

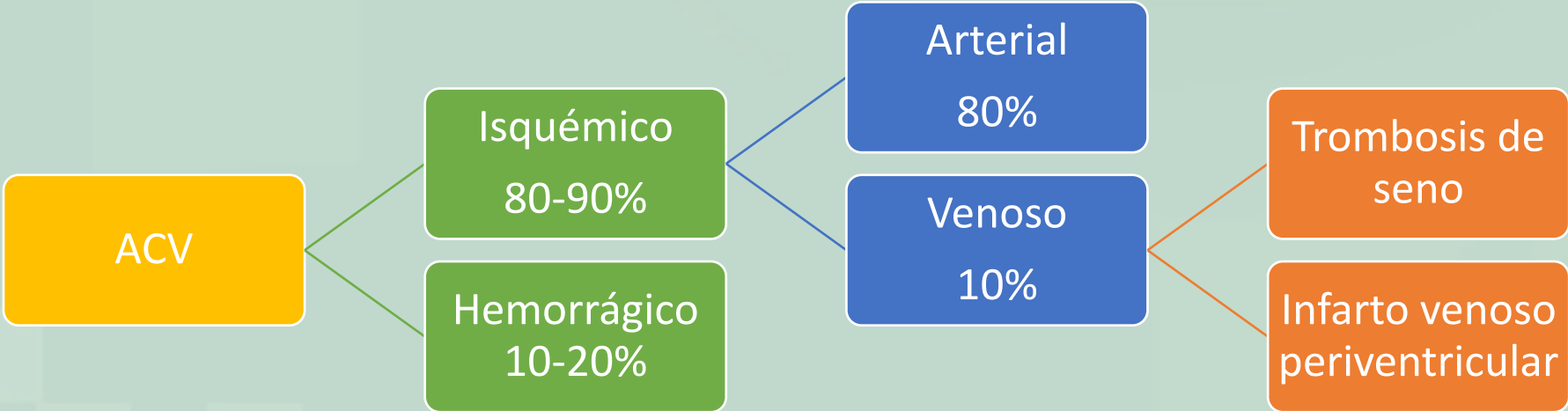
Infarto Cerebral Arterial Neonatal

Dra. M° Raquel Lipchak M.

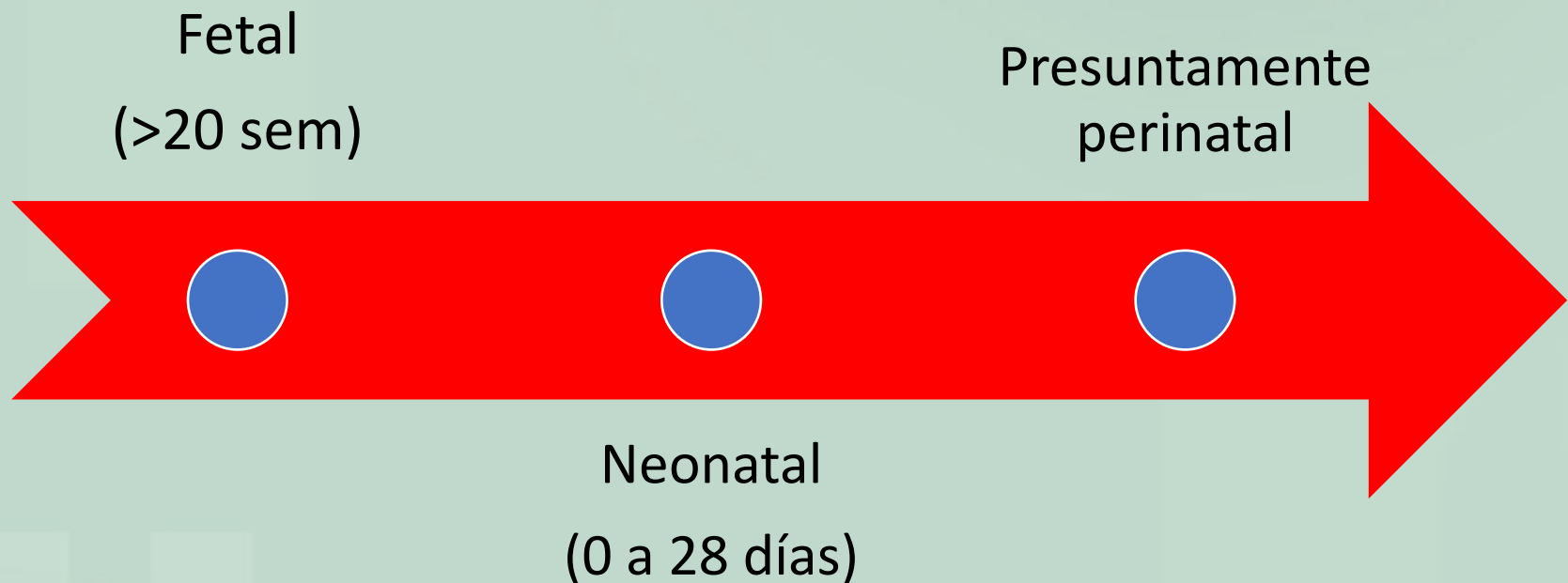
Hoja de ruta

- Generalidades
- Factores de riesgo
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Pronóstico
- Seguimiento y rehabilitación

Generalidades



Generalidades



- Raju TNK, Nelson KB, Ferriero D, Lynch J. NICHD–NINDS perinatal stroke workshop participants. Ischaemic 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;120:609–616.

