este grupo. En cualquier caso, el porcentaje de anomalías cardiacas estructurales en la población de niños con infarto es bajo; de los 37 en los que se hizo la prueba: 3 tuvieron un foramen ovale, uno tenía una comunicación interventricular y el último, una tetralogía de Fallot.

El cribado para buscar infarto con la ecografía cerebral seriada en los pacientes ingresados es importante porque un porcentaje de ICAN son asintomáticos <sup>41</sup> y en ocasiones la clínica es breve y puede pasar desapercibida. Además, aunque la manifestación más frecuente del infarto neonatal arterial es la convulsión clínica, en ocasiones, ésta no está presente o pasa desapercibida, bien por la utilización de fármacos como relajantes musculares, bien por la localización del infarto en estructuras más posteriores o más profundas que no muestran sintomatología clara o ésta es más sutil. También se debe realizar cribado del resto del territorio vascular buscando disección vascular o trombo en vasos extracraniales. En tres de nuestros niños (7%) se encontró un trombo; uno en el territorio cervical, otro cardiaco y cervical y uno abdominal. Nuestro estudio es de los pocos que ha examinado esta posibilidad de forma sistemática <sup>77</sup> y los resultados traducen que los vasos extracerebrales no son una fuente frecuente de émbolos.

Por otro lado, al no realizar haber realizado ecografía cerebral como despistaje de infarto a la población control, desde el punto de vista teórico, cabe la posibilidad de que haya existido algún infarto no detectado en la población control. Sin embargo, todos los neonatos de este grupo fueron explorados al menos en una ocasión antes del alta y no se encontraron alteraciones en la exploración que hubiera justificado la realización de una ecografía para descartar un ICAN.

### 5.3 Factores trombofílicos

El hallazgo más importante de nuestro estudio y que niega nuestra hipótesis de partida es la idea de que los factores trombofílicos hereditarios o adquiridos en la madre o en el niño constituyen un importante factor de riesgo de ICAN en los primeros días de vida. Esta idea era cardinal a la etiopatogénesis del ICAN cuando se diseñó el estudio.

A continuación discutimos de forma individualizada los diferentes factores trombofílicos estudiados.

#### 5.3.1. Mutación FVL, PT20210A y C667T de la MTHFR

La presencia de estas mutaciones en las series publicadas ha llevado a sugerir su papel en la etiopatogenia del ICAN. Sin embargo, muchos estudios carecen de población control y sólo los estudios resaltados con letra negrilla tienen población control para analizar realmente si la prevalencia de estas mutaciones en el ICAN difiere del grupo control o la población (**Tabla 50**).

**Tabla 50** ■ Estudios publicados de ICAN en los que determinan FVL y/o PTG20210A y/o MTHFR

	FVL			PTG20210A			MTHFR		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Zenz 1998 <sup>278</sup>	9	0	0,0	8	0	0	-	-	-
<b>Hagstrom 1998 <sup>273</sup></b>	<b>22</b>	<b>6</b>	<b>27,3</b>	-	-	-	-	-	-
McCull 1999 <sup>274</sup>	6	1	16,7	6	0	0	6	1	16,7
<b>Gunther 2000 <sup>59</sup></b>	<b>91</b>	<b>17</b>	<b>18,7</b>	<b>91</b>	<b>4</b>	<b>4,4</b>	<b>91</b>	<b>15</b>	<b>16,5</b>
Kenet 2000 <sup>275</sup>	7	1	14,3	7	1	14,3	7	3	42,9
Miller 2006 <sup>282</sup>	35	1	2,9	35	2	5,7	35	4	11,4
<b>Herak 2009 <sup>283</sup></b>	<b>26</b>	<b>3</b>	<b>11,5</b>	<b>26</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>26</b>	<b>4</b>	<b>15,4</b>
<b>Simchen 2009 <sup>90</sup></b>	<b>47</b>	<b>10</b>	<b>21,3</b>	<b>47</b>	<b>3</b>	<b>6,4</b>	<b>47</b>	<b>9</b>	<b>19,1</b>
Laugesaar 2010 <sup>286</sup>	49	1	2,0	49	1	2,0	-	-	-
Gelfand 2013 <sup>287</sup>	13	0	0	13	0	0	13	1	7,7
<b>Arnáez 2015</b>	<b>42</b>	<b>2</b>	<b>4,8</b>	<b>42</b>	<b>1</b>	<b>2,4</b>	<b>35</b>	<b>1</b>	<b>2,9</b>

En nuestro estudio sólo 4 de 42 neonatos con ICAN (10%), tuvo alguna de estas tres mutaciones presente, lo que traduce un porcentaje muy bajo y similar al 17% del grupo control (**Tabla 50**). Ello contrasta con lo observado en el metanálisis sobre la relación

de trombofilia e infarto isquémico pediátrico de Kenet et al <sup>100</sup>, dónde se apreció un riesgo (OR) para el FVL de 3,56 (IC95% 2,29;5,53) y para la mutación PTG20210A de 2,02 (IC95% 1,02;3,99). Sin embargo en esta revisión sólo 6 de los 22 estudios incluyen casos de infarto perinatal dentro del cual está el ICAN y no diferencian entre infartos arteriales y venosos. En otros estudios con grupo control se ha señalado una asociación estadísticamente significativa del FVL con el ICAN, con una OR que oscila entre 4 y 12 (**Tabla 51**) <sup>59, 90, 273, 283</sup>.

Algunos autores señalan que los infartos con debut neonatal pudieran tener una menor prevalencia de factores trombofílicos que aquellos diagnosticados en etapas posteriores pero habrían ocurrido perinatalmente (IPP) <sup>277</sup>, sin embargo otros autores no refieren esta asociación <sup>20</sup>. En nuestra serie hay 4/42 casos con diagnóstico de infarto como hallazgo ecográfico que podrían parecerse más a ese grupo de IPP y haber incrementado ligeramente el número de factores trombofílicos a favor en el grupo de casos, sin embargo, esto no ocurrió así dado ninguno de estos neonatos tuvieron mutaciones para estos tres genes.

Una ventaja a la hora de comparar los resultados de los estudios publicados para estas tres mutaciones, es que los resultados no están condicionados por la edad de extracción, al no estar influidos por los cambios madurativos en la hemostasia del recién nacido, ni por factores relacionados con su salud. Sin embargo, su prevalencia sí puede variar de acuerdo al área geográfica y etnia. La prevalencia de la mutación FVL se ha estudiado en diferentes poblaciones y es variable entre el 1.3% y el 9% <sup>185, 306, 307</sup>. Entre los países europeos se establece también un cierto gradiente norte-sur con la mayor prevalencia para el norte (10-15%) y la más baja para el sur (2%), si bien en una serie de Turquía, se señala un 12% en una población de 126 neonatos sanos <sup>307</sup>. Nuestro estudio con un alto porcentaje de caucásicos muestra una tasa de 2,4% de mutación FVL en la población control. Esta es la primera vez que se aporta la tasa de mutación FVL en recién nacidos en nuestro país y nuestro dato traduce una tasa similar a la de otros países del sur de Europa y ligeramente inferior a la de otros estudios (2,3 a 6,2%) en los que predomina la población caucásica (**Tabla 51**).

Un aspecto importante en nuestro estudio y que difiere de otras series de neonatos con infarto arterial cerebral es que nuestro porcentaje de un 4,8% de los pacientes con FVL está muy por debajo de la tasa del 11,5 al 21,3% referida en otros estudios. Muchos de ellos encuentran una asociación significativa entre esta mutación y el ICAN <sup>59, 90, 273, 283</sup>, mientras que otros, aún cuando refieren tasas más altas que la nuestra, no



encuentran significación al haber evaluado un pequeño número de pacientes <sup>274, 275</sup>, (Tabla 51). En nuestra serie existe una tendencia hacia una mayor presencia de FVL en el grupo de casos. Sin embargo, para que la OR calculada de 2,07 alcanzase significación estadística, serían necesarios 355 casos y 689 controles, cifras inasumibles, por lo que de ser cierta esa OR de 2,07 en nuestra serie, no alcanzaría significación estadística. Nuestros resultados son similares otros estudios, con un porcentaje alto de caucásicos entre los casos, que refieren una prevalencia de FVL en el ICAN similar a la nuestra y como nosotros, no encuentran esa asociación <sup>278, 282, 286, 287</sup>.

Tabla 51 | Estudios caso-control en los que se determina la mutación FVL

	Casos			Controles			OR (IC95%)
	N	n	%	N	n	%	
Zenz 1998 <sup>278</sup>	9	0	0	152	7	4,6	1,02 (0,05;19,25)
<b>Hagstrom 1998 <sup>273</sup></b>	<b>22</b>	<b>6</b>	<b>23</b>	<b>65</b>	<b>2</b>	<b>3,1</b>	<b>11,81 (2,17; 64,13)</b>
McCull 1999 <sup>274</sup>	6	1	16,7	219	5	2,3	8,56 (0,84;87,36)
<b>Gunther 2000 <sup>59</sup></b>	<b>91</b>	<b>17</b>	<b>18,7</b>	<b>182</b>	<b>10</b>	<b>5,5</b>	<b>3,95 (1,73;9,04)</b>
Kenet 2000 <sup>275</sup>	7	1	14,3	89	4	4,5	3,54 (0,34;26,86)
Miller 2006 <sup>282</sup>	35	1	2,9	437	14	3,2	0,89 (0,11;6,96)
<b>Herak 2009 <sup>283</sup></b>	<b>26</b>	<b>3</b>	<b>11,5</b>	<b>112</b>	<b>2</b>	<b>1,8</b>	<b>7,17 (1,13;45,39)</b>
<b>Simchen 2009 <sup>90</sup></b>	<b>47</b>	<b>10</b>	<b>21,3</b>	<b>145</b>	<b>9</b>	<b>6,2</b>	<b>4,08 (1,54;10,79)</b>
Laugesaar 2010 <sup>286</sup>	49	1	2,0	400	12	3,0	0,67 (0,08;5,30)
Gelfand 2013 <sup>287</sup>	13	0	0	85	5	5,9	0,54 (0,03;10,37)
<b>Arnaez 2015</b>	<b>42</b>	<b>2</b>	<b>4,8</b>	<b>85</b>	<b>2</b>	<b>2,4</b>	<b>2,07 (0,28;15,27)</b>

En cuanto a la **mutación PTG20210A**, aunque hay una ligera mayor prevalencia de esta mutación en la población de casos respecto a los controles en algunos estudios <sup>59, 90, 282</sup>, no se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa con el ICAN. Esta mutación es globalmente muy poco prevalente como pone de manifiesto nuestro estudio. En los controles el porcentaje oscila entre el 1 y el 3.6% (ver **Tabla 52**) aunque alguna serie ha señalado una prevalencia de hasta el 5% <sup>307</sup>. En USA la prevalencia es del 1-4% siendo la más alta en aquellos descendientes de familias de raza blanca procedentes de los países del sudeste europeo <sup>308, 309</sup>.

En el estudio de Kenet et al <sup>275</sup> se refiere una prevalencia del 14,3% en el grupo de casos, pero sólo hay 7 casos de estudio y ello sugiere un marcado sesgo de selección de pacientes.

**Tabla 52** ■ Estudios caso-control en los que se determina la mutación PTG20210A

	Casos			Controles			OR (IC95%)
	N	n	%	N	n	%	
Zenz 1998 <sup>278</sup>	8	0	0	98	1	1,0	3,82 (0,14;101,26)
McCull 1999 <sup>274</sup>	6	0	0	219	5	2,3	3,00 (0,15;60,16)
Gunther 2000 <sup>59</sup>	91	4	4,4	182	4	2,2	2,05 (0,50;8,38)
Kenet 2000 <sup>275</sup>	7	1	14,3	118	3	2,5	6,39 (0,58;70,95)
Miller 2006 <sup>282</sup>	35	2	5,7	437	8	1,8	3,25 (0,66;15,92)
Herak 2009 <sup>283</sup>	26	0	0,0	112	4	3,6	0,45 (0,02;8,71)
Simchen 2009 <sup>90</sup>	47	3	6,4	145	5	3,4	1,91 (0,43;8,31)
Laugesaar 2010 <sup>286</sup>	49	1	2,0	400	13	3,3	0,620 (0,08;4,85)
Gelfand 2013 <sup>287</sup>	13	0	0	86	1	1,2	2,11 (0,08;54,54)
<b>Arnaez 2015</b>	<b>42</b>	<b>1</b>	<b>2,4</b>	<b>85</b>	<b>1</b>	<b>1,2</b>	<b>2,05 (0,12;33,58)</b>

Respecto a la **mutación MTHFR** tampoco hemos encontrado asociación entre esta mutación y el ICAN, como ocurre en la literatura previa. Y si bien nuestra prevalencia en la población control es similar al resto de estudios, la adscrita al grupo de casos, como ocurría con el FVL, es muy inferior a la del resto, 3% frente a 15-20%. (**Tabla 53**)

**Tabla 53** ■ Estudios caso-control en los que se determina la mutación C667T MTHFR (homocigoto)

	Casos			Controles			OR (IC95%)
	N	n	%	N	n	%	
McCull 1999 <sup>274</sup>	6	1	16,7	158	19	12,0	1,46 (0,16;13,20)
Gunther 2000 <sup>59</sup>	91	15	16,5	182	20	11,0	1,59 (0,77;3,30)
Kenet 2000 <sup>275</sup>	7	3	42,9	118	18	15,3	4,17 (0,86;20,21)
Miller 2006 <sup>282</sup>	35	4	11,4	437	52	11,9	0,95 (0,32;2,82)
Herak 2009 <sup>283</sup>	26	4	15,4	112	10	8,9	1,86 (0,53;6,46)
Simchen 2009 <sup>90</sup>	47	9	19,1	145	22	15,2	1,32 (0,56;3,12)
Gelfand 2013 <sup>287</sup>	13	1	7,7	84	10	11,9	0,62 (0,07;5,26)
<b>Arnaez 2015</b>	<b>35</b>	<b>1</b>	<b>2,9</b>	<b>81</b>	<b>11</b>	<b>13,6</b>	<b>0,18 (0,02;1,51)</b>

En resumen, no hemos encontrado asociación entre la mutación de la PTG20210A o del MTHFR 677T y tener ICAN. Aunque se han publicado numerosas series sugiriendo la asociación entre ambas mutaciones (**Tabla 50**), los estudios con población control no encuentran una asociación significativa. Nuestros datos apoyan los estudios que no han encontrado asociación de dichas mutaciones con el ICAN y

contrastan claramente con algunas series que sí encuentran dicha asociación. En la literatura se señala las diferencias étnicas como explicación para estas diferencias, si bien las características de nuestra población no parece diferir de la de esos estudios. Otra razón podría ser que el número de casos no sea suficientemente amplio, sin embargo, la presencia de FVL es tan bajo entre los casos, que es altamente improbable que aumentando el número, se invierta la relación caso-control que hemos encontrado a favor de los controles. Además, no se debe olvidar que aunque en la última década se ha insistido en el papel de la trombofilia en la etiopatogenia del infarto cerebral neonatal, muchas de las series publicadas no disponían de población control, otras no tenían definiciones claramente diferenciadas entre infarto arterial, venoso y hemorrágico, y en otras, la selección de casos estaba condicionada al detectar únicamente aquellos pacientes con clínica más grave. Finalmente, aunque nuestros datos son contrapuestos a algunas series, son muy similares a otras como la de Miller et al (2006)<sup>282</sup>, Laugesaar et al (2010)<sup>286</sup> o Gelfand et al (2013)<sup>287</sup>.

