

## Características clínicas y radiológicas de una cohorte de niños con trombosis venosa intracranal

Clinical and radiological features of cerebral venous thrombosis in a children cohort

López-Espejo M.<sup>a</sup>, Hernández-Chávez M.<sup>a</sup>, Huete I.<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Neurólogo Pediatra, Unidad de Neurología, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>b</sup>Departamento de Radiología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 20 de marzo de 2018; aceptado el 25 de junio de 2018

### Resumen

**Introducción:** La trombosis venosa intracranal (TVI) es una condición infrecuente y poco estudiada en población pediátrica. **Objetivos:** Describir y comparar características clínicas/radiológicas de niños no neonatos con TVI según edad y analizar la asociación de estas variables con deterioro funcional al alta o mortalidad aguda. **Metodología:** Estudio observacional de una cohorte de niños > 30 días con una primera TVI diagnosticada con imágenes/venografía por resonancia magnética encefálica. Medimos funcionalidad con la escala modificada de Rankin definiendo compromiso funcional marcado con 3 a 5 puntos. Comparamos los promedios de edades entre grupos con y sin las diferentes variables estudiadas con la prueba U-Mann-Whitney (significación < 0,05). Realizamos análisis de regresión logística para estimar el riesgo de resultado adverso de cada variable expresado en *Odds Ratios* (ORs) e intervalos de confianza (IC) al 95%. **Resultados:** De 21 pacientes, 42,8% eran niñas, mediana de edad 6,27 años (rango intercuartil: 0,74-10). El promedio de edad fue menor en niños con retardo diagnóstico > 48 h ( $p = 0,041$ ), puntaje < 12 en la escala coma de Glasgow ( $p = 0,013$ ), crisis epilépticas ( $p = 0,041$ ), trombosis de seno recto ( $p = 0,011$ ) y hemorragia intracranal ( $p = 0,049$ ); mientras que fue mayor en niños con síndrome de hipertensión endocraneal ( $p = 0,008$ ). La presencia de alguna condición crónica sistémica (OR = 11,2; IC = 1,04-120,4), TVI profunda (OR = 14; IC = 1,3-150,8) e infarto encefálico (OR = 15,8; IC = 1,4-174,2) se asoció a compromiso funcional marcado o mortalidad al alta. **Conclusiones:** Las características clínicas/radiológicas de la TVI varían según la edad. Las patologías crónicas, compromiso del sistema venoso profundo e infarto encefálico predicen mal pronóstico a corto plazo.

### Palabras clave:

Trombosis de senos durales; infarto cerebral; hemorragia intracerebral; ictus pediátrico; evaluación funcional

## Abstract

**Introduction:** Cerebral venous thrombosis (CVT) is an uncommon and poorly studied condition in the pediatric population. **Objectives:** To describe and compare the clinical and radiological features of non-neonatal children with CVT according to age and to analyze their association with functional impairment or mortality at hospital discharge. **Methodology:** An observational cohort study of children older than 30 days with a first CVT diagnosed with imaging/venography by magnetic resonance (IMR/VMR). We measure functionality with the modified Rankin scale defining marked impairment with 3 to 5 points. We used U-Mann-Whitney test to compare ages averages between groups with and without the different studied variables (significance < 0.05). We used logistic regression analyses to estimate the risk of adverse outcome for each variable expressed in Odds Ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CI). **Results:** Among 21 patients recruited, 42.8% were girls, median age 6.27 years (Interquartile range: 0.74-10). The average age was lower in children with diagnostic delay > 48 hours ( $p = 0.041$ ), score < 12 in the Glasgow coma scale ( $p = 0.013$ ), seizures ( $p = 0.041$ ), sinus rectus thrombosis ( $p = 0.011$ ), and intracranial hemorrhage ( $p = 0.049$ ); while it was significantly higher in children with intracranial hypertension syndrome ( $p = 0.008$ ). The presence of some chronic systemic condition (OR = 11.2; CI = 1.04-120.4), deep CVT (OR = 14; CI = 1.3-150.8), and brain ischemia (OR = 15.8; CI = 1.4-174.2) was associated with marked functional impairment or mortality at discharge. **Conclusions:** Clinical and radiological features of CVT are age-related. Chronic illnesses, deep venous system involvement, and brain ischemia predict adverse short-term outcomes.

## Keywords:

Dural sinus thrombosis; brain infarction; intracranial hemorrhage; pediatric stroke; functional evaluation

## Introducción

La trombosis venosa intracranial (TVI), es un tipo de enfermedad cerebrovascular caracterizada por la oclusión parcial o total del flujo sanguíneo en el sistema venoso superficial o profundo, incluyendo el compromiso de senos y venas corticales, con o sin lesión secundaria del parénquima encefálico debida a isquemia o hemorragia<sup>1,2</sup>.

Es una condición infrecuente en la edad pediátrica, con una incidencia estimada de 0,6 casos por cada 100.000 niños al año<sup>1-4</sup>. La mayoría de los casos ocurren en neonatos (30 a 50%) que cursan con alguna condición aguda o crónica sistémica, provocando manifestaciones clínicas inespecíficas como compromiso de conciencia agudo/subagudo o convulsiones generalizadas<sup>5</sup>.