Generalidades

- 1/ 2.000-5.000 RNT vivos
- Más frecuente
 - ♂
 - Afroamericanos
 - ACM 80%
- Mortalidad 3,5 / 100.000

- Li C et al., European Journal of Neurology 2017, 0: 1–10
- Muñoz D et al. Risk Factors for Perinatal Arterial Ischemic Stroke: A Case–Control Study, Cell Medicine 2018 Volume 10: 1-6
- Ferriero et al Management of Stroke in Neonates and Children, Stroke. 2019;50:e51–e96
- Van der Aa N et al, Neonatal Posterior Cerebral Artery Stroke, Developmental Medicine & Child Neurology 2013, 55: 283–290

Factores de riesgo

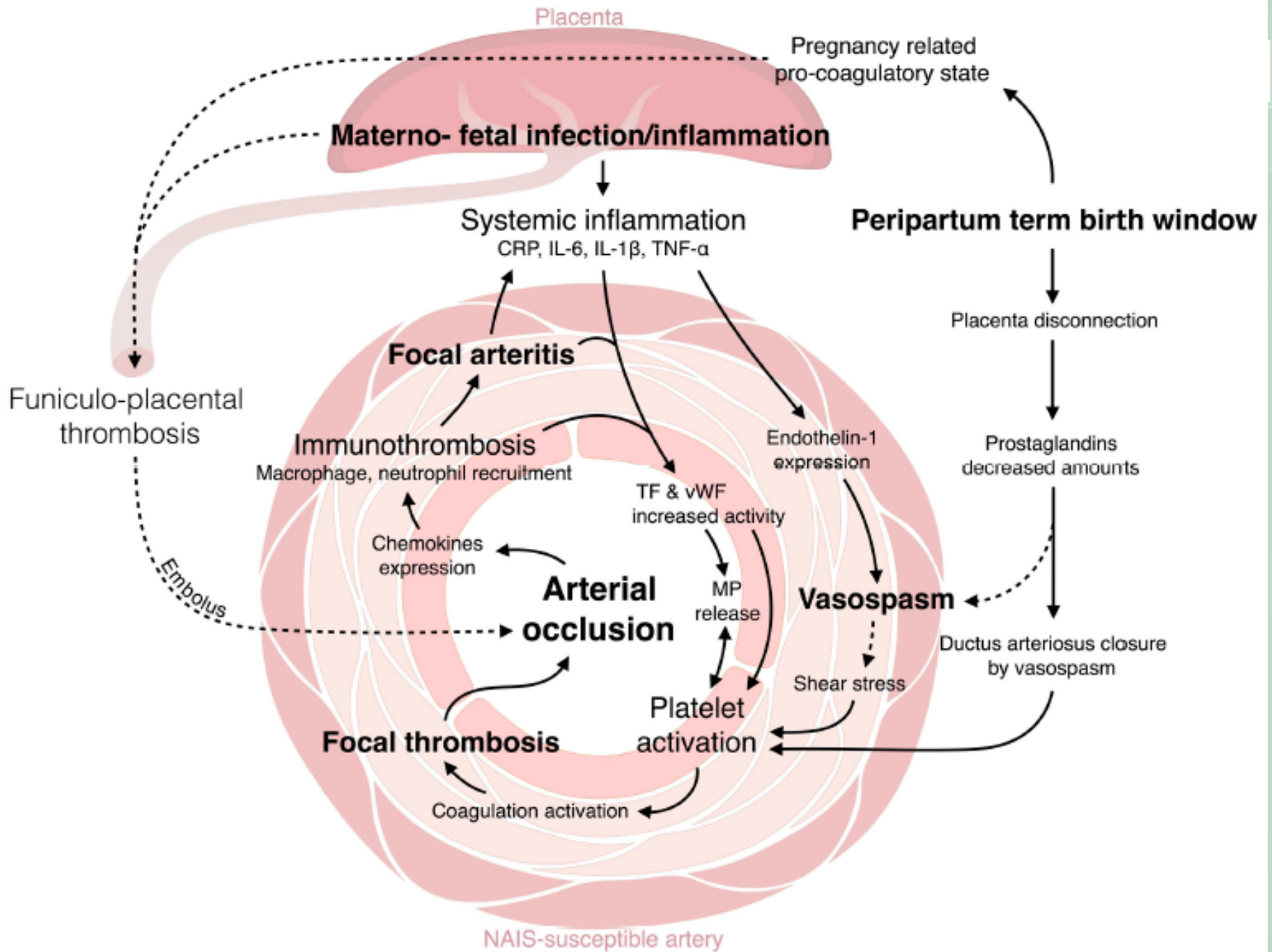
- SHE
- Fiebre materna
- Embarazo múltiple
 - RNPT
 - PEG
- Corioamnionitis
- OHA
- Registro fetal alterado
- Alteraciones del cordón
- Desprendimiento de placenta
- Parto con fórceps
- Cesárea de urgencia