### **5.3.2. Déficit de antitrombina, proteína S, proteína C, hiperhomocisteinemia, hiperlipoproteinemia (a) y presencia de anticuerpos antifosfolípido.**

En la **Tabla 54** se muestran los valores de referencia publicados para los distintos parámetros ajustados para la edad aproximada de los controles, entre 48 y 72 horas<sup>164</sup>. Observando los intervalos de confianza se aprecia como los resultados de nuestra población control son equiparables a los publicados, por lo que los valores de los controles de nuestra serie son generalizables a los de la población de neonatos sanos entorno a la edad de 3 días de vida.

En las **Tablas 55-60** se muestran los resultados de los escasos estudios publicados para cada uno de estos factores. En ellas se refleja la definición de alteración para cada factor trombofílico siendo aquella muy variable. Este aspecto es importante a la hora de comparar estudios. Como se ha explicado en la introducción de esta tesis, la mayoría de estos factores se ven influidos por la edad de determinación, y por el propio evento tromboembólico. Así mismo se ha explicado que el embarazo y el parto son momentos fisiológicos en los que los valores de muchos de estos factores se ven alterados transitoriamente. En nuestra serie, para evitar estos sesgos la edad de extracción de la población control es muy similar a la de los casos y los puntos de corte

para considerar a cada factor como patológico se han ajustado a la edad de vida. Dada la variabilidad tan importante en las definiciones, no es posible comparar nuestros resultados con otras series, pero sí podemos decir que la alteración de estos valores de estos FT en un momento próximo al infarto no se asocia con el ICAN atendiendo a nuestros resultados. En una siguiente etapa será interesante comprobar cuántos de estos niños que ahora tienen alteraciones, persisten en los valores patológicos para establecer de una forma más definitiva si existe la alteración objetivada en el periodo neonatal.

**Tabla 54 | Rango de normalidad en los controles para la AT, PC, PS, HCy y LPa a la edad de 3 días**

	AT (%)	PC (%)	PS (%)	HCy (umol/L)	LPa (mg/dl)
Referencia * 164	74 (60;89)	44 (28;54)	49 (33;67)		
Arnáez 2015	60 (54;67)	36 (31;43)	42 (33;52)	7,6 (6,0;11,1)	4 (2;8)

\* Valores expresados en media (intervalo de confianza 95%)

**Tabla 55 | Estudios casos-control de ICAN que incluyen análisis de AT**

	Casos				Controles				OR (IC95%)
	Definición	N	n	% Mediana (rango)	Definición	N	n	% Mediana (rango)	
Gunther 2000 59	< 30% a los 3 meses 310	91	0	0 86 (55;120)	< 30% a los 3 meses 310	182	0	0 89 (54;115)	-
Kenet 2000 275	< 2DE edad: 80-125 311 Edad extracción 7,2 ±6,5 años	7	0	0	< 2DE edad: 80-125 311 Edad extracción 7,2 ±6,5 años	118	0	0	-
Simchen 2009 90	Valores por debajo de la edad (x2). Edad media de 3,7±4,4 meses	47	0	0	Valores por debajo de la edad (x2). Edad pediátrica 312	145	0	0	-
Arnáez 2015	Al diagnóstico (3 mediana; 0-28 días)			75 (61;85)	A la edad de 6 (4-8) días de vida			60 (54;67)	-
	<50%	2	5		<50%	10	12		
	< 30%	0	0		<30%	0	0		
	< 20%	41	0	0	<20%	82	0	0	

DE: desviación estándar; x2: repetido en dos ocasiones

Tabla 56 | Estudios casos-control de ICAN que incluyen análisis de la PC

	Casos				Controles				OR (IC95%)
	Definición	N	n	% Mediana (rango)	Definición	N	n	% Mediana (rango)	
Gunther 2000 <sup>59</sup>	< 20% a los 3 meses <sup>310</sup>	91	6	7 51 (8;87)	< 20% a los 3 meses <sup>310</sup>	182	0	0 57 (32;85)	-
Kenet 2000 <sup>275</sup>	< 2DE edad: 70-130 <sup>311</sup> Edad extracción 7,2 ±6,5 años	7	0	0 -	< 2DE edad: 70-130 <sup>311</sup> Edad extracción 7,2 ±6,5 años	118	1	1 -	7 (0,7;65,1)
Simchen 2009 <sup>90</sup>	Valores por debajo de la edad (x2). Edad media de 3,7±4,4 meses	47	9	19 -	Valores por debajo de la edad (x2). Edad pediátrica <sup>312</sup>	145	-	2 -	12,2 (2,5;59,9)
Arnáez 2015	Al diagnóstico (3 mediana; 0-28 días) <50% < 30% < 20%		34 8 41	83 20 0	36 (31;46)	A la edad de 6 (4-8) días de vida <50% <30% <20%		36 (31;43)	-
						71 16 82	87 20 3	4	

DE: desviación estándar; x2: repetido en dos ocasiones

Tabla 57 | Estudios casos-control de ICAN que incluyen análisis de la PS

	Casos				Controles				OR (IC 95%)
	Definición	N	n	% Mediana (rango)	Definición	N	n	% Mediana (rango)	
Gunther 2000 <sup>59</sup>	< 30% a los 3 meses <sup>313</sup>	91	0	0 58 (32;99)	< 30% a los 3 meses <sup>313</sup>	182	0	0 55 (36;95)	-
Kenet 2000 <sup>275</sup>	< 2DE edad: 65-135 <sup>311</sup> Edad extracción 7,2 ±6,5 años	7	0	0 -	< 2DE edad: 65-135 <sup>311</sup> Edad extracción 7,2 ±6,5 años	118	0	0 -	-
Simchen 2009 <sup>90</sup>	Valores por debajo de la edad (x2). Edad media de 3,7±4,4 meses	47	6	13 -	Valores por debajo de la edad (x2). Edad pediátrica <sup>312</sup>	145	0	0 -	-
Arnáez 2015	Al diagnóstico (3 mediana; 0-28 días) <50% < 30% < 20%		16 2 39	41 5 3	52 (43;66)	A la edad de 6 (4-8) días de vida <50% <30% <20%		42 (33;52)	-
						58 14 80	73 18 1		

DE: desviación estándar; x2: repetido en dos ocasiones

Tabla 58 | Estudios casos-control de ICAN que incluyen análisis de la HCy

	Casos				Controles				OR (IC95%)
	Definición	N	n	%	Definición	N	n	%	
Hogveen 2002 <sup>280</sup>	Extracción: 10 (2-37) días	11	-	-	Extracción 4 (2-22) días	94	19	20	3,9 (1,5;10,2)
Arnáez 2015	Al diagnóstico (3 mediana; 0-28 días)				A la edad de 6 (4-8) días de vida				-
	>8	8	22		>8	38	46		
	>10	3	8		>10	26	31		
	>11	3	8		>11	21	25		
	>12	36	3	8	>12	83	16	19	

DE: desviación estándar; x2: repetido en dos ocasiones

Tabla 59 | Estudios casos-control de ICAN que incluyen análisis de la LPa

	Casos				Controles				OR (IC95%)
	Definición	N	n	%	Definición	N	n	%	
Gunther 2000 <sup>59</sup>	> 30 mg/dl a las 10 s de mediana (6-12 s)	91	20	22	> 30 mg/dl a las 12 s de mediana (6-16 s)	182	10	6	4,8 (2,2;10,8)
Arnáez 2015	> 30 mg/dl. Al diagnóstico (3 mediana; 0-28 días)	35	1	3	> 30 mg/dl a la edad de 6 (4-8) días de vida	81	0	0	

DE: desviación estándar; x2: repetido en dos ocasiones

Tabla 60 | Estudios casos-control de ICAN que incluyen análisis de los APL

	Casos				Controles				OR (IC95%)
	Definición	N	n	%	Definición	N	n	%	
Gunther 2000 <sup>59</sup>	IgG(GPL/ml) IgM(MPL/ml)	91	0	0	IgG (GPL/ml) IgM (MPL/ml)	182	0	0	-
Kenet 2000 <sup>275</sup>	> 11ug/ml IgM y > 23 ug/ml IgG	7	1	14	(x2) IgG > 18 o IgM > 10. Edad extracción 7,2 ±6,5 años	118	3	3	6,1 (1,5;24,3)
Simchen 2009 <sup>90</sup>	(x2) >20 IgG o IgM. Extracción: 3,7±4,4 meses	47	11	23	(x2) > 20 IgG o IgM. Análisis en edad pediátrica <sup>312</sup>	145	-	5	4,1 (1,4;12,2)
Arnáez 2015	Ig G > 20 IgM > 18	30	0	0	Ig G > 20 IgM > 18 Extracción: 6 (4-8) días d vida	69	0	0	

DE: desviación estándar; x2: repetido en dos ocasiones

## Discusión

### 5.3.3. Relevancia de los resultados de trombofilia de la madre y del padre en el ICAN.

La presencia de mutaciones para el FVL, PTG20210A y/o MTHFR en la madre es del 5%, 5% y 3%, respectivamente y para el padre del 0%, 0% y 5%, sin diferencias con respecto al grupo control. Ésto mismo ocurre para el resto de factores estudiados, que cuya alteración es incluso más frecuente en el grupo control, lo que sugiere que la trombofilia en los padres no parece contribuir a la génesis del ICAN. El único estudio caso-control que ha mirado la presencia de trombofilia en el binomio niño-madre, señala un riesgo aumentado de ICAN con el déficit de PS <sup>55</sup>, aumento de LPa <sup>55</sup>, presencia de APL<sup>55,90</sup>, mutación FVL <sup>55,90</sup> y mutación en homocigosis de MTHFR <sup>55</sup>.

### 5.3.4 Combinación de factores trombofílicos

En la literatura se señala que la combinación de factores genéticos trombofílicos podría aumentar el riesgo de infarto, sin embargo nosotros no hemos encontrado esta asociación. Tampoco la hemos encontrado al combinar factores de diferente naturaleza: trombofílicos y no-trombofílicos.

Llama la atención que la literatura señala un porcentaje de presencia de factores trombofílicos entorno al 50% de los neonatos con ICAN. Sin embargo, nosotros sólo alcanzamos el 20-35% según consideremos diferentes puntos de corte para los déficit de AT, PC y PS. Si sólo considerásemos la mutaciones FVL, PTG20210A y MTHFR, tan sólo el 10% están presentes en los neonatos con infarto. Una explicación a esta gran diferencia puede ser las diferencias geográficas aunque ya hemos dicho que nuestra proporción de caucásicos es muy similar, y otra, la más probable, los valores tomados como referencia para considerar a un factor como alterado. Es claro que si se utilizase el punto de corte igual que el del adulto, gran cantidad de neonatos quedarían falsamente dentro del grupo de factores alterados. Es por ello que llama la atención que algunos artículos no señalen los valores que toman de referencia para establecer que un factor está alterado <sup>90, 274, 279, 284, 287</sup>. El sistema hemostático del recién nacido está todavía en maduración y los valores fisiológicos para cada uno de los factores implicados en la coagulación y trombolisis difiere marcadamente de los observados en otros periodos de la vida, incluyendo la edad pediátrica.

Por otro lado, apenas un 2-7% de nuestros casos presentan más de un factor trombofílico, al contrario de lo que parece señalarse para el infarto pediátrico en la bibliografía <sup>314</sup>, motivo por el cuál se ha sugerido que son los factores no trombofílicos los que podrían estar jugando un papel predominante en la etiopatogenia del ICAN. Cuando hemos combinado la presencia de factores genéticos con otros factores como son los maternos, periparto o neonatales, ha sido en estos dos últimos dónde hemos encontrado mayor prevalencia de factores de riesgo en el grupo de casos. De hecho, el principal factor de riesgo de ICAN en nuestro estudio ha sido la combinación de factores alrededor del parto (principalmente) y neonatales como el bajo peso, el traumatismo obstétrico y la canalización de vasos umbilicales.