En niños mayores de 1 mes de vida, el diagnóstico suele ser tardío debido a la elevada variabilidad en las manifestaciones y al bajo umbral de sospecha por parte de los clínicos<sup>1,6</sup>. Los síntomas neurológicos de la TVI suelen ser déficits globales, tales como compromiso de conciencia tanto cuantitativo como cualitativo, cefalea subaguda progresiva, vómitos y alteraciones visuales (generalmente inespecíficas y característicamente disminución de la agudeza visual o diplopia) secundarios al edema cerebral y al aumento de la presión endocranial. Sin embargo, existe una alta proporción de pacientes que presenta déficits neurológicos focales, tales como hemiparesia, afasia, disgracia, cuadriplejia y ataxia cerebelosa, debido al compromiso isquémico o hemorrágico del parénquima encefálico<sup>6,7</sup>.

Un estudio multicéntrico, relativamente reciente, evaluando las características clínicas y radiológicas agudas de la trombosis de senos venosos cerebrales en 170 niños no neonatos encontró asociación entre: (1) mortalidad intrahospitalaria y ausencia de anticoagulación y (2) anomalías en el estado neurológico al alta o fallecimiento y descenso del nivel de conciencia a la presentación y presencia de un estado protrombótico conocido<sup>6</sup>. Sin embargo, este estudio no evalúo funcionalidad neurológica al alta ni su relación con enfermedades agudas concomitantes, trombosis de venas corticales e infarto encefálico.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y neuroimagenológicas de una primera TVI en niños no neonatos, diferenciarlas según la edad de presentación y analizar su asociación a mal pronóstico vital y funcional al momento del alta.

## Metodología

### Diseño del estudio

Análisis observacional de una cohorte de niños enrolados de forma consecutiva, con diagnóstico por neuroimágenes de TVI entre los 30 días y 18 años de edad, admitidos entre enero del 2003 y marzo del 2015 en el Departamento de Pediatría del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile y con evaluación por un neurólogo pediatra de la institución durante la estadía hospitalaria.

Para disminuir las variables confundentes, excluimos a los pacientes con TVI neonatal y con otras for-

mas de patología cerebrovascular concomitantes, además de los niños con antecedentes de alteraciones del desarrollo psicomotor o patología neurológica conocida que habitualmente cursa con epilepsia.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile (ID del proyecto: 160907008).

### Definiciones y recolección de datos

Definimos TVI como cualquier obstrucción, parcial o total, al flujo sanguíneo desde el parénquima encefálico hacia la vena cava superior por un trombo<sup>8</sup>. La definición de epilepsia utilizada es la sugerida por la *International League Against Epilepsy* (ILAE) al momento del inicio del estudio<sup>9</sup>. Las definiciones utilizadas para definir compromiso isquémico encefálico y/o hemorragia intracranal son las sugeridas por la *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA)<sup>10</sup>.

Se realizó un enrolamiento prospectivo en una base de datos previamente construida, acorde a los criterios y protocolos del *International Pediatric Stroke Study* (IPSS)<sup>6</sup>. Se registraron datos demográficos, de la presentación clínica y factores de riesgo para TVI: sexo, edad al momento de la TVI, días entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, síndrome de hipertensión endocraneal (cefalea, vómitos, vértigo, fotofobia, diplopía o ataxia; sin otra causa detectada), compromiso cuantitativo de conciencia (definido con puntaje < 12 puntos en la escala de coma de Glasgow (GCS) adaptada a la edad pediátrica), manifestaciones epilépticas (crisis sintomáticas generalizadas, crisis sintomáticas focales o estado de mal convulsivo), déficits focales (paresia, alteraciones agudas del lenguaje y visuales; con evidencia de lesión encefálica compatible), condiciones crónicas sistémicas (estados protrombóticos conocidos, incluyendo déficit de antitrombina, síndrome nefrótico, síndrome de antifosfolípidos, trombocitosis y anemia ferropiva; enfermedad cardíaca; neoplasias hematológicas; uso de fármacos procoagulantes; colitis ulcerosa), condiciones agudas sistémicas (infecciones, síndrome febril, deshidratación, anoxia, línea venosa central), condiciones crónicas locales (neoplasia intracranal), condiciones agudas locales (infección respiratoria alta, meningitis bacteriana aguda), uso/tipo de terapia anticoagulante (heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM)). Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio fueron obtenidos mediante un formulario prediseñado respetando los protocolos institucionales de recolección de datos.

Todos los pacientes con imágenes por resonancia magnética (RM) y venografía por RM (VRM) encefálicas evaluadas e informadas por un neurorradiólogo al

momento del diagnóstico (*Philips Achieva 1,5 T*; imágenes ponderadas en difusión, “Fluid Attenuated Inversion Recovery”, “Double Inversion Recovery” y T1; cortes axiales, coronales y parasagitales de 5 mm de grosor y separación de 2,5 mm entre los cortes).