- Anna-Lisa Sorg et al., Risk Factors for Perinatal Stroke, *Developmental medicine & child neurology* 2020, 62: 513–520
- Muñoz D et al. Risk Factors for Perinatal Arterial Ischemic Stroke: A Case–Control Study, *Cell Medicine* 2018 Volume 10: 1-6
- Li C et al., *European Journal of Neurology* 2017, 0: 1–10
- Ferriero et al Management of Stroke in Neonates and Children, *Stroke*. 2019;50:e51–e96

Factores de riesgo

- Mortinato
- Infección neonatal
- Asfixia periparto
 - Apgar <7 a los 5'
 - pH < 7.0
 - LA con meconio
- Hipoglicemia
- Hiperbilirrubinemia
- Sexo masculino
- Primigesta
- Alteraciones protrombóticas
 - Mutación COL4A1 (colágeno tipo IV)

- Anna-Lisa Sorg et al., Risk Factors for Perinatal Stroke, *Developmental medicine & child neurology* 2020, 62: 513–520
- Muñoz D et al. Risk Factors for Perinatal Arterial Ischemic Stroke: A Case–Control Study, *Cell Medicine* 2018 Volume 10: 1-6
- Li C et al., *European Journal of Neurology* 2017, 0: 1–10
- Ferriero et al Management of Stroke in Neonates and Children, *Stroke*. 2019;50:e51–e96



- Giraud A, Guiraut C, Chevin M, Chabrier S and Sébire G (2017) Role of Perinatal Inflammation in Neonatal Arterial Ischemic Stroke. *Front. Neurol.* 8:612.

Casos especiales

RNPT < 34 semanas

- 7/ 1.000
- Generalmente asintomáticos
- + riesgo si
 - Transfusión feto-fetal
 - Alteración de registro intraparto
 - Hipoglicemia
- Peor pronóstico, especialmente cognitivo

Cardiopatía congénita

- Hasta en 20%
 - 1/3 es prequirúrgico
- Difícil dg en los 1eros días por condición crítica
- Pronóstico dado también por
 - Desarrollo cerebral anormal
 - HIV
 - Daño sustancia blanca
 - Bajo peso