#### 5.4. Relevancia y aplicabilidad de los resultados

Los resultados de este estudio multicéntrico y prospectivo que intenta caracterizar factores de riesgo del ICAN indica un papel más relevante en su etiopatogénesis de los factores alrededor del parto y en el periodo neonatal inmediato, particularmente de un parto complicado que resulta en distrés fetal o hipoxia, que no de los factores maternos, familiares y los factores trombofílicos heredados. En particular, nuestro estudio niega el preponderante papel en la génesis del ICAN que se ha atribuido a los factores trombofílicos heredados en la última década y ello conlleva importantes consecuencias en el estudio de estos pacientes. Ello apoya indirectamente que debe existir un diálogo entre dichos factores periparto y neonatales y la activación fisiológica adaptativa y transitoria de factores protrombóticos que tiene lugar en la gestante, los fetos alrededor del parto y en los recién nacidos al nacimiento para originar el tromboembolismo que subyace al ICAN. Estos factores alrededor del parto y postnatales junto con la propensión al tromboembolismo exclusiva de la gestante y del feto puede explicar el porqué del bajo riesgo de recurrencia del infarto en los niños que presentan un ICAN. Debe tenerse en cuenta que el riesgo de recurrencia es mucho más alto en el infarto cerebral que acontece en la edad pediátrica donde el porcentaje de recurrencia está entre el 6% y el 13% <sup>315</sup>.

Nuestros resultados tienen implicaciones con traslación directa a la arena clínica.



La principal es que no estaría justificado realizar de forma sistemática un estudio trombofílico a todos los recién nacidos con ICAN y a sus padres. El volumen de sangre que implica para el recién nacido, la angustia de una prueba aunque sea poco invasiva y su coste económico no parece justificar su análisis dada la escasa relevancia de la trombofilia en el ICAN. Esta afirmación está en línea con las guías británicas y americanas no recomiendan realizar estudio trombofílico en la enfermedad arterial del adulto dado que el papel que parecen jugar estos factores es extremadamente bajo comparado con otros factores de riesgo tradicionales <sup>316</sup>.

Por otro lado, el papel más relevante de los factores alrededor del parto y neonatales, especialmente si se combina la presencia de un número elevado de ellos, establece la recomendación de ser especialmente cuidadoso a la hora de descartar la existencia de un ICAN en un neonato con clínica sugestiva de ICAN y antecedentes de parto dificultoso, especialmente si además se han canalizado los vasos umbilicales.

Finalmente, como resultado de esta investigación surgen preguntas que abren la posibilidad a interesantes investigaciones. Una de ellas tiene relación con otros factores genéticos que podrían contribuir a la génesis del infarto y que no han sido analizados en este trabajo. Hasta ahora, los factores estudiados provienen de la asociación de éstos con el infarto del adulto, pero es posible que otros polimorfismos genéticos tengan un papel más relevante. Por otro lado, sería interesante ampliar el estudio de los factores etiopatogénicos a factores de otra naturaleza no examinados en este estudio como es la vasculatura cerebral. Por ejemplo, convendría conocer si existen diferencias en el mapa vascular anatómico de ciertos neonatos que contribuyan a la génesis de un infarto, en un momento (el parto), en el que están sometidos a importantes cambios fisiológicos. Además, estas diferencias podrían no deberse sólo a nivel de anatomía vascular grosera, sino en la microvasculatura cerebral que de alguna forma explicasen porqué la mayoría de los infartos arteriales diagnosticados en nuestra serie se extienden a la zona más distal – M4 (datos no publicados), en lugar de afectar vasos principales (M1 o M2) (ver figura 7).

## **6.** Conclusiones

## 6. CONCLUSIONES

**La población de neonatos con infarto cerebral arterial pertenece a una población caracterizada por tener antecedentes personales de riesgo.** Los antecedentes familiares de enfermedad tromboembólica no constituyen factores de riesgo de infarto cerebral arterial neonatal.

**La presencia de factores trombofílicos** (factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina, mutación C667T del MTHFR, déficit de antitrombina, déficit de proteína C, déficit de proteína S, hiperlipoproteinemia, hiperhomocistinemia y/o presencia de anticuerpos antifosfolípido), en la madre, padre o en el niño **no constituye, en nuestro medio, un importante factor de riesgo de infarto cerebral arterial en el periodo neonatal.**

La población de neonatos con infarto cerebral arterial asocia con **mayor frecuencia factores alterados alrededor del parto y en el periodo neonatal inmediato, siendo el parto instrumental o por cesárea urgente y la necesidad de reanimación avanzada, los factores que se han encontrado asociados de forma independiente al infarto cerebral arterial neonatal.**

## **7.** Referencias

## 7. REFERENCIAS

1. Lynch JK and Nelson KB. Epidemiology of perinatal stroke. *Current opinion in pediatrics*. 2001; 13: 499-505.
2. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G and Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics*. 2002; 109: 116-23.
3. Wu YW, March WM, Croen LA, Grether JK, Escobar GJ and Newman TB. Perinatal stroke in children with motor impairment: a population-based study. *Pediatrics*. 2004; 114: 612-9.
4. Lee J, Croen LA, Backstrand KH, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2005; 293: 723-9.
5. Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, et al. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Annals of neurology*. 2001; 50: 163-8.
6. Golomb MR. The contribution of prothrombotic disorders to peri- and neonatal ischemic stroke. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2003; 29: 415-24.
7. Cowan FM, Mercuri E and Rutherford MA. Perinatal stroke in term infants with neonatal encephalopathy. *Neurology*. 2005; 64: 579; author reply
8. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK and Participants N-NPSW. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics*. 2007; 120: 609-16.
9. Govaert P, Ramenghi L, Taal R, de Vries L and Deveber G. Diagnosis of perinatal stroke I: definitions, differential diagnosis and registration. *Acta paediatrica*. 2009; 98: 1556-67.
10. Govaert P, Ramenghi L, Taal R, Dudink J and Lequin M. Diagnosis of perinatal stroke II: mechanisms and clinical phenotypes. *Acta paediatrica*. 2009; 98: 1720-6.
11. Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007; 38: 742-5.
12. Rutherford MA, Ramenghi LA and Cowan FM. Neonatal stroke. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2012; 97: F377-84.
13. Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010; 41: 1382-8.
14. Chabrier S, Husson B, Dinomais M, Landrieu P and Nguyen The Tich S. New insights (and new interrogations) in perinatal arterial ischemic stroke. *Thrombosis research*. 2011; 127: 13-22.
15. Brouwer AJ, Groenendaal F, Koopman C, Nieuvelstein RJ, Han SK and de Vries LS. Intracranial hemorrhage in full-term newborns: a hospital-based cohort study. *Neuroradiology*. 2010; 52: 567-76.
16. Armstrong-Wells J, Johnston SC, Wu YW, Sidney S and Fullerton HJ. Prevalence and predictors of perinatal hemorrhagic stroke: results from the kaiser pediatric stroke study. *Pediatrics*. 2009; 123: 823-8.
17. Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, et al. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. *Pediatrics*. 2011; 128: e1402-10.
18. Bassan H, Benson CB, Limperopoulos C, et al. Ultrasonographic features and severity scoring of periventricular hemorrhagic infarction in relation to risk factors and outcome. *Pediatrics*. 2006; 117: 2111-8.
19. Dudink J, Lequin M, Weisglas-Kuperus N, Conneman N, van Goudoever JB and Govaert P. Venous subtypes of preterm periventricular haemorrhagic infarction. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2008; 93: F201-6.
20. Kirton A, Shroff M, Pontigon AM and deVeber G. Risk factors and presentations of periventricular venous infarction vs arterial presumed perinatal ischemic stroke. *Archives of neurology*. 2010; 67: 842-8.
21. Goldstein LB. Accuracy of ICD-9-CM coding for the identification of patients with acute ischemic stroke: effect of modifier codes. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998; 29: 1602-4.

22. Broderick J, Brott T, Kothari R, et al. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998; 29: 415-21.
23. Agrawal N, Johnston SC, Wu YW, Sidney S and Fullerton HJ. Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009; 40: 3415-21.
24. Bejot Y, Daubail B and Giroud M. [Epidemiology and prognosis of stroke in young adults]. *La Revue du praticien*. 2013; 63: 926-9.
25. Wu YW, Lynch JK and Nelson KB. Perinatal arterial stroke: understanding mechanisms and outcomes. *Seminars in neurology*. 2005; 25: 424-34.
26. Teksam M, Moharir M, Deveber G and Shroff M. Frequency and topographic distribution of brain lesions in pediatric cerebral venous thrombosis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2008; 29: 1961-5.
27. deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *The New England journal of medicine*. 2001; 345: 417-23.
28. Laugesaar R, Kolk A, Tomberg T, et al. Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: a population-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007; 38: 2234-40.
29. Elbers J, Viero S, MacGregor D, DeVeber G and Moore AM. Placental pathology in neonatal stroke. *Pediatrics*. 2011; 127: e722-9.
30. Lequin MH, Peeters EA, Holscher HC, de Krijger R and Govaert P. Arterial infarction caused by carotid artery dissection in the neonate. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2004; 8: 155-60.
31. Alfonso I, Prieto G, Vasconcellos E, Aref K, Pacheco E and Yelin K. Internal carotid artery thrombus: an underdiagnosed source of brain emboli in neonates? *Journal of child neurology*. 2001; 16: 446-7.
32. Fitzgerald KC and Golomb MR. Neonatal arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis associated with meningitis. *Journal of child neurology*. 2007; 22: 818-22.
33. Berman PH and Banker BQ. Neonatal meningitis. A clinical and pathological study of 29 cases. *Pediatrics*. 1966; 38: 6-24.
34. Roessmann U and Miller RT. Thrombosis of the middle cerebral artery associated with birth trauma. *Neurology*. 1980; 30: 889-92.
35. Govaert P, Vanhaesebrouck P and de Praeter C. Traumatic neonatal intracranial bleeding and stroke. *Archives of disease in childhood*. 1992; 67: 840-5.
36. Remillard GM, Ethier R and Andermann F. Temporal lobe epilepsy and perinatal occlusion of the posterior cerebral artery. A syndrome analogous to infantile hemiplegia and a demonstrable etiology in some patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1974; 24: 1001-9.
37. Bhagwanani SG, Price HV, Laurence KM and Ginz B. Risks and prevention of cervical cord injury in the management of breech presentation with hyperextension of the fetal head. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1973; 115: 1159-61.
38. de Vries LS, Groenendaal F, Eken P, van Haastert IC, Rademaker KJ and Meiners LC. Infarcts in the vascular distribution of the middle cerebral artery in preterm and fullterm infants. *Neuropediatrics*. 1997; 28: 88-96.
39. Larroche JC and Amiel C. [Thrombosis of the sylvian artery during the neonatal period. Anatomical study and pathogenic discussion of so-called congenital hemiplegia]. *Archives francaises de pediatrie*. 1966; 23: 257-74.
40. Terplan KL. Patterns of brain damage in infants and children with congenital heart disease. Association with catheterization and surgical procedures. *American journal of diseases of children*. 1973; 125: 176-85.
41. McQuillen PS, Hamrick SE, Perez MJ, et al. Balloon atrial septostomy is associated with preoperative stroke in neonates with transposition of the great arteries. *Circulation*. 2006; 113: 280-5.
42. Scher LA, Samson RH, Ketosugbo A, Gupta SK, Ascer E and Veith FJ. Prevention and management of ischemic complications of vein harvest incisions in cardiac surgery--case reports. *Angiology*. 1986; 37: 119-23.

43. Ruff RL, Shaw CM, Beckwith JB and Iozzo RV. Cerebral infarction complicating umbilical vein catheterization. *Annals of neurology*. 1979; 6: 85.
44. Parker MJ, Joubert GI and Levin SD. Portal vein thrombosis causing neonatal cerebral infarction. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2002; 87: F125-7.
45. Pellicer A, Cabanas F, Garcia-Alix A, Perez-Higueras A and Quero J. Stroke in neonates with cardiac right-to-left shunt. *Brain & development*. 1992; 14: 381-5.
46. Larroche JC, Droulle P, Delezoide AL, Nancy F and Nessmann C. Brain damage in monozygous twins. *Biology of the neonate*. 1990; 57: 261-78.
47. Beattie LM, Butler SJ and Goudie DE. Pathways of neonatal stroke and subclavian steal syndrome. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2006; 91: F204-7.
48. Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta*. 2008; 29 Suppl A: S86-91.
49. Sivan Y, Nelson MD, Jr., Lee S and Wood BP. Radiological cases of the month. Cerebral air embolism. *American journal of diseases of children*. 1990; 144: 1351-2.
50. Prian GW, Wright GB, Rumack CM and O'Meara OP. Apparent cerebral embolization after temporal artery catheterization. *The Journal of pediatrics*. 1978; 93: 115-8.
51. Luisiri A, Graviss ER, Weber T, et al. Neurosonographic changes in newborns treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 1988; 7: 429-38.
52. Asindi AA, Stephenson JB and Young DG. Spastic hemiparesis and presumed prenatal embolisation. *Archives of disease in childhood*. 1988; 63: 68-9.
53. Affi AK, Godersky JC, Menezes A, Smoker WR, Bell WE and Jacoby CG. Cerebral hemiatrophy, hypoplasia of internal carotid artery, and intracranial aneurysm. A rare association occurring in an infant. *Archives of neurology*. 1987; 44: 232-5.
54. Thompson JA, Grunnet ML and Anderson RE. Carotid arterial elastic hyperplasia in a newborn. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1975; 6: 391-4.
55. Curry CJ, Bhullar S, Holmes J, Delozier CD, Roeder ER and Hutchison HT. Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother-child pairs. *Pediatric neurology*. 2007; 37: 99-107.
56. van der Sluis IM, Boot AM, Vernooij M, Meradji M and Kroon AA. Idiopathic infantile arterial calcification: clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *European journal of pediatrics*. 2006; 165: 590-3.
57. Maingay-de Groof F, Lequin MH, Roofthoof DW, et al. Extensive cerebral infarction in the newborn due to incontinentia pigmenti. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2008; 12: 284-9.
58. Amit M and Camfield PR. Neonatal polycythemia causing multiple cerebral infarcts. *Archives of neurology*. 1980; 37: 109-10.
59. Gunther G, Junker R, Strater R, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates : role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000; 31: 2437-41.
60. Lynch JK, Han CJ, Nee LE and Nelson KB. Prothrombotic factors in children with stroke or porencephaly. *Pediatrics*. 2005; 116: 447-53.
61. Barmada MA, Moosy J and Shuman RM. Cerebral infarcts with arterial occlusion in neonates. *Annals of neurology*. 1979; 6: 495-502.
62. Sran SK and Baumann RJ. Outcome of neonatal strokes. *American journal of diseases of children*. 1988; 142: 1086-8.
63. Smith CD and Baumann RJ. Clinical features and magnetic resonance imaging in congenital and childhood stroke. *Journal of child neurology*. 1991; 6: 263-72.
64. Reynolds EW, Riel-Romero RM and Bada HS. Neonatal abstinence syndrome and cerebral infarction following maternal codeine use during pregnancy. *Clinical pediatrics*. 2007; 46: 639-45.
65. Miller V. Neonatal cerebral infarction. *Seminars in pediatric neurology*. 2000; 7: 278-88.
66. Darmency-Stamboul V, Chantegret C, Ferdynus C, et al. Antenatal factors associated with perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012; 43: 2307-12.
67. Tatu L, Moulin T, Vuillier F and Bogousslavsky J. Arterial territories of the human brain. *Frontiers of neurology and neuroscience*. 2012; 30: 99-110.