El compromiso funcional al momento del alta fue medido utilizando el puntaje de la escala modificada de Rankin (mRS) para niños y categorizado en ausente (puntaje mRS 0), leve (puntaje mRS 1 o 2, con alteraciones neurológicas que no interfieren con la realización de actividades de la vida diaria) y marcado (puntaje mRS 3, 4 o 5, con alteraciones neurológicas que interfieren con la realización de actividades de la vida diaria)<sup>11,12</sup>. Definimos con mal pronóstico vital y funcional a todos los pacientes fallecidos durante la hospitalización o con compromiso funcional marcado al momento del alta.

### Análisis de datos

Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el programa IBM SPSS Statistics version 20 (IBM Corp., Somers, NY). Las características demográficas, clínicas y radiológicas de los sujetos en estudio fueron resumidas en frecuencias absolutas y relativas. Descartamos la hipótesis de normalidad en la distribución de la edad al momento de la TVI (Shapiro-Wilk  $p = 0,061$ ). Las variables continuas fueron expresadas como medianas y rangos intercuartil (RIC) o medias. Comparamos la distribución por edad de cada variable dicotómica clínicamente significativa con la prueba no paramétrica de U-Mann-Whitney (significación exacta bilateral establecida en  $p < 0,05$ ). Realizamos análisis univariado por regresión logística binaria para identificar la asociación entre cada una de las características clínicas/radiológicas y la chance de presentar marcado compromiso funcional o fallecer en el periodo agudo (expresado como Odds Ratios (ORs) y su correspondiente intervalo de confianza (IC) al 95%).

## Resultados

### Demográficos y características clínicas

Se identificaron 21 pacientes con TVI en el periodo de estudio. 12 niños (57,2%) y 9 niñas (42,8%). La mediana de edad al momento del evento agudo fue de 6,27 años (RIC, 0,74 y 10 años). La TVI fue detectada en 6 lactantes (< 2 años), 4 prescolares (2 a 5 años), 6 escolares (6 a 10 años) y 5 adolescentes (10 a 18 años).

En la tabla 1 se resumen las características clínicas al momento del diagnóstico y las diferencias en la distribución por edad de cada variable. El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico por RM/VRM de la TVI fue de 3,5 días. La edad promedio fue significativamente menor en el grupo de pacien-

**Tabla 1. Características Demográficas, Presentación Clínica, Factores de Riesgo para Trombosis y Terapia Anticoagulante de 21 pacientes pediátricos con trombosis venosa intracranal**

	N (%)	Media de edad (años)		Valor p*
		Presente	Ausente	
<b>Demográficos</b>				
Sexo femenino	9 (42,9)	7,17	5,15	0,422
Retardo diagnóstico > 48 h	9 (42,9)	3,73	7,74	0,041
<b>Presentación clínica</b>				
Síndrome de hipertensión endocraneal**	13 (61,9)	8,18	2,51	0,008
Descenso de la alerta (GCS < 12 puntos)	13 (61,9)	3,69	9,81	0,013
Crisis epilépticas sintomáticas	9 (42,9)	3,11	8,21	0,041
Déficits focales	5 (23,8)	7,59	5,53	0,495
<b>Factores de riesgo para trombosis***</b>				
Condiciones agudas				
Locales (cabeza y cuello)	8 (38,1)	3,89	7,33	0,268
Otitis, mastoiditis y/o sinusitis	4 (19)	5,96	6,04	0,897
Meningitis bacteriana	4 (19)	2,78	6,78	0,275
Sistémicas	9 (42,9)	5,15	6,68	0,862
Fiebre	7 (33,3)	5,43	6,32	0,971
Sepsis	8 (38,1)	4,83	6,76	0,697
Otras^	3 (14,3)	-	-	-
Condiciones crónicas				
Sistémicas	12 (57,1)	7,38	4,22	0,345
Estados protrombóticos^^	5 (23,8)	8,86	5,14	0,179
Déficit de antitrombina	2 (9,5)	-	-	-
Síndrome nefrótico	3 (14,3)	9,86	5,38	0,185
Otros^^^	2 (9,5)	-	-	-
Enfermedad cardíaca	4 (19)	2,66	6,82	0,065
Neoplasia hematológica	2 (9,5)	-	-	-
L-asparaginasa	2 (9,5)	-	-	-
Colitis Ulcerosa	1 (4,8)	-	-	-
Locales (cabeza y cuello)	1 (4,8)	-	-	-
Terapia anticoagulante				
Cualquiera	17 (80,9)	6,59	3,59	0,237
Heparina no fraccionada	14 (66,6)	5,08	7,91	0,585
Heparina de bajo peso molecular	3 (14,3)	12,8	4,88	0,035