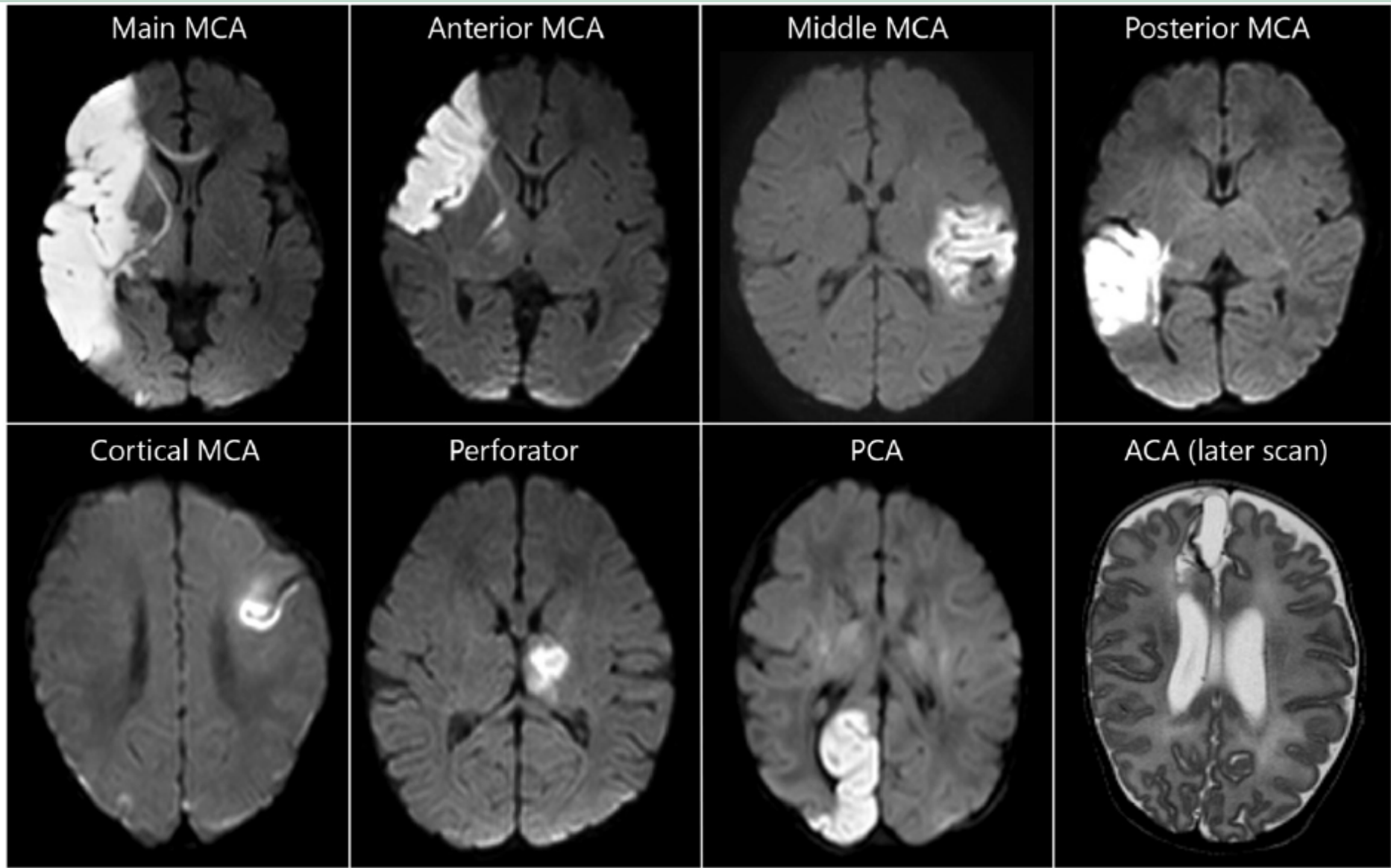
Sospecha clínica

- Crisis convulsiva clínica y/o electroclínica 80 %
- Alteración de conciencia 20%
- Dificultad de alimentación 15%
- Hipotonía 10%
- Apnea 10%

- Muñoz D et al. Risk Factors for Perinatal Arterial Ischemic Stroke: A Case–Control Study, Cell Medicine 2018 Volume 10: 1-6
- Ferriero et al Management of Stroke in Neonates and Children, Stroke. 2019;50:e51–e96

Diagnóstico por imágenes

- Sensibilidad ecografía
 - 68% al 3er día (infiltración macrofágica)
 - 85% a los 10 días
- Resonancia
 - Cercana a las 48 hrs. con difusión
 - Permite determinar vaso comprometido
 - Deja en evidencia estructuras afectadas
 - Pronóstico



- Wagenaar N, Martinez-Biarge M, van der Aa NE, et al. Neurodevelopment After Perinatal Arterial Ischemic Stroke. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20174164

Estudio

- Metabólico básico
- Ecocardiografía
- Ecografía renal
- Ecografía de vasos de cuello

Tratamiento: medidas generales

- Posición de cabeza en línea media
 - Fowler no altera flujo cerebral en RN
- Saturación y perfusión adecuada
 - HTA aumenta mortalidad y día-cama, pero debe tratarse gentilmente
- Normotermia
 - Evitar más estrés oxidativo y alta demanda energética
- Manejo metabólico
 - Glicemia normal o ligeramente elevada
 - Hipoglicemia produce daño cerebral
 - Hiperglicemia disminuye flujo sanguíneo
 - pH
 - ELP

Tratamiento: medidas generales



- Manejo de crisis convulsiva
 - 72 hrs si EEG N y asintomático
 - Hasta 3 meses en pacientes con afectación grave del SNC
- Aporte nutricional
- Manejo de
 - Infecciones
 - Anemia
 - Trastornos de coagulación
- Ferriero et al Management of Stroke in Neonates and Children, Stroke. 2019;50:e51–e96
- Basu Anna, Early intervention after perinatal stroke: opportunities and Challenges, Developmental Medicine & Child Neurology 2014, 56: 516–521

Tratamientos específicos: hipotermia

- Disminuye exitotoxicidad, estrés oxidativo, alteración de barrera hemato-encefálica y la inflamación
- Dado a fisiopatología resulta una alternativa obvia
- La dificultad está en reconocer el ICAN
- Excelente evidencia en animales en reducir volumen de la lesión
- Falta de evidencia en humanos
- En pacientes con EHI + ICAN, la hipotermia previene crisis convulsivas

- Giraud A, Guiraut C, Chevin M, Chabrier S and Sébire G (2017) Role of Perinatal Inflammation in Neonatal Arterial Ischemic Stroke. *Front. Neurol.* 8:612.
- Dumitrascu O et al., Still cooling after all these years: Meta-analysis of pre-clinical trials of therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2016, Vol. 36(7) 1157–1164
- Kalisvaart AC, Prokop BJ, Colbourne F. Hypothermia: Impact on plasticity following brain injury. *Brain Circ* 2019;5:169-78
- Harbert M et al., Hypothermia Is Correlated With Seizure Absence in Perinatal Stroke *Journal of Child Neurology* 26(9) 1126-1130
- Basu Anna, Early intervention after perinatal stroke: opportunities and Challenges, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2014, 56: 516–521