## Referencias

68. deVeber G. Arterial ischemic strokes in infants and children: an overview of current approaches. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2003; 29: 567-73.
69. Sreenan C, Bhargava R and Robertson CM. Cerebral infarction in the term newborn: clinical presentation and long-term outcome. *The Journal of pediatrics*. 2000; 137: 351-5.
70. deVeber GA, MacGregor D, Curtis R and Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Journal of child neurology*. 2000; 15: 316-24.
71. Mercuri E, Cowan F, Gupte G, et al. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics*. 2001; 107: 1400-4.
72. Mercuri E, Barnett A, Rutherford M, et al. Neonatal cerebral infarction and neuromotor outcome at school age. *Pediatrics*. 2004; 113: 95-100.
73. Lee J, Croen LA, Lindan C, et al. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study. *Annals of neurology*. 2005; 58: 303-8.
74. De Vries LS, Van der Grond J, Van Haastert IC and Groenendaal F. Prediction of outcome in new-born infants with arterial ischaemic stroke using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics*. 2005; 36: 12-20.
75. Estan J and Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1997; 76: F88-93.
76. Schulzke S, Weber P, Luetschg J and Fahnenstich H. Incidence and diagnosis of unilateral arterial cerebral infarction in newborn infants. *Journal of perinatal medicine*. 2005; 33: 170-5.
77. Chabrier S, Saliba E, Nguyen The Tich S, et al. Obstetrical and neonatal characteristics vary with birthweight in a cohort of 100 term newborns with symptomatic arterial ischemic stroke. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2010; 14: 206-13.
78. Koelfen W, Freund M and Varnholt V. Neonatal stroke involving the middle cerebral artery in term infants: clinical presentation, EEG and imaging studies, and outcome. *Developmental medicine and child neurology*. 1995; 37: 204-12.
79. Kurnik K, Kosch A, Strater R, et al. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003; 34: 2887-92.
80. Golomb MR, Saha C, Garg BP, Azzouz F and Williams LS. Association of cerebral palsy with other disabilities in children with perinatal arterial ischemic stroke. *Pediatric neurology*. 2007; 37: 245-9.
81. Trauner DA, Chase C, Walker P and Wulfeck B. Neurologic profiles of infants and children after perinatal stroke. *Pediatric neurology*. 1993; 9: 383-6.
82. Clancy R, Malin S, Laraque D, Baumgart S and Younkin D. Focal motor seizures heralding stroke in full-term neonates. *American journal of diseases of children*. 1985; 139: 601-6.
83. Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, et al. Early prognostic indicators of outcome in infants with neonatal cerebral infarction: a clinical, electroencephalogram, and magnetic resonance imaging study. *Pediatrics*. 1999; 103: 39-46.
84. Coker SB, Beltran RS, Myers TF and Hmura L. Neonatal stroke: description of patients and investigation into pathogenesis. *Pediatric neurology*. 1988; 4: 219-23.
85. McLinden A, Baird AD, Westmacott R, Anderson PE and deVeber G. Early cognitive outcome after neonatal stroke. *Journal of child neurology*. 2007; 22: 1111-6.
86. Kirton A and DeVeber G. Life after perinatal stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013; 44: 3265-71.
87. Lynch GF, Leurgans S, Raman R, Barboi A and Gorelick PB. A comparison of stroke risk factors in patients enrolled in stroke prevention trials. *Journal of the National Medical Association*. 2001; 93: 79-86.
88. Lanthier S, Kirkham FJ, Mitchell LG, et al. Increased anticardiolipin antibody IgG titers do not predict recurrent stroke or TIA in children. *Neurology*. 2004; 62: 194-200.
89. Strater R, Becker S, von Eckardstein A, et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood--a 5-year follow-up study. *Lancet*. 2002; 360: 1540-5.



90. Simchen MJ, Goldstein G, Lubetsky A, Strauss T, Schiff E and Kenet G. Factor v Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009; 40: 65-70.
91. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics*. 2006; 117: 1270-80.
92. Uvebrant P. Hemiplegic cerebral palsy. Aetiology and outcome. *Acta paediatrica Scandinavica Supplement*. 1988; 345: 1-100.
93. Nelson KB and Lynch JK. Stroke in newborn infants. *The Lancet Neurology*. 2004; 3: 150-8.
94. Mercuri E and Cowan F. Cerebral infarction in the newborn infant: review of the literature and personal experience. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 1999; 3: 255-63.
95. Chan AK and deVeber G. Prothrombotic disorders and ischemic stroke in children. *Seminars in pediatric neurology*. 2000; 7: 301-8.
96. Humphreys P, Whiting S and Pham B. Hemiparetic cerebral palsy: clinical pattern and imaging in prediction of outcome. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2000; 27: 210-9.
97. Hamilton W, Huang H, Seiber E and Lo W. Cost and Outcome in Pediatric Ischemic Stroke. *Journal of child neurology*. 2015.
98. Gardner MA, Hills NK, Sidney S, Johnston SC and Fullerton HJ. The 5-year direct medical cost of neonatal and childhood stroke in a population-based cohort. *Neurology*. 2010; 74: 372-8.
99. Kruse M, Michelsen SI, Flachs EM, Bronnum-Hansen H, Madsen M and Uldall P. Lifetime costs of cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*. 2009; 51: 622-8.
100. Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M, 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*. 2010; 121: 1838-47.
101. Trenor CC, 3rd and Michelson AD. Thrombophilia and pediatric stroke. *Circulation*. 2010; 121: 1795-7.
102. Seligsohn U and Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2001; 344: 1222-31.
103. James AH, Bushnell CD, Jamison MG and Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstetrics and gynecology*. 2005; 106: 509-16.
104. Benders MJ, Groenendaal F, Uiterwaal CS and de Vries LS. Perinatal arterial stroke in the preterm infant. *Seminars in perinatology*. 2008; 32: 344-9.
105. Kraus FT. Placenta: thrombosis of fetal stem vessels with fetal thrombotic vasculopathy and chronic villitis. *Pediatric pathology & laboratory medicine : journal of the Society for Pediatric Pathology, affiliated with the International Paediatric Pathology Association*. 1996; 16: 143-8.
106. Cheong JL and Cowan FM. Neonatal arterial ischaemic stroke: obstetric issues. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2009; 14: 267-71.
107. Harteman JC, Groenendaal F, Kwee A, Welsing PM, Benders MJ and de Vries LS. Risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke in full-term infants: a case-control study. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2012; 97: F411-6.
108. Chasnoff IJ, Bussey ME, Savich R and Stack CM. Perinatal cerebral infarction and maternal cocaine use. *The Journal of pediatrics*. 1986; 108: 456-9.
109. Dominguez R, Aguirre Vila-Coro A, Slopis JM and Bohan TP. Brain and ocular abnormalities in infants with in utero exposure to cocaine and other street drugs. *American journal of diseases of children*. 1991; 145: 688-95.
110. Heier LA, Carpanzano CR, Mast J, Brill PW, Winchester P and Deck MD. Maternal cocaine abuse: the spectrum of radiologic abnormalities in the neonatal CNS. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1991; 12: 951-6.
111. Boyce LH, Khandji AG, DeKlerk AM and Nordli DR. Fetomaternal hemorrhage as an etiology of neonatal stroke. *Pediatric neurology*. 1994; 11: 255-7.
112. James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Critical care medicine*. 2010; 38: S57-63.

113. Delorme MA, Burrows RF, Ofosu FA and Andrew M. Thrombin regulation in mother and fetus during pregnancy. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1992; 18: 81-90.
114. Peek MJ, Nelson-Piercy C, Manning RA, de Swiet M and Letsky EA. Activated protein C resistance in normal pregnancy. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1997; 104: 1084-6.
115. Malm J, Laurell M and Dahlback B. Changes in the plasma levels of vitamin K-dependent proteins C and S and of C4b-binding protein during pregnancy and oral contraception. *British journal of haematology*. 1988; 68: 437-43.
116. Feske SK. Stroke in pregnancy. *Seminars in neurology*. 2007; 27: 442-52.
117. Pathan M and Kittner SJ. Pregnancy and stroke. *Current neurology and neuroscience reports*. 2003; 3: 27-31.
118. Jaigobin C and Silver FL. Stroke and pregnancy. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000; 31: 2948-51.
119. Goldhaber SZ, Tapson VF and Committee DFS. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *The American journal of cardiology*. 2004; 93: 259-62.
120. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR and Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Annals of internal medicine*. 2005; 143: 697-706.
121. Lanir N, Aharon A and Brenner B. Procoagulant and anticoagulant mechanisms in human placenta. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2003; 29: 175-84.
122. Weiner Z, Younis JS, Blumenfeld Z and Shalev E. Assessment of uterine placental circulation in thrombophilic women. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2003; 29: 213-8.
123. Arias F, Romero R, Joist H and Kraus FT. Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *The Journal of maternal-fetal medicine*. 1998; 7: 277-86.
124. Salafia CM, Ernst LM, Pezzullo JC, Wolf EJ, Rosenkrantz TS and Vintzileos AM. The very low birthweight infant: maternal complications leading to preterm birth, placental lesions, and intrauterine growth. *American journal of perinatology*. 1995; 12: 106-10.
125. Facchinetti F, Marozio L, Grandone E, Pizzi C, Volpe A and Benedetto C. Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. *Haematologica*. 2003; 88: 785-8.
126. Benders MJ, Groenendaal F, Uiterwaal CS, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the preterm infant. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007; 38: 1759-65.
127. Luo L, Chen D, Qu Y, Wu J, Li X and Mu D. Association between hypoxia and perinatal arterial ischemic stroke: a meta-analysis. *PloS one*. 2014; 9: e90106.
128. Roberts JM and Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001; 357: 53-6.
129. Shah DM. Perinatal implications of maternal hypertension. *Seminars in pediatric neurology*. 2001; 8: 108-19.
130. Redline RW. Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005; 192: 452-7.
131. Bauer CR, Langer JC, Shankaran S, et al. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2005; 159: 824-34.
132. Golomb MR. Outcomes of perinatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2009; 14: 318-22.
133. Bartkova A, Sanak D, Dostal J, et al. Acute ischaemic stroke in pregnancy: a severe complication of ovarian hyperstimulation syndrome. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2008; 29: 463-6.
134. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2003; 361: 736-42.
135. Ramaswamy V, Miller SP, Barkovich AJ, Partridge JC and Ferriero DM. Perinatal stroke in term infants with neonatal encephalopathy. *Neurology*. 2004; 62: 2088-91.
136. Mercuri E, Cowan F, Rutherford M, Acolet D, Pennock J and Dubowitz L. Ischaemic and haemorrhagic brain lesions in newborns with seizures and normal Apgar scores. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1995; 73: F67-74.