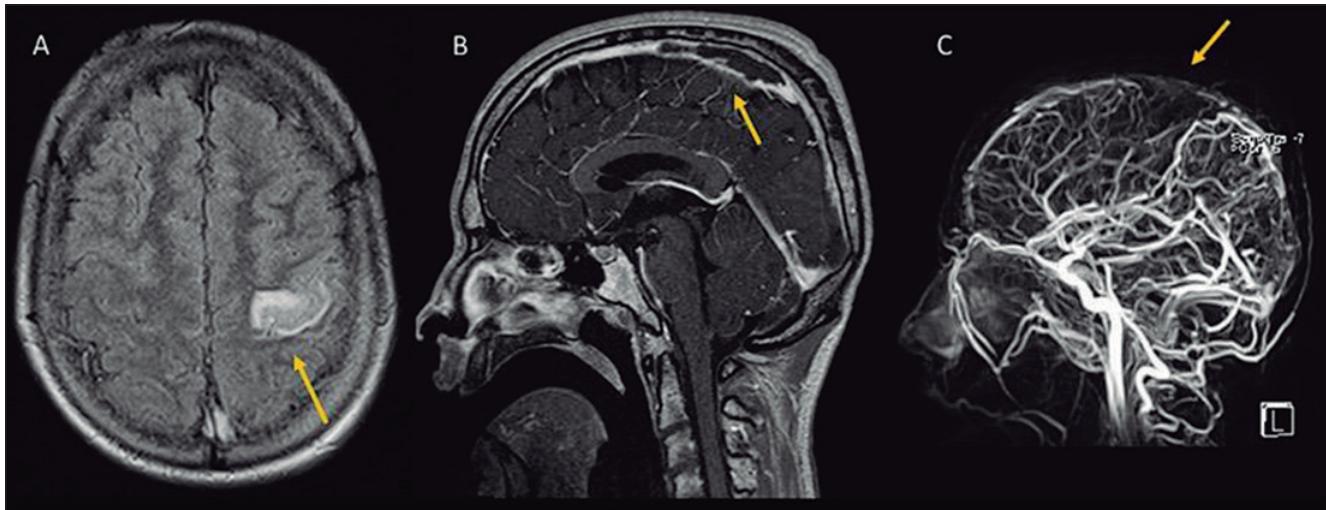
GCS: Glasgow Coma Scale. \*Valor p de la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para edad. \*\*Incluye cefalea, vómitos, vértigo, diplopia, fotofobia y ataxia. \*\*\*Los factores de riesgo no son mutuamente excluyentes. ^Incluye deshidratación (1), anoxia (1), línea venosa central (1). ^^Incluye alteraciones congénitas y adquiridas. ^^^Incluye síndrome de antifosfolípidos (1), trombocitosis/anemia ferropriva (1).

tes diagnosticados después de las 48 h de iniciados los síntomas en comparación con los diagnosticados de forma precoz. Se identificaron factores de riesgo para el desarrollo de una TVI en 20 pacientes (95,2%). No existieron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las edades para las distintas categorías de factores de riesgo, sin embargo, la edad promedio de los niños con cardiopatía tendió a ser menor que la de los pacientes sin enfermedad cardiológica. La edad promedio de los pacientes con compromiso de conciencia y crisis epilépticas fue significativamente menor a la de los niños sin estas manifestaciones, mientras que la edad promedio fue significativamente mayor en los pacientes con síndrome de hipertensión endocraneal.