Tratamientos específicos: eritropoyetina

- Producida por neuronas y glías en el SNC en desarrollo
- Aumenta de forma fisiológica tras injuria cerebral
- Efecto anti inflamatorio y neuroprotector, por la disminución de liberación de radicales libres y apoptosis neuronal
- Aumenta angio y neurogénesis
- Estimula la diferenciación neuronal
- Múltiples dosis, ventana de acción más extendida que hipotermia
- Ensayo clínico en humanos en desarrollo muestra disminución de volumen de ICAN no significativo, a la espera de seguimiento clínico

- Giraud A, Guiraut C, Chevin M, Chabrier S and Sébire G (2017) Role of Perinatal Inflammation in Neonatal Arterial Ischemic Stroke. *Front. Neurol.* 8:612.
- Basu Anna, Early intervention after perinatal stroke: opportunities and Challenges, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2014, 56: 516–521
- Wagenaar N et al, Promoting neuroregeneration after perinatal arterial ischemic stroke: neurotrophic factors and mesenchymal stem cells, *Pediatric RESEARCH* Volume 83 | Number 1 | January 2018

Tratamientos específicos: Bloqueador IL-1

- Efecto antiinflamatorio
- Bloqueo de IL-1 α y IL-1 β
- Vida media corta
- Múltiples vías de administración
- Aprobado en población pediátrica para otras condiciones inflamatorias
- Seguridad probada

Tratamientos específicos

- Trombolíticos no tienen buen nivel de evidencia en RN, con alto riesgo de HIC grave
- Considerar HBPM en trombofilia grave, embolización múltiple, cardioembolismo
- Células madres neuronales o mesenquemáticas
 - Mejoría clínica en modelos animales
 - Riesgo de tumores
- Antioxidantes como la melatonina
- Antiinflamatorios como la minociclina, alopurinol, sildenafil
- Inhibidores de excitotoxicidad como el topiramato o cannabidiol

Pronóstico:

“todos caminan y hablan”

- Hemiparesia 37%
- Tr. Conducta 18%
- TEL 49%
- Epilepsia 9-15%
- Tr. Cognitivo 41%
- Recurrencia < 2%
- DI 8%
- Tr. Visuo-espacial 25%
- 2/3 ACP

- Riddell M et al, Mirror movements in children with unilateral cerebral palsy due to perinatal stroke: clinical correlates of plasticity reorganization, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2019, 61: 943–949
- Basu Anna, Early intervention after perinatal stroke: opportunities and Challenges, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2014, 56: 516–521
- Chabrier S et al, Multimodal Outcome at 7 Years of Age after Neonatal Arterial Ischemic Stroke, *J Pediatr* 2016 May; 172:156-161
- Ferriero et al Management of Stroke in Neonates and Children, *Stroke*. 2019;50:e51–e96
- Van der Aa N et al, Neonatal Posterior Cerebral Artery Stroke, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2013, 55: 283–290

Plasticidad

- La conectividad redundante antes de la adolescencia, permite reorganización y recuperación funcional
- A pesar del bloqueo en la injuria que logra la hipotermia, el fenómeno de plasticidad se da igual

- Kalisvaart AC, Prokop BJ, Colbourne F. Hypothermia: Impact on plasticity following brain injury. *Brain Circ* 2019;5:169-78.
- Basu Anna, Early intervention after perinatal stroke: opportunities and Challenges, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2014, 56: 516–521

Pronóstico basado en los MG

- Asimetría al examen en período neonatal no predice hemiparesia
- Ausencia de contorneo (fidgeting) o calidad anormal sugieren alteraciones neurológicas posteriores, pero son más sensibles en afectación difusa del SNC
- Ausencia de movimientos de ajetreo tiene buena especificidad para predecir PC en estos pacientes, pero es poco sensible

Pronóstico basado en la RM

- Para predecir hemiparesia
 - Brazo posterior de la capsula interna (77 a 100% -
→ hemiparesia)
 - GGBB
 - Giro precentral (50% → hemiparesia)
 - Pedúnculo cerebral
- ≈100%