## Referencias

137. Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Carvalho KS and Golomb MR. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Archives of neurology*. 2006; 63: 405-9.
138. Wu YW and Colford JM, Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000; 284: 1417-24.
139. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD and Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003; 290: 2677-84.
140. Hagberg H and Jacobsson B. [Chorioamnionitis--risk factor of cerebral palsy in fullterm infants]. *Lakartidningen*. 2004; 101: 2542.
141. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, et al. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2005; 90: F134-40.
142. Livinec F, Ancel PY, Marret S, et al. Prenatal risk factors for cerebral palsy in very preterm singletons and twins. *Obstetrics and gynecology*. 2005; 105: 1341-7.
143. Golomb MR, Williams LS and Garg BP. Perinatal stroke in twins without co-twin demise. *Pediatric neurology*. 2006; 35: 75-7.
144. de Vries LS, Koopman C, Groenendaal F, et al. COL4A1 mutation in two preterm siblings with antenatal onset of parenchymal hemorrhage. *Annals of neurology*. 2009; 65: 12-8.
145. Ment LR, Duncan CC and Ehrenkranz RA. Perinatal cerebral infarction. *Annals of neurology*. 1984; 16: 559-68.
146. Knowlson GT and Marsden HB. Aortic thrombosis in the newborn period. *Archives of disease in childhood*. 1978; 53: 164-6.
147. Ment LR, Ehrenkranz RA and Duncan CC. Bacterial meningitis as an etiology of perinatal cerebral infarction. *Pediatric neurology*. 1986; 2: 276-9.
148. Bar-Oz B, Preminger A, Peleg O, Block C and Arad I. Enterobacter sakazakii infection in the newborn. *Acta paediatrica*. 2001; 90: 356-8.
149. Headings DL and Glasgow LA. Occlusion of the internal carotid artery complicating Haemophilus influenzae meningitis. *American journal of diseases of children*. 1977; 131: 854-6.
150. Gallagher PG and Ball WS. Cerebral infarctions due to CNS infection with Enterobacter sakazakii. *Pediatric radiology*. 1991; 21: 135-6.
151. Foreman SD, Smith EE, Ryan NJ and Hogan GR. Neonatal Citrobacter meningitis: pathogenesis of cerebral abscess formation. *Annals of neurology*. 1984; 16: 655-9.
152. Govaert P, Matthys E, Zecic A, Roelens F, Oostra A and Vanzieleghem B. Perinatal cortical infarction within middle cerebral artery trunks. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2000; 82: F59-63.
153. Mannino FL and Trauner DA. Stroke in neonates. *The Journal of pediatrics*. 1983; 102: 605-10.
154. Miller SP and McQuillen PS. Neurology of congenital heart disease: insight from brain imaging. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2007; 92: F435-7.
155. Kumar K. Neurological complications of congenital heart disease. *Indian journal of pediatrics*. 2000; 67: S15-9.
156. Chen J, Zimmerman RA, Jarvik GP, et al. Perioperative stroke in infants undergoing open heart operations for congenital heart disease. *The Annals of thoracic surgery*. 2009; 88: 823-9.
157. Mineyko A and Kirton A. The black box of perinatal ischemic stroke pathogenesis. *Journal of child neurology*. 2011; 26: 1154-62.
158. Nowak-Gottl U, Dubbers A, Kececioglu D, et al. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. *The Journal of pediatrics*. 1997; 131: 608-12.
159. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K and Machlus KR. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesthesia and analgesia*. 2012; 114: 275-85.
160. Revel-Vilk S. The conundrum of neonatal coagulopathy. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2012; 2012: 450-4.

161. Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, Bardos P, Leroy J and Gruel Y. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood*. 1996; 88: 900-6.
162. Andrew M. The relevance of developmental hemostasis to hemorrhagic disorders of newborns. *Seminars in perinatology*. 1997; 21: 70-85.
163. Attard C, van der Straaten T, Karlaftis V, Monagle P and Ignjatovic V. Developmental hemostasis: age-specific differences in the levels of hemostatic proteins. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2013; 11: 1850-4.
164. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thrombosis and haemostasis*. 2006; 95: 362-72.
165. Appel IM, Grimminck B, Geerts J, Stigter R, Cnossen MH and Beishuizen A. Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012; 10: 2254-63.
166. Jordan FL and Nandorff A. The familial tendency in thrombo-embolic disease. *Acta medica Scandinavica*. 1956; 156: 267-75.
167. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. The British Committee for Standards in Haematology. *Journal of clinical pathology*. 1990; 43: 703-9.
168. Macfarlane RG. Blood coagulation and thrombosis: introduction. *British medical bulletin*. 1955; 11: 1-4.
169. Cohoon KP and Heit JA. Inherited and secondary thrombophilia. *Circulation*. 2014; 129: 254-7.
170. Bank I, Middeldorp S and Buller HR. Hereditary and acquired thrombophilia. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2000; 21: 483-91.
171. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest*. 2003; 124: 26S-32S.
172. Taylor FB, Jr., Peer GT, Lockhart MS, Ferrell G and Esmon CT. Endothelial cell protein C receptor plays an important role in protein C activation in vivo. *Blood*. 2001; 97: 1685-8.
173. Rand ML, Packham MA, Taylor DM, et al. The fibrinogen gamma chain dodecapeptide inhibits agonist-induced aggregation of rabbit platelets and fibrinogen binding to rabbit glycoprotein IIb-IIIa. *Thrombosis and haemostasis*. 1999; 82: 1680-6.
174. Carreras LO and Forastiero RR. Pathogenic role of antiprotein-phospholipid antibodies. *Haemostasis*. 1996; 26 Suppl 4: 340-57.
175. Welch GN and Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *The New England journal of medicine*. 1998; 338: 1042-50.
176. Carlsson LE, Santoso S, Spitzer C, Kessler C and Greinacher A. The alpha2 gene coding sequence T807/A873 of the platelet collagen receptor integrin alpha2beta1 might be a genetic risk factor for the development of stroke in younger patients. *Blood*. 1999; 93: 3583-6.
177. Boekholdt SM and Kramer MH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2007; 33: 588-96.
178. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994; 369: 64-7.
179. Dahlback B, Carlsson M and Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993; 90: 1004-8.
180. Grabowski EF, Buonanno FS and Krishnamoorthy K. Prothrombotic risk factors in the evaluation and management of perinatal stroke. *Seminars in perinatology*. 2007; 31: 243-9.
181. Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C and Baglin T. Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306->Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood*. 1998; 91: 1140-4.
182. Chan WP, Lee CK, Kwong YL, Lam CK and Liang R. A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong Chinese. *Blood*. 1998; 91: 1135-9.
183. Rosendaal FR. Venous thrombosis: prevalence and interaction of risk factors. *Haemostasis*. 1999; 29 Suppl S1: 1-9.

184. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP and Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet*. 1993; 342: 1503-6.
185. Rees DC, Cox M and Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*. 1995; 346: 1133-4.
186. Perry DJ and Pasi KJ. Resistance to activated protein C and factor V Leiden. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1997; 90: 379-85.
187. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH and Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1997; 277: 1305-7.
188. Bauduer F and Lacombe D. Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylenetetrahydrofolate reductase 677T, and population genetics. *Molecular genetics and metabolism*. 2005; 86: 91-9.
189. Rees DC. The population genetics of factor V Leiden (Arg506Gln). *British journal of haematology*. 1996; 95: 579-86.
190. Antoniadis T, Hatzis T, Kroupis C, Economou-Petersen E and Petersen MB. Prevalence of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T mutations in a Greek population of blood donors. *American journal of hematology*. 1999; 61: 265-7.
191. Ioannou HV, Mitsis M, Eleftheriou A, et al. The prevalence of factor V Leiden as a risk factor for venous thromboembolism in the population of North-Western Greece. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2000; 19: 314-8.
192. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH and Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996; 88: 3698-703.
193. Gehring NH, Frede U, Neu-Yilik G, et al. Increased efficiency of mRNA 3' end formation: a new genetic mechanism contributing to hereditary thrombophilia. *Nature genetics*. 2001; 28: 389-92.
194. Soria JM, Almasy L, Souto JC, et al. Linkage analysis demonstrates that the prothrombin G20210A mutation jointly influences plasma prothrombin levels and risk of thrombosis. *Blood*. 2000; 95: 2780-5.
195. Kyrle PA, Mannhalter C, Beguin S, et al. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998; 18: 1287-91.
196. Butenas S, van't Veer C and Mann KG. "Normal" thrombin generation. *Blood*. 1999; 94: 2169-78.
197. Wolberg AS, Monroe DM, Roberts HR and Hoffman M. Elevated prothrombin results in clots with an altered fiber structure: a possible mechanism of the increased thrombotic risk. *Blood*. 2003; 101: 3008-13.
198. Allen GA, Wolberg AS, Oliver JA, Hoffman M, Roberts HR and Monroe DM. Impact of procoagulant concentration on rate, peak and total thrombin generation in a model system. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2004; 2: 402-13.
199. Machlus KR, Colby EA, Wu JR, Koch GG, Key NS and Wolberg AS. Effects of tissue factor, thrombomodulin and elevated clotting factor levels on thrombin generation in the calibrated automated thrombogram. *Thrombosis and haemostasis*. 2009; 102: 936-44.
200. Rosendaal FR, Vos HL, Poort SL and Bertina RM. Prothrombin 20210A variant and age at thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1998; 79: 444.
201. Perry SL and Ortel TL. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Clinics in chest medicine*. 2003; 24: 153-70.
202. Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G-->A20210 gene variant. *Annals of internal medicine*. 1998; 129: 89-93.
203. Souto JC, Coll I, Llobet D, et al. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thrombosis and haemostasis*. 1998; 80: 366-9.
204. Lane DA, Bayston T, Olds RJ, et al. Antithrombin mutation database: 2nd (1997) update. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization



- Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and haemostasis*. 1997; 77: 197-211.
205. Finazzi G, Caccia R and Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: review of 404 cases. *Thrombosis and haemostasis*. 1987; 58: 1094.
206. Reitsma PH. Protein C deficiency: from gene defects to disease. *Thrombosis and haemostasis*. 1997; 78: 344-50.
207. Millar DS, Johansen B, Berntorp E, et al. Molecular genetic analysis of severe protein C deficiency. *Human genetics*. 2000; 106: 646-53.
208. Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, et al. Protein C deficiency: a database of mutations, 1995 update. On behalf of the Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thrombosis and haemostasis*. 1995; 73: 876-89.
209. Lippi G, Franchini M, Montagnana M and Guidi GC. Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2007; 33: 816-20.
210. Franco RF and Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Human genetics*. 2001; 109: 369-84.
211. Gruppo R, Degrauw A, Fogelson H, Glauser T, Balasa V and Gartside P. Protein C deficiency related to valproic acid therapy: a possible association with childhood stroke. *The Journal of pediatrics*. 2000; 137: 714-8.
212. Nguyen P, Reynaud J, Pouzol P, Munzer M, Richard O and Francois P. Varicella and thrombotic complications associated with transient protein C and protein S deficiencies in children. *European journal of pediatrics*. 1994; 153: 646-9.
213. Ettingshausen CE, Veldmann A, Beeg T, Schneider W, Jager G and Kreuz W. Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1999; 25: 537-41.
214. Faioni EM, Franchi F, Asti D and Mannucci PM. Resistance to activated protein C mimicking dysfunctional protein C: diagnostic approach. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 1996; 7: 349-52.
215. de Moerloose P, Reber G and Bouvier CA. Spuriously low levels of protein C with a Protac activation clotting assay. *Thrombosis and haemostasis*. 1988; 59: 543.
216. Castoldi E and Hackeng TM. Regulation of coagulation by protein S. *Current opinion in hematology*. 2008; 15: 529-36.
217. Zoller B, Garcia de Frutos P and Dahlback B. Evaluation of the relationship between protein S and C4b-binding protein isoforms in hereditary protein S deficiency demonstrating type I and type III deficiencies to be phenotypic variants of the same genetic disease. *Blood*. 1995; 85: 3524-31.
218. Simmonds RE, Zoller B, Ireland H, et al. Genetic and phenotypic analysis of a large (122-member) protein S-deficient kindred provides an explanation for the familial coexistence of type I and type III plasma phenotypes. *Blood*. 1997; 89: 4364-70.
219. Espinosa-Parrilla Y, Morell M, Souto JC, et al. Protein S gene analysis reveals the presence of a cosegregating mutation in most pedigrees with type I but not type III PS deficiency. *Human mutation*. 1999; 14: 30-9.
220. Espinosa-Parrilla Y, Navarro G, Morell M, Abella E, Estivill X and Sala N. Homozygosity for the protein S Heerlen allele is associated with type I PS deficiency in a thrombophilic pedigree with multiple risk factors. *Thrombosis and haemostasis*. 2000; 83: 102-6.
221. Maurissen LF, Thomassen MC, Nicolaes GA, et al. Re-evaluation of the role of the protein S-C4b binding protein complex in activated protein C-catalyzed factor Va-inactivation. *Blood*. 2008; 111: 3034-41.
222. Hackeng TM, Sere KM, Tans G and Rosing J. Protein S stimulates inhibition of the tissue factor pathway by tissue factor pathway inhibitor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006; 103: 3106-11.
223. Brouwer JL, Veeger NJ, van der Schaaf W, Kluin-Nelemans HC and van der Meer J. Difference in absolute risk of venous and arterial thrombosis between familial protein S deficiency type I and type III. Results from a family cohort study to assess the clinical impact of a laboratory test-based classification. *British journal of haematology*. 2005; 128: 703-10.