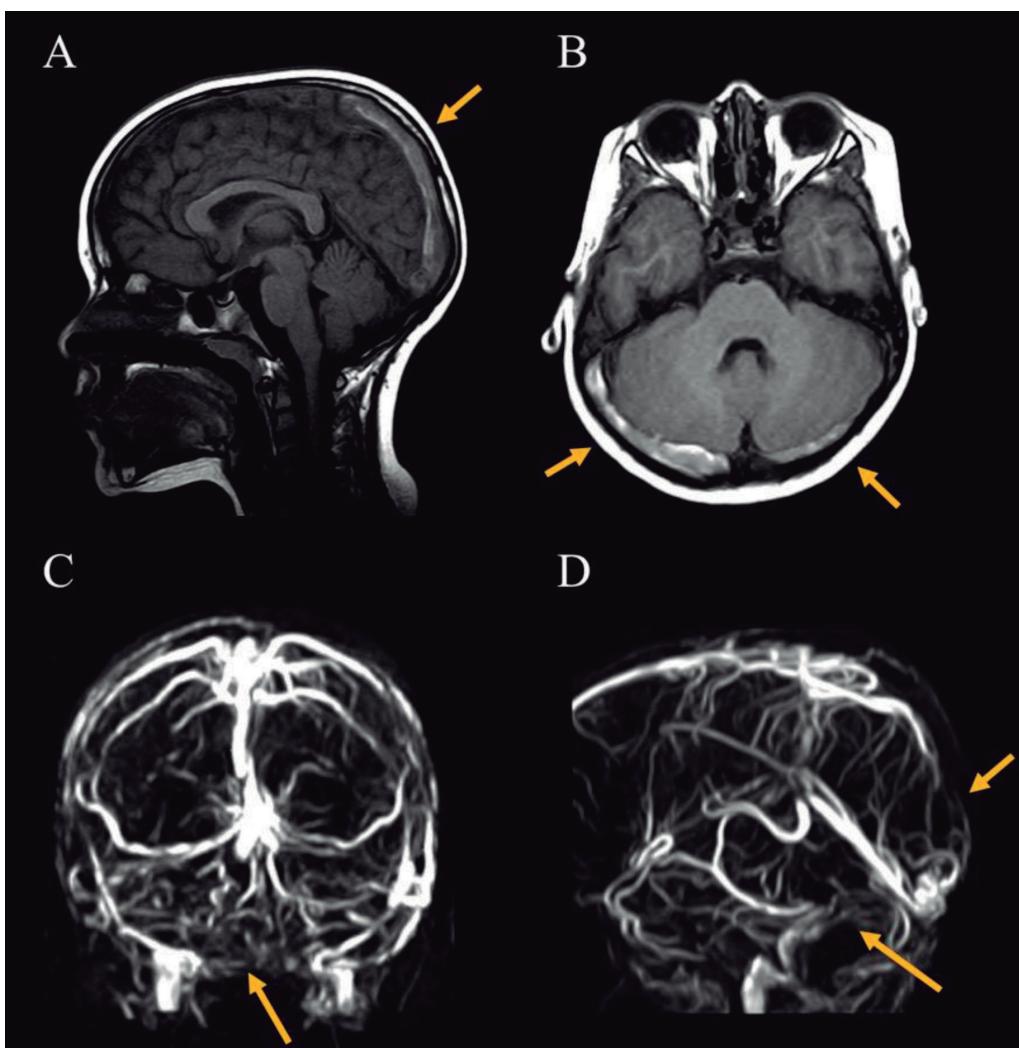
### Características radiológicas

En 19 niños (90,4%) se realizó RM/VRM como método diagnóstico inicial. En los 2 pacientes restantes, se realizó inicialmente tomografía computarizada (TC) de cerebro sin contraste y posterior realización de RM/VRM dentro de la primera semana de realizada la neuroimagen inicial. El TC falló en detectar 1 de 2 pacientes, el cual fue estudiado con RM/VRM.

La mayoría de los pacientes presentó trombosis del sistema venoso superficial (20/21; 95,2%). 12 pacientes (57,1%) con trombosis de múltiples senos. Los senos venosos con afección más frecuente fueron el sagital superior (Figura 1), los transversos y los sigmoideos (Figura 2). Existió compromiso concomitante de venas corticales en 10 casos (47,6%) y del sistema venoso



**Figura 1.** Imágenes por RM de encéfalo de un paciente de 15 años con leucemia linfoblástica aguda. **(A)** corte axial potenciado en T2 FLAIR muestra lesión hiperintensa compatible con infarto de la corteza previa postcentral izquierda. **(B)** corte sagital potenciado en T1 posterior a Gadolinio y **(C)** reconstrucción venosa muestran signos de trombosis del tercio medio y distal del seno sagital superior y de las venas corticales adyacentes. Destaca hiposeñal difusa de la médula ósea visible lo que es compatible con infiltración por patología de base.



**Figura 2.** Imágenes por RM de encéfalo de un paciente de 6 años con otomastoiditis bilateral. Cortes sagital y axial potenciados en T1 posterior a Gadolinio muestran signos de trombosis del tercio posterior del seno sagital superior (**A**) y ambos senos transversos (**B**). Reconstrucción venosa muestra signos de trombosis del tercio posterior del seno sagital superior y ambos senos transversos (**C** y **D**, flecha superior) y del seno sigmoideo derecho (**D**, flecha inferior).

**Tabla 2. Características radiológicas de la trombosis venosa intracranal y sus lesiones secundarias**

		Media de edad (años)		
	N (%)	Presente	Ausente	Valor p*
Número de senos comprometidos				
1	9 (42,9)	6,79	5,44	0,464
2	4 (19)	5,18	6,22	0,829
3 o más	8 (38,1)	5,57	6,31	0,595
Localización de la trombosis				
Seno sagital superior	14 (66,6)	6,74	4,58	0,443
Senos transversos	11 (52,4)	6,06	5,98	0,863
Derecho	7 (33,3)	5,06	6,51	0,287
Izquierdo	8 (38,1)	4,74	6,81	0,301
Senos sigmoideos	7 (33,3)	4,78	6,64	0,322
Derecho	6 (28,6)	3,96	6,85	0,154
Izquierdo	3 (14,3)	3,31	6,47	0,185
Seno recto	3 (14,3)	0,45	6,95	0,011
Venas coriales superficiales	10 (47,6)	6,22	5,84	0,756
Sistema venoso profundo	4 (19)	4,67	6,34	0,574
Lesión intracranial asociada				
Cualquiera	12 (57,1)	4,85	7,58	0,193
Infarto encefálico	11 (52,4)	5,04	7,11	0,314
Hemorragia intracranal	9 (42,9)	3,61	7,84	0,049
Hematoma del parénquima	8 (38,1)	4,03	7,25	0,161
Hemorragia Intraventricular	3 (14,3)	3,68	6,41	0,471

\*Valor p de la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para edad.

profundo en 4 casos (19%). Se detectaron 12 pacientes (57,1%) con alguna lesión encefálica (isquémica o hemorrágica) asociada a la TVI, 11 (52,4%) con infarto y 9 (42,9%) con hemorragia intracranal. La edad promedio de los pacientes con trombosis del seno recto y hemorragia intracranal fue significativamente menor en comparación con los niños sin estas características (Tabla 2).