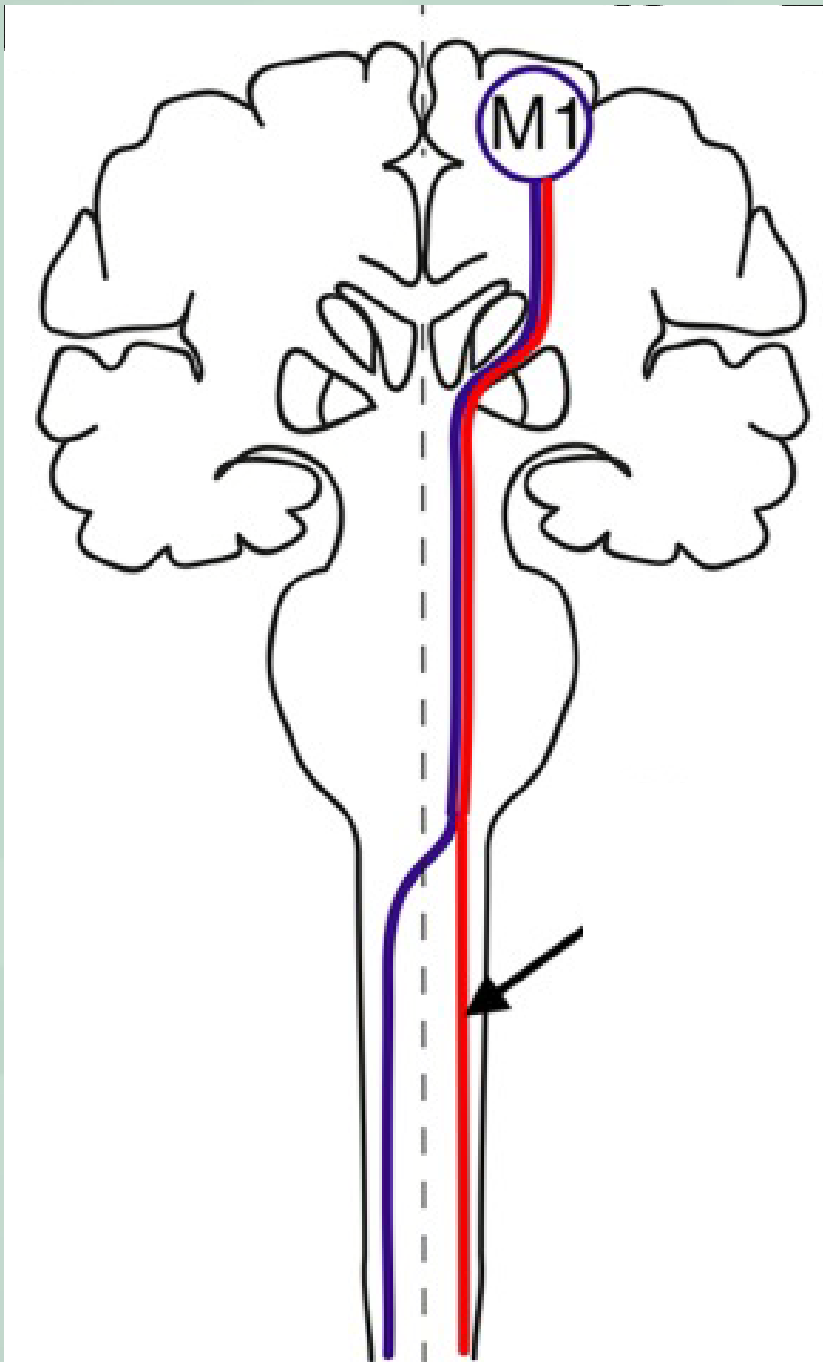
**La afectación del tracto corticoespinal se evidencia después de las 24 hrs.*

- Van der Aa N et al., Neonatal neuroimaging predicts recruitment of contralesional corticospinal tracts following perinatal brain injury, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2013, 55: 707–712
- Carlson H et al. Functional connectivity of language networks after perinatal stroke, *NeuroImage: Clinical* 23 (2019) 101861
- Basu Anna, Early intervention after perinatal stroke: opportunities and Challenges, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2014, 56: 516–521
- Wagenaar N et al, MR imaging for accurate prediction of outcome after perinatal arterial ischemic stroke: sooner not necessary better, *Eur J Paediatr Neurol.* 2017 Jul;21(4):666-670.

Pronóstico basado en la RM

- En cuanto al lenguaje, influye más la localización (compromiso de fascículo arcuato) que la extensión
- Compromiso visual cuando se afectan las radiaciones ópticas.
 - RM a los 3 meses

- Van der Aa N et al., Neonatal neuroimaging predicts recruitment of contralesional corticospinal tracts following perinatal brain injury, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2013, 55: 707–712
- Carlson H et al. Functional connectivity of language networks after perinatal stroke, *NeuroImage: Clinical* 23 (2019) 101861
- Basu Anna, Early intervention after perinatal stroke: opportunities and Challenges, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2014, 56: 516–521
- Van der Aa N et al, Neonatal Posterior Cerebral Artery Stroke, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2013, 55: 283–290



- Weliniarz Q et al, The corticospinal tract: Evolution, development, and human disorders, *Develop Neurobiol* 2017 (77): 810–829

Pronosticando la capacidad motora

- Los pacientes con hemiparesia tienen mayor cantidad de movimientos en espejo, asociado a un haz corticoespinal ipsilateral más desarrollado (RM y RMf)
 - Alteración en la maduración de vías transcalloas que inhiben movimientos ipsilaterales
 - Corteza sana inerva en forma bilateral
- Predictor mas “barato”

- Riddell M et al, Mirror movements in children with unilateral cerebral palsy due to perinatal stroke: clinical correlates of plasticity reorganization, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2019, 61: 943–949
- Basu Anna, Early intervention after perinatal stroke: opportunities and Challenges, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2014, 56: 516–521