## Referencias

224. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2005; 1-12.
225. Bafunno V and Margaglione M. Genetic basis of thrombosis. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2010; 48 Suppl 1: S41-51.
226. Den Heijer M, Lewington S and Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005; 3: 292-9.
227. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature genetics*. 1995; 10: 111-3.
228. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW and Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *The New England journal of medicine*. 1999; 340: 1449-54.
229. Cardo E, Monros E, Colome C, et al. Children with stroke: polymorphism of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemia, and vitamin status. *Journal of child neurology*. 2000; 15: 295-8.
230. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, et al. Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children: Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999; 281: 1189-96.
231. Nygard O, Refsum H, Ueland PM and Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *The American journal of clinical nutrition*. 1998; 67: 263-70.
232. Morita H, Kurihara H, Tsubaki S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998; 18: 1465-9.
233. Refsum H, Ueland PM, Nygard O and Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annual review of medicine*. 1998; 49: 31-62.
234. Fletcher O and Kessler AM. MTHFR association with arteriosclerotic vascular disease? *Human genetics*. 1998; 103: 11-21.
235. Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Thrombosis and haemostasis*. 1997; 78: 523-6.
236. Tsai AW, Cushman M, Tsai MY, et al. Serum homocysteine, thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR), and venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *American journal of hematology*. 2003; 72: 192-200.
237. Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, Boers GH, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *American journal of human genetics*. 1996; 58: 35-41.
238. Gallagher PM, Meleady R, Shields DC, et al. Homocysteine and risk of premature coronary heart disease. Evidence for a common gene mutation. *Circulation*. 1996; 94: 2154-8.
239. Soriente L, Coppola A, Madonna P, et al. Homozygous C677T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and hyperhomocysteinemia in Italian patients with a history of early-onset ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998; 29: 869-71.
240. de Franchis R, Mancini FP, D'Angelo A, et al. Elevated total plasma homocysteine and 677C-->T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene in thrombotic vascular disease. *American journal of human genetics*. 1996; 59: 262-4.
241. Izumi M, Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Shimoike H and Kinoshita M. Molecular variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase is a risk factor of ischemic heart disease in the Japanese population. *Atherosclerosis*. 1996; 121: 293-4.
242. Markus HS, Ali N, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J and Powell J. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997; 28: 1739-43.
243. Kostulas K, Crisby M, Huang WX, et al. A methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in ischaemic stroke and in carotid artery stenosis. *European journal of clinical investigation*. 1998; 28: 285-9.

## Referencias

244. Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL and Rosendaal FR. No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Archives of internal medicine*. 2007; 167: 497-501.
245. Arruda VR, von Zuben PM, Chiaparini LC, Annichino-Bizzacchi JM and Costa FF. The mutation Ala677->Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1997; 77: 818-21.
246. Pepe G, Camacho Vanegas O, Giusti B, et al. Heterogeneity in world distribution of the thermolabile C677T mutation in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *American journal of human genetics*. 1998; 63: 917-20.
247. Rosenberg N, Murata M, Ikeda Y, et al. The frequent 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with a common haplotype in whites, Japanese, and Africans. *American journal of human genetics*. 2002; 70: 758-62.
248. Munoz-Moran E, Dieguez-Lucena JL, Fernandez-Arcas N, Peran-Mesa S and Reyes-Engel A. Genetic selection and folate intake during pregnancy. *Lancet*. 1998; 352: 1120-1.
249. Esfahani ST, Cogger EA and Caudill MA. Heterogeneity in the prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in women of different ethnic groups. *Journal of the American Dietetic Association*. 2003; 103: 200-7.
250. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S and Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Molecular genetics and metabolism*. 1998; 64: 169-72.
251. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood*. 2001; 98: 2980-7.
252. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2006; 4: 295-306.
253. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, et al. Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: a 5-year prospective study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005; 36: 1490-4.
254. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, et al. beta(2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the honolulu heart program. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001; 32: 1701-6.
255. Zuckerman E, Toubi E, Shiran A, et al. Anticardiolipin antibodies and acute myocardial infarction in non-systemic lupus erythematosis patients: a controlled prospective study. *The American journal of medicine*. 1996; 101: 381-6.
256. Zavaleta NE, Montes RM, Soto ME, Vanzzini NA and Amigo MC. Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic followup study. *The Journal of rheumatology*. 2004; 31: 2402-7.
257. Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, Massai G, Amaducci L and Inzitari D. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1992; 23: 189-93.
258. Toschi V, Motta A, Castelli C, Paracchini ML, Zerbi D and Gibelli A. High prevalence of antiphosphatidylinositol antibodies in young patients with cerebral ischemia of undetermined cause. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998; 29: 1759-64.
259. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002; 33: 2396-400.
260. Hague WM and Dekker GA. Risk factors for thrombosis in pregnancy. *Best practice & research Clinical haematology*. 2003; 16: 197-210.
261. Brenner B. Inherited thrombophilia and fetal loss. *Current opinion in hematology*. 2000; 7: 290-5.
262. Souza SS, Ferriani RA, Pontes AG, Zago MA and Franco RF. Factor V leiden and factor II G20210A mutations in patients with recurrent abortion. *Human reproduction*. 1999; 14: 2448-50.
263. Kupfermink MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A and Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstetrics and gynecology*. 2000; 96: 45-9.



264. Brenner B, Mandel H, Lanir N, et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *British journal of haematology*. 1997; 97: 551-4.
265. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K and Ward K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996; 175: 902-5.
266. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thrombosis and haemostasis*. 1997; 77: 822-4.
267. Pohl M, Zimmerhackl LB, Heinen F, Sutor AH, Schneppenheim R and Brandis M. Bilateral renal vein thrombosis and venous sinus thrombosis in a neonate with factor V mutation (FV Leiden). *The Journal of pediatrics*. 1998; 132: 159-61.
268. Varelas PN, Sleight BJ, Rinder HM, Sze G and Ment LR. Stroke in a neonate heterozygous for factor V Leiden. *Pediatric neurology*. 1998; 18: 262-4.
269. Harum KH, Hoon AH, Jr., Kato GJ, Casella JF, Breiter SN and Johnston MV. Homozygous factor-V mutation as a genetic cause of perinatal thrombosis and cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*. 1999; 41: 777-80.
270. Steiner M, Hodes MZ, Shreve M, Sundberg S and Edson JR. Postoperative stroke in a child with cerebral palsy heterozygous for factor V Leiden. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2000; 22: 262-4.
271. De Carolis S, Caruso A, Ferrazzani S, Carducci B, De Santis L and Mancuso S. Poor pregnancy outcome and anticardiolipin antibodies. *Fetal diagnosis and therapy*. 1994; 9: 296-9.
272. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR and Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Archives of internal medicine*. 2009; 169: 610-5.
273. Hagstrom JN, Walter J, Bluebond-Langner R, Amatniek JC, Manno CS and High KA. Prevalence of the factor V Leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. *The Journal of pediatrics*. 1998; 133: 777-81.
274. McColl MD, Chalmers EA, Thomas A, et al. Factor V Leiden, prothrombin 20210G-->A and the MTHFR C677T mutations in childhood stroke. *Thrombosis and haemostasis*. 1999; 81: 690-4.
275. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000; 31: 1283-8.
276. Salih MA, Abdel-Gader AG, Al-Jarallah AA, et al. Perinatal stroke in Saudi children. Clinical features and risk factors. *Saudi medical journal*. 2006; 27 Suppl 1: S35-40.
277. Suppiej A, Franzoi M, Gentilomo C, et al. High prevalence of inherited thrombophilia in 'presumed peri-neonatal' ischemic stroke. *European journal of haematology*. 2008; 80: 71-5.
278. Zenz W, Bodo Z, Plotho J, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210 A variant in children with ischemic stroke. *Thrombosis and haemostasis*. 1998; 80: 763-6.
279. Carrilho I, Costa E, Barreirinho MS, Santos M, Barbot C and Barbot J. Prothrombotic study in full term neonates with arterial stroke. *Haematologica*. 2001; 86: E16.
280. Hogeveen M, Blom HJ, Van Amerongen M, Boogmans B, Van Beynum IM and Van De Bor M. Hyperhomocysteinemia as risk factor for ischemic and hemorrhagic stroke in newborn infants. *The Journal of pediatrics*. 2002; 141: 429-31.
281. Rook JL, Nugent DJ and Young G. Pediatric stroke and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2005; 27: 590-3.
282. Miller SP, Wu YW, Lee J, et al. Candidate gene polymorphisms do not differ between newborns with stroke and normal controls. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006; 37: 2678-83.
283. Herak DC, Antolic MR, Krleza JL, et al. Inherited prothrombotic risk factors in children with stroke, transient ischemic attack, or migraine. *Pediatrics*. 2009; 123: e653-60.
284. Lee HJ, Lim BC, Hwang H, et al. Clinical presentations and neurodevelopmental outcomes of perinatal stroke in preterm and term neonates: a case series. *Journal of Korean medical science*. 2010; 25: 888-94.

285. Renaud C, Tardy-Poncet B, Presles E, Chabrier S and group AV. Low prevalence of coagulation F2 and F5 polymorphisms in mothers and children in a large cohort of patients with neonatal arterial ischemic stroke. *British journal of haematology*. 2010; 150: 709-12.
286. Laugesaar R, Kahre T, Kolk A, Uustalu U, Kool P and Talvik T. Factor V Leiden and prothrombin 20210G>A [corrected] mutation and paediatric ischaemic stroke: a case-control study and two meta-analyses. *Acta paediatrica*. 2010; 99: 1168-74.
287. Gelfand AA, Croen LA, Torres AR and Wu YW. Genetic risk factors for perinatal arterial ischemic stroke. *Pediatric neurology*. 2013; 48: 36-41.
288. Heller C, Becker S, Scharrer I and Kreuz W. Prothrombotic risk factors in childhood stroke and venous thrombosis. *European journal of pediatrics*. 1999; 158 Suppl 3: S117-21.
289. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123: 933-44.
290. Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2011; 31: 275-81.
291. Cohn DM, Vansenne F, Kaptein AA, De Borgie CA and Middeldorp S. The psychological impact of testing for thrombophilia: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008; 6: 1099-104.
292. deVeber G, Roach ES, Riela AR and Wiznitzer M. Stroke in children: recognition, treatment, and future directions. *Seminars in pediatric neurology*. 2000; 7: 309-17.
293. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *British journal of haematology*. 2005; 131: 80-90.
294. Golomb MR, Garg BP, Walsh LE and Williams LS. Perinatal stroke in baby, prothrombotic gene in mom: does this affect maternal health insurance? *Neurology*. 2005; 65: 13-6.
295. Golomb MR, Fullerton HJ, Nowak-Gottl U, Deveber G and International Pediatric Stroke Study G. Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the international pediatric stroke study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009; 40: 52-7.
296. Lehman LL and Rivkin MJ. Perinatal arterial ischemic stroke: presentation, risk factors, evaluation, and outcome. *Pediatric neurology*. 2014; 51: 760-8.
297. Kocaman C and Yilmaz Y. Etiological analysis of presumed perinatal stroke. *Brain & development*. 2012; 34: 133-9.
298. Cowan F, Mercuri E, Groenendaal F, et al. Does cranial ultrasound imaging identify arterial cerebral infarction in term neonates? *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2005; 90: F252-6.
299. van der Aa NE, Verhage CH, Groenendaal F, et al. Neonatal neuroimaging predicts recruitment of contralesional corticospinal tracts following perinatal brain injury. *Developmental medicine and child neurology*. 2013; 55: 707-12.
300. Dudink J, Mercuri E, Al-Nakib L, et al. Evolution of unilateral perinatal arterial ischemic stroke on conventional and diffusion-weighted MR imaging. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2009; 30: 998-1004.
301. Knottnerus IL, Gielen M, Lodder J, et al. Family history of stroke is an independent risk factor for lacunar stroke subtype with asymptomatic lacunar infarcts at younger ages. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011; 42: 1196-200.
302. Seshadri S, Beiser A, Pikula A, et al. Parental occurrence of stroke and risk of stroke in their children: the Framingham study. *Circulation*. 2010; 121: 1304-12.
303. Choi JC, Lee JS, Kang SY, Kang JH and Bae JM. Family history and risk for ischemic stroke: sibling history is more strongly correlated with the disease than parental history. *Journal of the neurological sciences*. 2009; 284: 29-32.
304. Akman I, Ozek E, Yilmaz Y and Bilgen H. Cerebral infarcts in full term neonates. *The Turkish journal of pediatrics*. 2003; 45: 141-7.
305. Chang CJ, Chang WN, Huang LT, et al. Cerebral infarction in perinatal and childhood bacterial meningitis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2003; 96: 755-62.
306. Herrmann FH, Koesling M, Schroder W, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation in various populations. *Genetic epidemiology*. 1997; 14: 403-11.

## Referencias

307. Atasay B, Arsan S, Gunlemez A, Kemahli S and Akar N. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatric hematology and oncology*. 2003; 20: 627-34.
308. Duran R, Biner B, Demir M, Celtik C and Karasalihoglu S. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2005; 11: 83-8.
309. Ranguelov RD, Rosenthal N, Bromley C and Vasef MA. Detection of factor V Leiden and prothrombin gene mutations in patients who died with thrombotic events. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2002; 126: 1193-6.
310. Ehrenforth S, Junker R, Koch HG, et al. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. Childhood Thrombophilia Study Group. *European journal of pediatrics*. 1999; 158 Suppl 3: S97-104.
311. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thrombosis and haemostasis*. 1995; 74: 415-25.
312. Kenet G, Waldman D, Lubetsky A, et al. Paediatric cerebral sinus vein thrombosis. A multi-center, case-controlled study. *Thrombosis and haemostasis*. 2004; 92: 713-8.
313. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: Part 2. *Thrombosis and haemostasis*. 1996; 76: 824-34.
314. Strater R, Vielhaber H, Kassenbohmer R, von Kries R, Gobel U and Nowak-Gottl U. Genetic risk factors of thrombophilia in ischaemic childhood stroke of cardiac origin. A prospective ESPED survey. *European journal of pediatrics*. 1999; 158 Suppl 3: S122-5.
315. Amlie-Lefond C, Bernard TJ, Sebire G, et al. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study. *Circulation*. 2009; 119: 1417-23.
316. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *British journal of haematology*. 2010; 149: 209-20.