### Terapia anticoagulante

De 17 pacientes (81%) que recibieron terapia anticoagulante durante el episodio agudo, 14 (66,7%) fueron tratados con HNF y 3 (14,3%) con HBPM. De los 4 pacientes que no recibieron terapia anticoagulante, 2 eran portadores de cardiopatías congénitas con inestabilidad hemodinámica grave, 1 niño con meningitis bacteriana y trombocitopenia y 1 paciente con hemorragia digestiva activa. Ningún paciente de la cohorte recibió trombolisis con alteplase ni trombectomía.

### Compromiso funcional al alta

Respecto al estado funcional al alta, 9 pacientes (42,9%) sin alteraciones, 4 niños (19%) presentaron compromiso funcional leve, 5 niños (23,8%) mostraron marcado compromiso funcional y 3 pacientes (14,3%) fallecieron previo al alta hospitalaria (2 de ellos por la patología de base: cardiopatía congénita

y meningitis bacteriana y un caso atribuible al infarto encefálico asociado a una hernia transtentorial).

Los pacientes con mal pronóstico vital o funcional presentaron con mayor frecuencia alguna condición crónica subyacente, trombosis del sistema venoso profundo e infartos del parénquima encefálico comparado con los sobrevivientes con compromiso funcional leve o ausente (Tabla 3).

### Discusión

El presente estudio entrega información detallada de las manifestaciones clínicas, condiciones predisponentes y hallazgos en neuroimágenes durante el periodo agudo en un grupo de niños con TVI posterior a la edad neonatal. La presentación clínica, el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico y algunas características radiológicas de la lesión son dependientes de la edad en la que ocurre el evento, además existen factores relacionados con el episodio índice predictores de mal pronóstico vital y funcional a corto plazo.

La edad de la cohorte fue similar a la descrita en estudios previos, con una elevada ocurrencia de TVI en pacientes menores de 2 años<sup>6</sup>. Aunque la incidencia parece estar relacionada inversamente con la edad, existe un aumento en la frecuencia del diagnóstico en

**Tabla 3. Variables clínicas y radiológicas asociadas a marcado compromiso funcional al alta o mortalidad aguda**

Características clínicas	OR (IC 95%)	Características radiológicas	OR (IC 95%)
Edad (incremento por año)	1,05 (0,88-1,25)	Trombosis de venas profundas	14 (1,3-150,8)
Retardo diagnóstico > 48 h	0,7 (0,12-4,23)	Sin trombosis de venas profundas	Ref.
Retardo diagnóstico < 48 h	Ref.	Trombosis de venas corticales superficiales	1,17 (0,2-6,81)
GCS < 12 puntos	2,57 (0,37-17,8)	Solo trombosis de senos venosos	Ref.
GCS 12-15 puntos	Ref.	Trombosis de múltiples senos venosos	0,29 (0,04-1,98)
Síndrome de hipertensión endocraneal	2,57 (0,37-17,8)	Trombosis de seno venoso único	Ref.
Sin síndrome de hipertensión endocraneal	Ref.	Trombosis de seno sagital superior	0,3 (0,05-1,99)
Crisis epilépticas a la presentación	0,7 (0,12-4,23)	Sin trombosis del seno sagital superior	Ref.
Sin crisis epilépticas a la presentación	Ref.	Trombosis de senos transversos	1,94 (0,32-11,8)
Déficit focal	3,3 (0,41-26,3)	Sin trombosis de los senos transversos	Ref.
Sin déficit focal	Ref.	Trombosis de senos sigmoideos	3,33 (0,5-22,1)
Cualquier condición crónica sistémica	11,2 (1,04-120,4)	Sin trombosis de los senos sigmoideos	Ref.
Sin condición crónica sistémica	Ref.	Trombosis de seno recto	4 (0,29-53,5)
Estado protrombótico conocido	3,3 (0,41-26,3)	Sin trombosis del seno recto	Ref.
Sin estado protrombótico conocido	Ref.	Lesión intracranal asociada	
Cualquier condición aguda sistémica	0,7 (0,12-4,23)	Infarto encefálico	15,8 (1,4-174,2)
Ausencia de condición aguda sistémica	Ref.	Sin infarto	Ref.
Cualquier infección de cabeza/cuello	0,12 (0,01-1,3)	Hemorragia intracranal	3,75 (0,6-23,9)
Sin infección de cabeza/cuello	Ref.	Sin hemorragia	Ref.
Meningitis bacteriana aguda	0,48 (0,04-5,57)	Hemorragia del parénquima	5,56 (0,81-38,2)
Sin meningitis bacteriana	Ref.	Sin hemorragia del parénquima	Ref.
Ausencia de anticoagulación	1,83 (0,2-16,5)	Hemorragia intraventricular	4 (0,29-53,5)
Presencia de anticoagulación	Ref.	Sin hemorragia intraventricular	Ref.

GCS: Glasgow Coma Scale. Ref.: referencia.

escolares y adolescentes, probablemente asociado a la presencia de un mayor número de condiciones protrombóticas.