Pronosticando el nivel cognitivo

- Menor nivel de
 - Inteligencia global
 - Habilidades verbales
 - Memoria de trabajo
 - Velocidad de procesamiento
 - Atención
- Afectación de GGBB da peor pronóstico
 - Considerarlo en ACP

- Westmacott R et al, Age at Stroke and Cognitive Outcome, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2010, 52: 386–393
- Van der Aa N et al, Neonatal Posterior Cerebral Artery Stroke, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2013, 55: 283–290

Pronosticando las alteraciones del lenguaje

- La lateralización del lenguaje hacia el hemisferio izquierdo ocurre cerca de los 10 años y termina de afianzarse después de los 20 años
- Esta plasticidad permite que la mayoría de las habilidades del lenguaje se mantengan.
- Capacidades superiores del lenguaje se ven afectadas: habilidades comprensivas, sintaxis, inferencias y memoria verbal.

- Carlson H et al. Functional connectivity of language networks after perinatal stroke, *NeuroImage: Clinical* 23 (2019) 101861
- Westmacott R et al, Age at Stroke and Cognitive Outcome, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2010, 52: 386–393

Pronosticando epilepsia

- ¿Por qué podría haber epilepsia posteriormente?
 - Pérdida de neuronas inhibitoria
 - Brote de axones con sinapsis excitatorias
- Mala evidencia
 - Estudios con distintos tipos de ACV
 - Inclusión de crisis clínicas, eléctricas, electro-clínicas
 - Tiempo de monitorización EEG variable
 - Tiempo de seguimiento variable
- Status tendría mejor correlación
- FAEs no previene epilepsia posterior

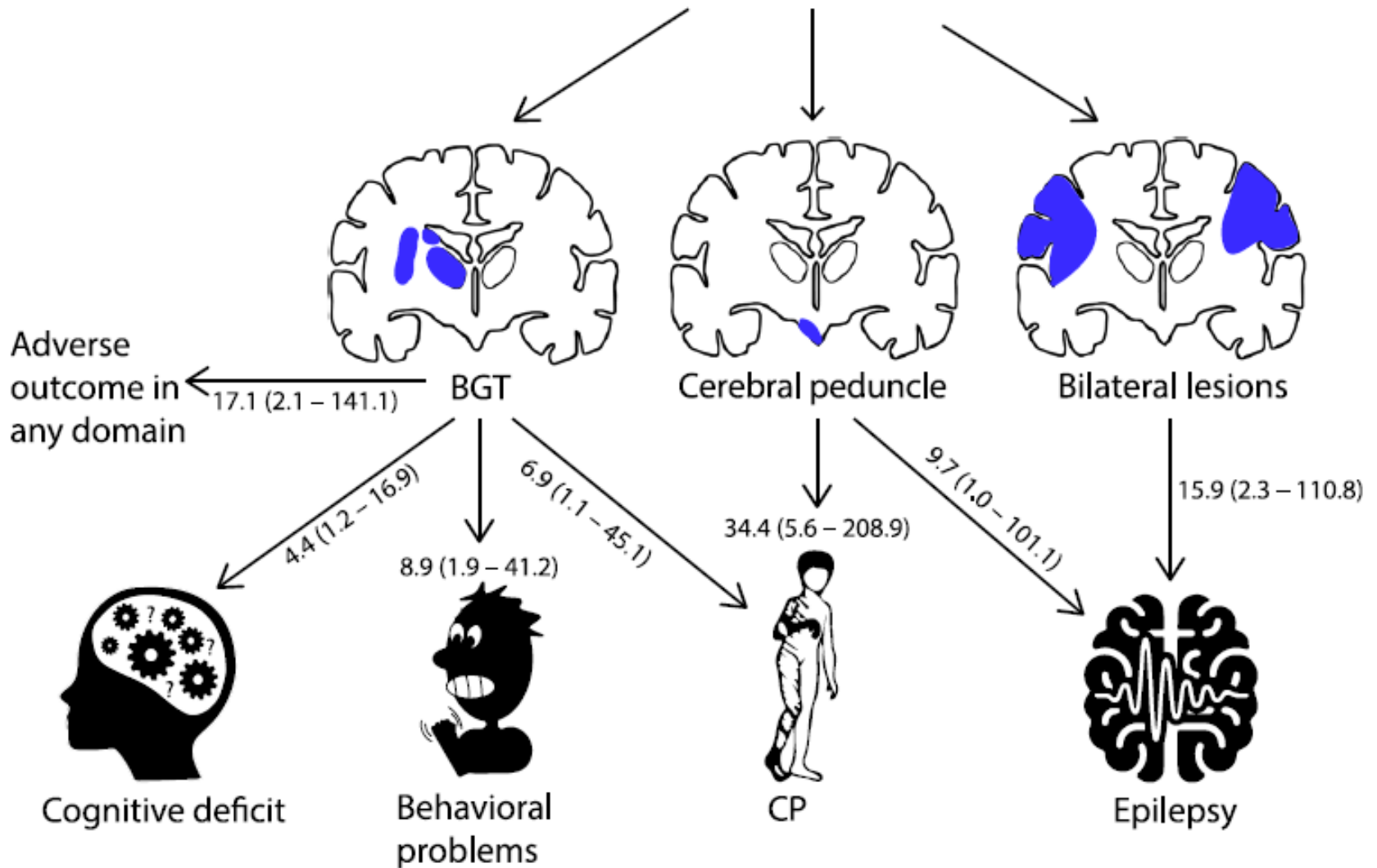
TABLE 4 Adverse Outcome Domains per Stroke Territory Subtypes