## 8. Apéndice

**8. APÉNDICES**

**Apéndice 8.1 | Hoja de recogida de datos**

<b>STROKE PERINATAL</b> PI 08/1366	..	Caso Control	Nº	Control de infarto Nº
		NHC:		
		Iniciales:		
		F.Nac	/	/

ESTADO ACTUAL		CRITERIO DE INCLUSIÓN		
<input type="checkbox"/>	Vivo	<input type="checkbox"/>	Convulsión focal	COMENTARIOS:
<input type="checkbox"/>	Muerte neonatal	<input type="checkbox"/>	Convulsión Multifocal	
<input type="checkbox"/>	Muerte posnatal	<input type="checkbox"/>	Clínica neurológica (no convulsiva)	
Edad de muerte		<input type="checkbox"/>	Hallazgo ecográfico (no clínica)	
		<input type="checkbox"/>	Apnea	
		<input type="checkbox"/>	Otro	
				Edad
				Inclusión
				horas

DATOS GENERALES							
EDAD GESTACIONAL		PESO RN (G):		PCEF	RN:	TALLA (CM):	
SEXO:	<input type="checkbox"/> Varón <input type="checkbox"/> Mujer	PESO INGR (G):		1S:	2S:	CIR:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
HOSPITALIZACIÓN, DÍAS:		UCIN (Nº días):		3S:	3S:	EMB. CONTROLADO:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO

PARTO								
PRESENTACIÓN		FASE DE DILATACIÓN (MINUTOS):			DURACIÓN EXPULSIVO:			
<input type="checkbox"/>	Cefálica	RCTG AL INGRESO	<input type="checkbox"/>	Realizado	<input type="checkbox"/>	Variabilidad	<input type="checkbox"/>	Aceleraciones
<input type="checkbox"/>	Podálica		<input type="checkbox"/>	No realiz./Desconocido	<input type="checkbox"/>	No variable	<input type="checkbox"/>	Sin aceleraciones
<input type="checkbox"/>	Transversa	ALTERACIÓN RCTG <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO				EVENTO CENTINELA		
TIPO		Bridcardia sostenida			Rotura uterina			
<input type="checkbox"/>	Normal	Desalerciones tardías			Abrupto de placenta			
<input type="checkbox"/>	Instrumental	Desaceleraciones variables			Prolapso de cordón			
<input type="checkbox"/>	Cesárea programada	Pérdida de la variabilidad			Embolismo amniótico			
<input type="checkbox"/>	Cesárea urgente	Taquicardia			Exanguinación fetal			
<input type="checkbox"/>	Instrumental-cesárea	Otras:			Otras:			
LA MECONIAL	pH	CORIOAMNIONITIS			PLACENTA PREVIA			
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO	IU1	Fiebre Intrapart <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO	LA maloliente <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO		ANESTESIA		MÓRFICOS	
<input type="checkbox"/> Leve	IU2	Duración(min)	Antitérmicos <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> No		<input type="checkbox"/> Sí	
<input type="checkbox"/> Mod	AU	Tª Max (°C):	Tto Antibiótico <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> Epidural		<input type="checkbox"/> NO	
<input type="checkbox"/> Intenso	VU	Leucos:	Horas de bolsa rota:		<input type="checkbox"/> General			

REANIMACIÓN						
		REANIMACIÓN	FIO <sub>2</sub>	SAO <sub>2</sub>	Tª	Comentario
<input type="checkbox"/>	1	Inicial				
<input type="checkbox"/>	2	Final				
<input type="checkbox"/>	3	ADRENALINA (TOTAL)	mg/Kg			
<input type="checkbox"/>	4	CO <sub>2</sub> HNa dosis	mEq/Kg			
<input type="checkbox"/>	5	Expansión	mL/Kg			
RESPIRACIÓN ESPONTÁNEA EN PARITORIO			<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO		INICIO RESP. ESPONTÁNEA (min)	

FACTORES DE RIESGO NEONATALES						
FACTOR		COMENTARIO				
Embarazo Gemelar	..	Monocorial	..	Bicorial		
Hipertermia	..	Durante el parto	..	Postnatal		
Muerte gemelo IU						
Hemorragia fetomaterna	Hemoglobina:	Test Kleihauer:	..	Pos	..	Neg
Policitemia	Hemoglobina:	Hematocrito:				
Traumatismo obstetrico	Indicador:					
Cardiopatía congénita	..	Cirugía	Edad (días):	Tipo cirugía:		
Atrioseptostomía	Edad :	Comentario:				
Ductus Arterioso						
Canalización Vena Umbil.	Duración (horas):					
Canalización Art. Umbil.	Duración (horas):					
Canalización femoral	Edad (horas):	Duración (horas):				
Trombocitopenia	Nº Plaquetas:		Edad (horas):			
Trombocitosis						
Hipoglucemia neonatal	Nadir:	Edad:	..	Aislada	..	Rec rent
Sepsis						
Hipotensión preinfarto	Nadir TAM:	Edad:	..	Drogas	..	Ex nsió
Meningitis						
Enfermedad metabólica						
Estudio de la Placenta	..	Anormal	Descripción:			
Deshidratación	Pérdida peso desde el nacimiento:					
Diuréticos	Cual:					
Otros						
Comentario a algún FR						

HISTORIA FAMILIAR			
M	P	Antecedente	Comentario
		Hijo anterior con trastorno neurológico	
		ACVA en familiares 1er grado	
		Infarto de miocardio en familiares 1er grado	
		Embolia pulmonar familiares 1er grado	
		Trombosis venosa profunda / insuf. Vascular	
		Otros antecedentes de interés	

ANTECEDENTES MATERNOS					
EDAD MATERNA:	EDAD PATERNA:		FIV		Otros metodos RA
PARIDAD:	NºGESTACIONES:	TALLA (CM):		PESO (KG):	
SI			COMENTARIO		
	Dificultad para embarazo				
	Anticonceptivos orales		Tiempo en años:		
	Migrañas		Antes del embarazo " Durante el embarazo "		
	Preeclampsia				
	Hipertensión materna pregestación				
	Consumo cocaína o anfetaminas		Fecha última dosis:	Consumo regular " irregular "	
	Consumo de otros tóxicos (incluye tabaco)		Cual:	Consumo regular " irregular "	
	Exposición a fármacos IU		Cual/es:		
	Abortos previos no provocados		Número:		
	Síndrome antifosfolípido				
	Trombofilia conocida				
	Colagenosis (Lupus / dermatom)				
	Trombosis venosa profunda				
	Trombocitosis materna				
	Trombocitopenia materna (PTI)				
	Ovario Poliquístico				
	Traumatismo alrededor del parto				
	Diabetes materna		" Gestacional	"	Pregestacional
	Deshidratación preparto				
	Diuréticos preparto		Cual:		
	Evento hipotensivo				
	Otros				

Factores protrombóticos			
	Niño	Madre	Padre
(fecha)	/ /	/ /	/ /
Factor 5 Leiden	" Homo " Hetero	" Homo " Hetero	" Homo " Hetero
Protrombina 20210A	" Homo " Hetero	" Homo " Hetero	" Homo " Hetero
MTHFR 6877T			
Antitrombina (%)			
Proteína C (%)			
Proteína S (%)			
Lipoproteína-a (mg/dl)			
Homocisteína (umol/l)			
Ac. Anticardiolipina			
Anticoagulante Lúpico			
Otro			

## Apéndice 8.2 | Hoja de Información para los candidatos pertenecientes al grupo de casos

### HOJA DE INFORMACIÓN

Proyecto de Investigación titulado: *“Infarto cerebral neonatal: una investigación multidisciplinar sobre factores patogénicos, nuevos indicadores diagnósticos y pronósticos, e impacto sobre el neurodesarrollo y la calidad vida”*.

#### Investigadores

Dr. Alfredo García-Alix. Neonatología. Hospital San Joan de Déu de Barcelona

Dr. Juan Arnáez. Neonatología. Hospital Universitario de Burgos

Dra. Gemma Arca. Neonatología. Hospital Clinic-Maternitat. Barcelona.

#### Información general

El infarto cerebral neonatal (ICN) es un evento cerebrovascular que tiene lugar durante los primeros 28 días tras el nacimiento. El ICN es la primera causa de hemiplejía en la infancia, siendo responsable de un tercio de todos los casos de este tipo de parálisis cerebral entre los recién nacidos a término. Esta patología tiene una frecuencia relativamente alta en el neonato; superior a la de cualquier otra etapa de la edad pediátrica, y similar a la referida en adultos. Las razones por las cuales el Infarto Cerebral Neonatal es tan frecuente en este periodo de la vida son, por un lado, la facilidad para que se formen tromboémbolos durante e inmediatamente tras el parto, y por otro, las características de la circulación fetal y neonatal precoz, que permiten a los tromboémbolos alcanzar el cerebro obviando el filtro pulmonar y hepático. Diversos factores pueden facilitar o condicionar la formación de tromboémbolos; entre éstos, la condición procoagulante y proinflamatoria de la madre y/o el neonato. Sin embargo, se desconoce la contribución real del estado procoagulante de la madre y del niño a la magnitud del problema, así como si éste se relaciona con la gravedad del infarto y el riesgo de recurrencia del infarto en la niñez.

A diferencia del adulto, la repercusión real que tiene el Infarto Cerebral Neonatal sobre la vida de los niños y sus familias está aún por determinar, y existen dificultades en la estimación de la gravedad y en la predicción del neurodesarrollo. Es por ello que en el presente necesitamos investigar en los marcadores diagnósticos y pronósticos precoces del Infarto Cerebral Neonatal, con el fin de poder detectar precozmente aquellos neonatos con riesgo de secuelas, y así poder incluirlos de forma individualizada en programas de rehabilitación según la gravedad del daño, con el fin de aminorar la discapacidad y lograr el mejor resultado neuroevolutivo posible. Además, esta información será de gran importancia en un futuro próximo para evaluar potenciales intervenciones terapéuticas, como hipotermia o agentes farmacológicos.



### Participación en el estudio

Se solicita la participación de su hijo en este proyecto de investigación que pretende profundizar en el conocimiento sobre marcadores diagnósticos y pronósticos precoces del Infarto Cerebral Neonatal. En este estudio, un número importante de las determinaciones que se van a realizar han sido ya evaluadas por separado en estudios previos, y se consideran en el momento actual como el conjunto de exploraciones que de forma ideal deberían realizarse en todos los recién nacidos con la patología que tiene su hijo. Entre estas pruebas están: a) una anamnesis familiar dirigida a la búsqueda de antecedentes familiares de enfermedades tromboembólicas, b) exámenes neurológicos estructurados durante el ingreso, c) monitorización continua (durante 96 horas) de la actividad electrocortical mediante el electroencefalograma (EEG) integrado por amplitud, d) EEGs convencionales durante el ingreso y al alta, d) determinación de marcadores bioquímicos en el líquido cefalorraquídeo tras la sospecha, e) estudio de factores protrombóticos en la sangre, e) investigación sistemática de trombos intracardiacos, en vasos cervicales y/o abdominales, f) una resonancia magnética entre los 7 y 10 días tras el diagnóstico.

Además de estos estudios, se realizarán las siguientes pruebas o evaluaciones:

**A)** Determinación de biomarcadores de daño cerebral en el líquido cefalorraquídeo obtenido mediante punción lumbar a las 72 horas de la sospecha de infarto cerebral neonatal. Además, de la muestra de LCR se obtendrán muestras de orina para evaluar proteínas específicas (biomarcadores) de daño cerebral. La primera muestra se obtendrá inmediatamente tras la sospecha de infarto cerebral neonatal y las siguientes a las 12, 24 y 48 y 72 horas después de la primera muestra.

**B)** Estudio de factores protrombóticos o estado procoagulante en ambos progenitores.

**C)** Evaluación cualitativa y cuantitativa de la actividad motriz espontánea. Esta evaluación se realiza mediante el examen de los movimientos espontáneos filmados en vídeo. Antes de cada evaluación neurológica se filman la actividad motora del neonato durante un periodo aproximado de 10 minutos. En la evaluación de las 44 semanas postmenstruales, con objeto de examinar asimetrías en el movimiento de las extremidades y de la apertura y movimiento de la mano y los dedos, se volverá a filmar a su hijo y se realizará un análisis de las características cinemáticas de los movimientos mediante un análisis de imagen estereoscópica. Con el fin de asegurar la confidencialidad, todas las filmaciones serán grabadas y almacenadas consecutivamente utilizando un código numérico que permita mantener en secreto la identidad de su hijo. Por tanto, en ningún caso el material filmado identificará su identidad, y este será almacenado en un disco externo exclusivo para este fin, al que sólo tendrán acceso los investigadores que evaluarán los movimientos de su bebé.

**D)** Caracterización del perfil de expresión de genes tras el infarto en leucocitos de sangre periférica. Mediante este estudio examinaremos qué genes se activan tras el infarto cerebral. Conocer la activación de genes tras el infarto puede ayudarnos a comprender el proceso fisiopatológico que desencadena la isquemia cerebral, y puede permitir, tanto delinear perfiles de activación de genes diagnósticos de esta enfermedad como, más importante aún, delinear potenciales dianas terapéuticas. Aunque en el adulto estos estudios están conduciendo a importantes avances diagnósticos y terapéuticos en el infarto cerebral, en el neonato con infarto cerebral no se han examinado los

cambios que acontecen en la expresión génica en sangre tras el infarto. Estos estudios se realizarán en muestras de sangre a las 8, 24, y 72 horas tras el primer signo clínico que determine la inclusión del niño en el estudio de infarto cerebral.

**E)** Su hijo será seguido de forma estrecha y evaluaremos su neurodesarrollo de forma seriada durante los primeros 18 meses de vida. La razón de esto es poder conocer las consecuencias del infarto cerebral y examinar el valor de las variables analizadas en el periodo neonatal (anteriormente mencionadas) para predecir la existencia o no de secuelas neurológicas. Su hijo será evaluado a los 2, 6, 12 y 18 meses de edad. En todas las visitas se hará un examen neurológico estructurado específico y una evaluación del neurodesarrollo. A los 18 meses de edad se llevarán a cabo las siguientes valoraciones: evaluación del neurodesarrollo con el test de Bayley (3ª edición); evaluación del grado de discapacidad con el Pediatric Disability Inventory (PEDI); evaluación del comportamiento y la conducta con el Cuestionario del Comportamiento para Niños (ASEBA); estimación de la calidad de vida con el Pediatric Quality of Life Inventory; y valoración de la función visual.