Aunque encontramos una mayor proporción de pacientes de sexo masculino, no existieron diferencias en el pronóstico ni en la distribución etaria al comparar por sexo. Estudios prospectivos multicéntricos realizados en población adulta han determinado que el sexo femenino es un factor de riesgo independiente (corrigiendo por uso de anticoncepción oral, embarazo y puerperio) para el desarrollo de una TVI, además, las mujeres presentan mejor pronóstico neurológico a largo plazo que los hombres<sup>13</sup>. En contraste, la literatura pediátrica disponible muestra mayor frecuencia de esta condición en el sexo masculino y el pronóstico a corto y largo plazo es similar independiente al sexo<sup>1,6,14</sup>. La razón del predominio de la TVI pediátrica en varones es desconocida, se piensa que los estrógenos pueden jugar un rol protector, pero estudios comparando sujetos prepuberales y adolescentes no han mostrado

diferencias en la proporción por sexo de los afectados<sup>15,16</sup>.

Existen diferencias significativas en la presentación clínica de la TVI a diferentes edades. A menor edad es más frecuente encontrar compromiso cuantitativo de conciencia y crisis epilépticas, por el contrario, es menos frecuente detectar síntomas sugerentes de hipertensión endocraneal. Este hallazgo es importante, puesto que la mayoría de los estudio evaluando las diferencias edad-dependientes en la TVI incluyen recién nacidos y no existe claridad de las manifestaciones clínicas en los distintos grupos etarios pediátricos no neonatales<sup>5-8</sup>. Posiblemente, la presencia de suturas permeables, el menor umbral convulsivo, las dificultades comunicativas y la elevada frecuencia de hemorragias intracraneales en lactantes (5/6; 83%), similar a lo descrito en neonatos, se relacione con las características clínicas exhibidas<sup>17</sup>.

Encontramos un retraso significativo en el diagnóstico de la TVI pediátrica a menor edad. Este ha-

llazgo enfatiza la necesidad de tener un alto índice de sospecha ante la presencia de factores predisponentes, especialmente en menores de 2 años, en los cuales es difícil la detección del compromiso de conciencia y sintomatología neurológica focal.

Concordante con la literatura, la mayoría de los pacientes presenta al menos un factor de riesgo para TVI, principalmente condiciones sistémicas<sup>6</sup>. Aunque está descrito que los desencadenantes agudos, incluyendo infecciones y alteraciones hidroelectrolíticas, son más frecuentes en neonatos y lactantes, no encontramos diferencias significativas en la distribución de los factores de riesgo para TVI por edad<sup>8,18,19</sup>.

Los niños portadores de alguna condición crónica tienen una chance mayor de presentar mal pronóstico vital y funcional a corto plazo, posiblemente debido a la mortalidad de la condición subyacente y a la elevada frecuencia de lesiones isquémicas del parénquima encefálico observadas en este grupo (9/12; 75%).

La proporción detectada de estados protrombóticos fue similar a la descrita por el IPSS (23,8% vs. 20%), sin embargo, a diferencia de este estudio, no encontramos un aumento del riesgo de pronóstico adverso al presentar alguna de estas condiciones<sup>8</sup>. Aunque está recomendado realizar estudio de trombofilias a todas las TVI de etiología no precisada, la conducta terapéutica a largo plazo en estos casos es objeto de discusión<sup>6,8,20</sup>.

El estudio imagenológico a través de RM/VRM confirmó la sospecha diagnóstica en todos los casos, en cambio la TC no detectó la TVI en 1 de los 2 pacientes en los cuales fue escogido como exploración inicial. Aunque la angiografía con sustracción digital en fase venosa es considerada el “gold standard” en la detección de la TVI, métodos imagenológicos no invasivos como la RM/VRM y la angioTC con fase venosa (método no invasivo de elección en ausencia de imágenes por RM) tienen una elevada sensibilidad diagnóstica y son recomendadas como estudio inicial<sup>21,22</sup>.

Comparable a lo observado en estudios multicéntricos, la localización preferente de la trombosis fue en el sistema venoso superficial<sup>6</sup>. El compromiso venoso profundo es infrecuente y se asocia a mal pronóstico al alta. Los estudios realizados en población pediátrica no muestran asociación entre resultados adversos y TVI profunda, sin embargo, este es un predictor independiente de mortalidad aguda en población adulta<sup>23</sup>.

El porcentaje de lesiones encefálicas asociadas es similar al descrito en la literatura<sup>6</sup>. Un hallazgo importante es que la presencia de isquemia cerebral se relaciona con mal pronóstico vital y funcional a corto plazo. Aunque el IPSS no encontró asociación entre la existencia de lesiones del parénquima encefálico y alteraciones neurológicas al alta o mortalidad aguda, estudios previos en población pediátrica no neonatal asocian normalidad neurológica al año de una TVI con

ausencia de daño isquémico o hemorrágico cerebral durante el periodo agudo<sup>7</sup>. Es muy probable que algunas características de la lesión encefálica asociada, incluyendo la localización y el volumen del infarto, tengan implicancias pronósticas similares a lo observado en el ictus isquémico arterial<sup>24</sup>.