PAIS Type and Outcomes (No. With Data)	Total (<i>n</i> = 161), <i>n</i> (%)	Main MCA (<i>n</i> = 31), <i>n</i> (%)	Anterior MCA Branch (<i>n</i> = 17), <i>n</i> (%)	Middle MCA Branch (<i>n</i> = 21), <i>n</i> (%)	Posterior MCA Branch (<i>n</i> = 28), <i>n</i> (%)	Cortical MCA Branch (<i>n</i> = 21), <i>n</i> (%)	Perforator Branch (<i>n</i> = 27), <i>n</i> (%)	PCA or ACA (<i>n</i> = 16), <i>n</i> (%)
CP, <i>N</i> = 161	49 (30)	31 (100)	2 (12)	4 (19)	6 (21)	0 (0)	4 (15)	2 (13)
Cognitive deficit, <i>n</i> = 160	37 (23)	17 (57)	1 (6)	3 (14)	8 (29)	3 (14)	2 (7)	3 (19)
Language delay, <i>n</i> = 145	34 (23)	15 (58)	4 (25)	2 (10)	5 (20)	3 (17)	3 (11)	2 (17)
Postneonatal epilepsy, <i>n</i> = 151	18 (12)	12 (41)	1 (6)	0 (0)	3 (12)	0 (0)	0 (0)	2 (13)
Behavioral problems, <i>n</i> = 126	31 (25)	10 (37)	4 (31)	1 (6)	6 (25)	2 (13)	3 (17)	5 (42)
Visual field defect, <i>n</i> = 96	17 (18)	12 (48)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	0 (0)	0 (0)	3 (27)
Combination of adverse outcomes, <i>n</i> = 161	50 (31)	26 (84)	3 (18)	2 (10)	8 (29)	2 (10)	2 (7)	7 (44)
Within normal range, <i>n</i> = 161	74 (46)	0 (0)	9 (53)	13 (62)	12 (43)	15 (71)	18 (67)	7 (44)

Number of infants tested per outcome domain are presented in the first column.

- Wagenaar N, Martinez-Biarge M, van der Aa NE, et al. Neurodevelopment After Perinatal Arterial Ischemic Stroke. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20174164

Non-main MCA branch (n = 130)



- Wagenaar N, Martinez-Biarge M, van der Aa NE, et al. Neurodevelopment After Perinatal Arterial Ischemic Stroke. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20174164

Rehabilitación

- En relación al uso de la mano, se busca potenciar la innervación contralateral desde el lado afectado o inhibir la ipsilateral
 - La terapia de restricción del movimiento aporta en este modelo fisiopatológico (Nivel A)
 - El entrenamiento precoz + terapia de restricción sería lo más útil
 - Evaluar momento de implementación para evitar que mano no parética pierda función por plasticidad anómala
-
- Kirton Adam, Predicting developmental plasticity after perinatal stroke, *Developmental medicine & child neurology* 2003, 55: 681
 - Basu Anna, Early intervention after perinatal stroke: opportunities and Challenges, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2014, 56: 516–521
 - Basu Anna, Early intervention after perinatal stroke: opportunities and Challenges, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2014, 56: 516–521
 - Hebert D et al, Canadian stroke best practice recommendations: Stroke rehabilitation practice guidelines, update 2015, *International Journal of Stroke* 2016, Vol. 11(4) 459–484
 - Ferriero et al Management of Stroke in Neonates and Children, *Stroke*. 2019;50:e51–e96

Rehabilitación

- Observación e imitación de acciones, en escolares y adolescentes (nivel C)
 - Estimulación transcraneal (nivel C)
 - OTP (nivel C)
 - Toxina botulínica (nivel C)
 - Tenotomias (nivel C)
 - Equipo multidisciplinario (nivel A)
-
- Basu Anna, Early intervention after perinatal stroke: opportunities and Challenges, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2014, 56: 516–521
 - Hebert D et al, Canadian stroke best practice recommendations: Stroke rehabilitation practice guidelines, update 2015, *International Journal of Stroke* 2016, Vol. 11(4) 459–484

Seguimiento

“Dado que las secuelas no se conocen hasta que el paciente alcanza ciertos niveles madurativos el seguimiento debe ser a largo plazo”

- Evaluar GMFCS y MACS
- El mejor momento para establecer pronóstico es a los 3 meses
- Considerar alteraciones psiquiátricas y socioemocionales

Infarto Cerebral Arterial Neonatal

Dra. M^o Raquel Lipchak M.