#### **Beneficios derivados de la participación en este estudio**

La participación de su hijo en este estudio posiblemente no le proporcione un beneficio directo inmediato. Sin embargo, nos permitirá obtener información que puede ser de gran utilidad para los recién nacidos que padezcan infarto cerebral en el futuro.

Su hijo va a recibir los mismos cuidados que si no participara en el estudio, aunque se le harán más pruebas diagnósticas y se le seguirá de forma más estrecha durante los primeros meses de vida tras recibir el alta. Es posible que la información adicional que obtengamos nos permita un diagnóstico y pronóstico más precisos de lo que podemos hacer en el momento actual. Toda la información clínicamente relevante que resulte de la participación de su hijo en este estudio le será comunicada a ustedes y a su médico con el fin de que puedan adoptar las medidas más apropiadas para la salud de su hijo.

#### **Riesgos derivados de la participación en este estudio**

Este estudio pretende mejorar nuestro conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos del ICN; así como conocer qué técnicas diagnósticas permiten predecir mejor la gravedad del infarto y sus consecuencias. Este proyecto no incluye la evaluación de ningún medicamento u otra posible terapia del infarto cerebral en los recién nacidos; por lo tanto su hijo no va a ser sometido a ningún tratamiento experimental y los riesgos derivados de su participación son mínimos.

La mayoría de las pruebas que se van a realizar en su hijo se realizan de forma más o menos rutinaria en la mayoría de los grandes hospitales que atienden a niños con patologías como la de su hijo o similares; y existe una amplia experiencia en cuanto a su uso y seguridad en los recién nacidos. Los exámenes neurológicos estructurados forman parte de la exploración que se realiza en todos los niños ingresados en Neonatología, aunque en el caso de su hijo, serán más largos y detallados de lo habitual. La evaluación de la actividad motriz espontánea se realiza mediante análisis de una secuencia de movimientos que

previamente habremos grabado y no implica ninguna intervención ni manipulación del niño; simplemente se aprovecha un periodo de tiempo en el que él se encuentre despierto y tranquilo.

La punción lumbar es una prueba diagnóstica que consiste en introducir una aguja entre las vértebras lumbares para obtener líquido cefalorraquídeo (el líquido que rodea el cerebro y la médula espinal). Este líquido se analiza y permite descartar infecciones y otros problemas del sistema nervioso. En el caso de su hijo, la realización de esta prueba nos permitirá determinar la presencia y la concentración de unas sustancias que se elevan cuando se produce lesión cerebral, lo que indica su gravedad y ayuda a establecer el pronóstico. La punción lumbar es una prueba rutinaria en muchos recién nacidos ingresados y en su hijo se realizará una independientemente de su participación o no en el estudio; y como parte del estudio, se hará una segunda determinación tres días después de la primera. La punción se realiza en condiciones estériles (técnica completamente aséptica) y para minimizar las posibles molestias, se aplica un analgésico tópico en la región donde se va a insertar la aguja y un analgésico oral (sacarosa) en los minutos previos a la realización de la prueba. En adultos y niños mayores, con relativa frecuencia se refiere dolor de cabeza y espalda de forma transitoria tras el procedimiento, pero por razones que se desconoce no se observan alteraciones en la conducta del neonato sugestivas de dichas molestias. La complicación más importante es la infección focal por una técnica incompletamente aséptica, pero esta complicación nunca ha sido observada por nosotros.

El estudio de factores protrombóticos y de activación génica se realiza en muestras de sangre del niño. Estas muestras procuraremos obtenerlas siempre que sea posible al mismo tiempo que se hagan el resto de los análisis de sangre que necesite su hijo por razones asistenciales, para evitar pincharle de forma innecesaria. Sin embargo no podemos garantizar que esto sea siempre así y en alguna ocasión su hijo puede necesitar alguna extracción de sangre más que otros niños por estar participando en este estudio.

Los electroencefalogramas se obtienen mediante unos electrodos que se fijan en el cuero cabelludo del niño y no producen dolor ni molestias en la piel.

La investigación de trombos intracardiacos, en vasos cervicales y abdominales se llevará a cabo mediante ecografía. La ecografía es una técnica absolutamente inocua que no produce molestias al niño y que se realiza de forma rutinaria desde hace años en todas las unidades neonatales.

La resonancia magnética es actualmente la técnica de elección en la mayoría de las enfermedades del cerebro de los niños pequeños, puesto que proporciona unas imágenes de gran calidad, y no utiliza radiaciones. La resonancia magnética requiere que su hijo esté sedado durante la prueba para que no se mueva y se puedan obtener buenas imágenes; esta sedación la lleva a cabo un anestesista pediátrico que está presente a lo largo de todo el procedimiento, y por lo general su efecto termina en los minutos siguientes a la finalización de la prueba; aunque algunos niños pueden estar más somnolientos de lo habitual durante las horas siguientes. Aunque no es frecuente, durante la sedación la función respiratoria se puede deprimir de forma transitoria, por este motivo se monitorizarán en todo momento la frecuencia cardiaca y los niveles de oxigenación. Para la realización de la resonancia, su hijo deberá estar en ayunas desde 4-6 horas antes; durante ese tiempo se canalizará una vía periférica por la que se le suministrarán líquidos y glucosa. La resonancia magnética es obligada en cualquier neonato con un infarto cerebral y se realizara independientemente de que su hijo participe o no en este estudio.

Todas las pruebas anteriores se llevarán a cabo durante el tiempo que dure la hospitalización de su hijo y durante las visitas que se programen para el seguimiento neuroevolutivo. En ningún caso se alargará el tiempo de ingreso del niño por motivo de su participación en este estudio.

### **Voluntariedad de la participación**

La participación de ustedes y su hijo en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted puede consentir su inclusión en el estudio y posteriormente decidir que no quiere continuar. Su salida del estudio se producirá de forma automática y sin que Usted necesite dar explicaciones acerca de los motivos que le han llevado a ello. Tanto si Usted decide incluir a su hijo en este estudio como si decide no hacerlo, los cuidados médicos que recibirá su hijo no cambiarán; y de la misma forma las relaciones con el personal médico y de enfermería que les atiende no resultarán afectadas.

### **Confidencialidad**

Se le garantiza la absoluta confidencialidad de los datos obtenidos del estudio. Toda la información relacionada con el estudio es estrictamente confidencial según la L.O.P.D. 15/1999 de 13 de Diciembre y Ud tendrá el derecho de acceso, cancelación, rectificación y oposición de los datos personales de su hijo.

Les animamos a que pregunten todas las dudas y cuestiones que les parezcan oportunas, tanto en el momento de decidir la inclusión en el estudio como en cualquier momento durante el desarrollo del mismo. Si Ud precisa mayor información sobre este estudio puede contactar directamente con el Investigador principal, el Dr. Juan Arnáez Solís, del Servicio de Neonatología: Telf:947.281765

### Apéndice 8.3 | Hoja de Información para los candidatos pertenecientes al grupo de casos

#### HOJA DE INFORMACIÓN

Proyecto de Investigación titulado: *“Infarto cerebral neonatal: una investigación multidisciplinar sobre factores patogénicos, nuevos indicadores diagnósticos y pronósticos, e impacto sobre el neurodesarrollo y la calidad vida”*.

#### Investigadores

Dr. Alfredo García-Alix. Neonatología. Hospital San Joan de Déu de Barcelona

Dr. Juan Arnáez. Neonatología. Hospital Universitario de Burgos

Dra. Gemma Arca. Neonatología. Hospital Clinic-Maternitat. Barcelona.

#### Información General para los Controles.

El infarto cerebral en el recién nacido es una lesión focal del cerebro que se produce cuando un trombo sanguíneo ocluye un vaso cerebral. El infarto tiene lugar durante los primeros 28 días de vida y constituye la primera causa de hemiplejía durante la niñez. Este problema es relativamente frecuente en el recién nacido. De hecho, en esta etapa de la vida su frecuencia es mucho mayor que en la edad pediátrica (niños 1 mes-18 años), y similar a la referida en adultos mayores (>65 años).

Las razones por las cuales el Infarto Cerebral es tan frecuente en el recién nacido se debe, por un lado a la facilidad para que se formen tromboémbolos durante e inmediatamente tras el parto, y por otro, a las características de la circulación fetal y neonatal precoz que permiten que éstos alcancen el cerebro. Diversos factores pueden facilitar o condicionar la formación de tromboémbolos; entre éstos, la condición procoagulante de la madre o el recién nacido. Sin embargo, se desconoce la contribución real del estado procoagulante de la madre y del niño a la magnitud del problema, así como si éste se relaciona con la gravedad del infarto y el riesgo de recurrencia del infarto en la niñez.

Además de lo anterior, en el presente es necesario conocer si existen marcadores diagnósticos y pronósticos precoces del Infarto Cerebral en el recién nacido. Esta información es de gran importancia para poder detectar precozmente aquellos recién nacidos con riesgo de secuelas, lo que permitirá incluirlos de forma individualizada en programas de rehabilitación según la gravedad del daño, y por tanto aminorar la discapacidad y lograr el mejor resultado neuroevolutivo posible en estos niños.

#### Participación en el estudio

Su hijo presenta un estado neurológico completamente normal y no presenta ningún infarto cerebral. Sin embargo, se solicita la participación de usted y de su hijo como controles sanos en este proyecto de investigación que pretende profundizar en el conocimiento sobre marcadores diagnósticos y pronósticos precoces del Infarto Cerebral Neonatal. En este estudio, las pruebas que se les realizarán son:

- A) una breve entrevista
- B) estudio de factores protrombóticos en la sangre
- C) estudio de los genes que se activan con el infarto cerebral.

La entrevista está dirigida a examinar antecedentes familiares de enfermedades tromboembólicas. Se trata de una conversación en la que se les pregunta acerca de enfermedades de posible origen tromboembólico o vascular en su familia. La conversación tiene una duración aproximada de 10 minutos.

Factores protrombóticos o estado procoagulante en ambos progenitores y en el niño. En el niño la investigación de factores protrombóticos se realiza en una muestra de sangre adicional (4 cc) que se extrae cuando se le saca sangre para realizar el screening metabólico, que se realiza a todos los recién nacidos antes del alta. En los padres el estudio de factores protrombóticos también se realiza una muestra de sangre obtenida durante el ingreso.

Estudio del perfil de expresión de genes que se activan como respuesta a un infarto. Esta parte del estudio examina qué genes se activan tras el infarto cerebral. Responder a esta cuestión ayudará a comprender el proceso fisiopatológico que desencadena la isquemia cerebral, y puede permitir delinear nuevas estrategias diagnósticas y, más importante aún, identificar dianas terapéuticas. Al ser su hijo un control sano este estudio sólo se realizará en la muestra de sangre adicional a la del screening metabólico que se toma para el estudio de factores protrombóticos.

### **Beneficios derivados de la participación en este estudio**

La participación de su hijo en este estudio posiblemente no le proporcionará un beneficio directo inmediato. El beneficio será para los recién nacidos que padezcan infarto cerebral en el futuro.

Ustedes y su hijo, como son controles sanos, no serán seguidos en nuestras consultas. Sin embargo, si ustedes lo desean, podemos comunicarles telefónicamente y por carta el resultado de sus análisis. En caso de que el estudio de factores protrombóticos aportase algún dato relevante para su salud, la información les sería comunicada a ustedes y a su médico con el fin de que puedan adoptar las medidas más apropiadas para su caso.

### **Riesgos derivados de la participación en este estudio**

No existen riesgos derivados de la participación de ustedes y su hijo en este estudio que pretenda mejorar nuestro conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos del ICN, así como conocer qué técnicas diagnósticas permiten predecir mejor la gravedad del infarto y sus consecuencias.

El estudio no incluye ninguna intervención invasiva en su hijo ya que la muestra de sangre se obtiene de forma simultánea con la muestra de sangre que se extrae (a todos los recién nacidos) para realizar el screening metabólico. El volumen de sangre adicional que se extrae es un volumen que no tiene ninguna relevancia para la salud de su hijo.

En ustedes, los padres, el estudio incluye una extracción de sangre para examinar la presencia o no de factores priocogulantes. El volumen de sangre (alrededor de 5 mL) es el habitual en cualquier análisis en adultos y no tiene ninguna relevancia para su salud.

### **Voluntariedad de la participación**

La participación de ustedes y su hijo en este estudio es absolutamente voluntaria. Si decide salir del estudio una vez dado su consentimiento, esto ocurrirá de forma automática y sin que usted necesite dar explicaciones acerca de los motivos que le han llevado a ello. Tanto si usted decide incluir a su hijo en este estudio como si decide no hacerlo, los cuidados médicos que recibirá su hijo no cambiarán; de la misma forma, las relaciones con el personal médico y de enfermería que les atiende no resultarán afectadas.

### **Confidencialidad**

Se le garantiza la absoluta confidencialidad de los datos obtenidos del estudio. Toda la información relacionada con el estudio es estrictamente confidencial según la L.O.P.D. 15/1999 de 13 de Diciembre y ustedes tendrá el derecho de acceso, cancelación, rectificación y oposición de los datos personales de su hijo.

Les animamos a que pregunten todas las dudas y cuestiones que les parezcan oportunas, tanto en el momento de decidir la inclusión en el estudio como en cualquier momento durante el desarrollo del mismo. Si usted precisa mayor información sobre este estudio puede contactar directamente con el Investigador principal, el Dr. Juan Arnáez Solís, del Servicio de Neonatología: Telf:947.281765.