La mayoría de los pacientes recibió terapia anticoagulante durante la hospitalización, principalmente con HNF. La HBPM fue usada solo en 3 casos (todos con diagnóstico después del año 2011, mayores de 5 años y manejados en sala de baja complejidad). Si bien, existen diferencias significativas en el promedio de edad de los niños tratados con HNF y HBPM, los distintos criterios para la indicación de anticoagulantes utilizados a lo largo del periodo de estudio, restan relevancia clínica a este hallazgo. En la actualidad, la mayoría de los pacientes son tratados con HBPM, sin embargo, no existe evidencia de eficacia o seguridad diferencial entre ambas alternativas de anticoagulación<sup>6,8</sup>. En nuestros pacientes, la decisión dependió de la condición basal y de la experiencia del equipo tratante. A diferencia de los datos del IPSS, no encontramos asociación entre ausencia de anticoagulación y lesiones del parénquima encefálico o mal pronóstico a corto plazo<sup>6</sup>.

El bajo número de pacientes reclutados en la cohorte, la falta de análisis multivariado, el amplio rango de tiempo del estudio (con diferencias en los criterios y tipo de tratamiento anticoagulante realizados) y el sesgo de selección al realizar el estudio en un centro único, son las principales limitaciones reconocidas en el estudio. Sin embargo, la presencia de imágenes por RM y VRM informadas por un neurorradiólogo en todos los sujetos, la evaluación seriada por un neurólogo pediatra y la sistematización en la recolección de datos, son fortalezas que permiten considerar evidencia válida a la información entregada.

En conclusión, los niños con TVI presentan importantes diferencias clínicas y en neuroimágenes relacionadas con la edad. La elevada proporción de pacientes con retardo diagnóstico es reflejo del bajo índice de sospecha, sobretodo en edades menores. Tanto la localización profunda del trombo como la presencia de infartos del parénquima encefálico aumentan significativamente el riesgo de presentar mal pronóstico al alta. Puesto que la detección precoz de la TVI podría disminuir la ocurrencia de lesiones encefálicas secundarias, es recomendable solicitar neuroimágenes (RM/VRM o AngioTC con fase venosa) de forma temprana en grupos de riesgo, frente a la aparición de sintomatología neurológica de expresión e intensidad variable.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron

a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

#### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

**do:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

#### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### Referencias

1. DeVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med.* 2001;345(6):417-23.
2. Barnes C, Newall F, Furmedge J, et al. Cerebral sinus venous thrombosis in children. *J Paediatr Child Health.* 2004;40(1-2):53-5.
3. Grunt S, Wingeier K, Wehrli E, et al. Cerebral sinus venous thrombosis in Swiss children. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(12):1145-50.
4. Wasay M, Dai A, Ansari M, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: A multicenter cohort from the United States. *J Child Neurol.* 2008;23(1):26-31.
5. Berfelo F, Kersbergen K, Van Ommen C, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. *Stroke.* 2010;41(7):1382-8.
6. Ichord R, Benedict S, Chan A, et al. Paediatric cerebral sinovenous thrombosis: findings of the International Paediatric Stroke Study. *Arch Dis Child.* 2015;100(2):174-9.
7. Sébire G, Tabarki B, Saunders D, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain.* 2005;128(3):477-89.
8. Ichord R. Cerebral Sinovenous Thrombosis. *Front Pediatr.* 2017;5(July):1-7.
9. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-82.
10. Sacco R, Kasner S, Broderick J, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(7):2064-89.
11. Bulder M, Hellmann P, Van Nieuwenhuizen O, et al. Measuring outcome after arterial ischemic stroke in childhood with two different instruments. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(5):463-70.
12. Goeggel Simonetti B, Cavelti A, Arnold M, et al. Long-term outcome after arterial ischemic stroke in children and young adults. *Neurology.* 2015;84(19):1941-7.
13. Coutinho J, Ferro J, Canhão P, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke.* 2009;40(7):2356-61.
14. Heller C, Heinecke A, Junker R, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation.* 2003;108(11):1362-7.
15. Czlonkowska A, Ciesielska A, Gromadzka G, et al. Gender differences in neurological disease: Role of estrogens and cytokines. *Endocrine.* 2006;29(2):243-56.
16. Golomb M, Fullerton H, Nowak-Gottl U, et al. Male predominance in childhood ischemic stroke: Findings from the international pediatric stroke study. *Stroke.* 2009;40(1):52-7.
17. Lee S, Mirsky D, Beslow L, et al. Pathways for Neuroimaging of Neonatal Stroke. *Pediatr Neurol.* 2017;69:37-48.
18. Jordan L, Rafay M, Smith S, et al. Antithrombotic Treatment in Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis: Results of the International Pediatric Stroke Study. *J Pediatr.* 2010;156(5):704-10.
19. Moharir M, Shroff M, Pontigou A, et al. A prospective outcome study of neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *J Child Neurol.* 2011;26(9):1137-44.
20. Viegas L, Stoltz E, Canhão P, et al. Systemic thrombolysis for cerebral venous and dural sinus thrombosis: A systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(1):43-50.
21. Yock-Corrales A, Barnett P. The role of imaging studies for evaluation of stroke in children. *Pediatr Emerg Care.* 2011;27(10):966-77.
22. Leach J, Fortuna R, Jones B, et al. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics.* 2006;26 Suppl 1:S19-41-3.
23. Canhão P, Ferro J, Lindgren A, et al. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2005;36(8):1720-5.
24. Greenham M, Gordon A, Anderson V, et al. Outcome in childhood stroke. *Stroke.* 2016;47(4):1159-64.