

Artículo original

Concentración sérica de proteína C y S en niños con enfermedad cerebrovascular isquémica aguda y controles sanos

Dra. Matilde Ruiz García,* Dra. Silvia Terán Escalera,* Dra. Cristina Sosa de Martínez,** Química Lina Romero Guzmán,*** Lab. Ana María Hernández Camarillo***

Resumen

Objetivo: Comparar los valores de las proteínas C y S entre los niños con enfermedad cerebrovascular isquémica aguda y sus controles sanos.

Diseño y metodología: Estudio observacional, prospectivo, transversal, comparativo, clínico.

Sitio y fecha: Instituto Nacional de Pediatría, durante abril y mayo del 2002.

Material y métodos: Previo consentimiento informado de los padres se seleccionaron todos los pacientes hospitalizados con edades comprendidas entre seis meses a 18 años con enfermedad cerebrovascular isquémica y evolución igual o menor a 14 días confirmada por clínica y tomografía axial computarizada o resonancia magnética cerebral. Se investigaron datos demográficos, antecedentes familiares, neonatales y personales de trombosis; manifestaciones clínicas, datos neuroradiológicos y probable etiología de la enfermedad cerebrovascular isquémica. Se determinaron concentraciones de proteína C y S. Se utilizó un control sano por paciente, pareado por edad y género.

Análisis estadístico: La información se describió gráfica y numéricamente, esto último mediante estadísticas descriptivas. Las contrastaciones utilizadas fueron la prueba de Wilcoxon, de dos colas con $\alpha = 0.05$.

Resultados: Diez pacientes cumplieron con los criterios de selección. Al contrastar los valores de proteína C de los casos, con los controles, se encontraron diferencias significativas ($p = 0.03$), no así cuando se contrastó la proteína S.

Discusión: Las diferencias significativas en la contrastación de los valores de proteína C ponen de manifiesto la importancia de tomar en cuenta dichas proteínas como factores de riesgo en la génesis de enfermedad cerebrovascular isquémica en los niños.

Palabras clave: Enfermedad cerebrovascular isquémica, proteína C, proteína S, trombosis.

Abstract

Objective: To compare the values of protein C and S between children with acute ischemic cerebrovascular disease and healthy controls.

Methodological design: Observational, prospective, transverse, comparative, clinical study.

Place and date: Instituto Nacional de Pediatría, April to May 2002.

Material and Methods: Previously informed consent, from 6 months to 18 years of age hospitalized patients were selected. The diagnosis of ischemic cerebrovascular disease of 14 days or less duration was substantiated clinically and by computerized axial tomography or cerebral magnetic resonance. The following information was recorded: demographic data, family, neonatal and personal history of thrombosis; clinical manifestations, neuro-radiologic data and probable cerebrovascular ischemic etiology. Serum concentrations of C and S proteins were determined. A healthy control was used per patient, paired by age and gender.

Statistical analysis: The information was described graphically and numerically, the latter by the use of descriptive statistics. The contrasts used were Wilcoxon's test, of two tails with $\alpha = 0.05$

Results: Ten patients fulfilled the selection criteria. When contrasting the values of protein C of the cases with the controls, they were significant differences ($p = 0.03$), not so, when the protein S was contrasted.

Discussion: The significant differences in the contrast of protein C values shows the importance of taking into consideration these proteins as risk factors in the genesis of ischemic cerebrovascular disease in children.

Key words: Cerebrovascular ischemic disease, protein C, protein S, thrombosis.

Introducción

Shoenberg y cols.¹ señalan que la frecuencia anual de la enfermedad cerebrovascular (ECV) en niños en 1978 fue de 2.5 por 100,000 habitantes y Broderick y cols.² en 1993 la observaron en niños de 2.7 por 100,000.

La etiología de ECV isquémica en la edad pediátrica se identifica sólo en un 30 a 40%³. Las causas más comunes de ECV isquémica identificadas en el estudio de Delsing y cols.⁴ fueron: complicaciones cardiológicas 22%, posinfecciosas 16%, enfermedad vascular 10%, misceláneas 10%. En una serie de 91 niños con ECV isquémica Koh y cols.⁵ encontraron que la deficiencia de proteína C en un 2% y la de S en 5% fueron el factor etiológico.

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se han señalado hemiplejía, 86%; convulsiones, 27%; disfasia, 23%; cefalea, 11%; alteraciones del estado de conciencia 11%⁶.

Las proteínas C y S se sintetizan en el hígado⁷. La proteína C se activa por la trombina en presencia de trombomodulina y requiere a la proteína S como cofactor para inhibir los factores Va y VIIIa, que limitan la generación de factores Xa y IIa⁸. La prevalencia de deficiencia hereditaria de proteína C en la población sana es de 1.45 por 1000⁹ y la de proteína S, de 70.0 por 10,000¹⁰. La deficiencia hereditaria de las proteínas C y S se transmite en forma autosómica dominante y la deficiencia adquirida puede presentarse en la insuficiencia hepática, en infecciones graves, en la coagulación intravascular diseminada, por el uso de cumarinas, de L-asparaginasa, de ciclofosfamida, de 5-fluoracilo y de metotrexate⁸.

El objetivo de este estudio fue comparar los valores de las proteínas C y S de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica aguda y sus controles sanos.

Material y métodos

Estudio observacional, prospectivo, transversal, comparativo, clínico¹¹ en el Instituto Nacional de Pediatría para estudiar a todos los pacientes entre seis meses y 18 años de

edad con enfermedad cerebrovascular isquémica confirmada por clínica y tomografía axial computarizada, resonancia magnética o ambos estudios, con un tiempo de evolución igual o menor a 14 días. Se excluyeron los pacientes que recibieron cumarínicos una semana antes del estudio.

Previo consentimiento informado de los padres, se investigaron en los pacientes con ECV isquémica: perfil demográfico, antecedentes familiares, antecedentes neonatales y personales de trombosis, tiempo de evolución, manifestaciones clínicas. Se realizó una angiografía cerebral para determinar el tipo de lesión vascular y el territorio afectado. Se completó la investigación de la etiología según evaluación protocolizada del Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría donde se evalúan y descartan causas cardiológicas, congénitas y adquiridas, inmunológicas que incluyen lupus eritematoso y síndrome antifosfolípido, hematológicas, vasculopatías e infecciones.

En todos los pacientes se determinaron biometría hemática, tiempo de coagulación, química sanguínea, anticardiolipinas, antibetaglicoproteína 1 y proteínas C y S.

Se utilizó un control por cada paciente pareado por edad y género, cuya muestra de sangre se obtuvo del área de toma de productos previo consentimiento informado de los padres de un niño(a) sano, quien iba a ser sometido a un procedimiento de cirugía ambulatoria.

Se tomaron 5 mL de sangre venosa en dos tubos (2.5 mL por tubo) con solución de citrato de sodio relación de 1 en 9, y se sometió a una temperatura entre 4 y 8 grados centígrados.

Para la determinación cuantitativa de los niveles séricos de proteína C funcional, se utilizó el paquete de STA-STACLOT* PROTEIN C, que se basa en la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada. La variación normal de la proteína C es de 70 a 130%. Para la determinación cuantitativa de los niveles séricos de proteína S se utiliza el paquete STA-STACLOT* PROTEIN S que se basa en la inhibición del factor V activado. La variación normal de la proteína S es de 65 a 140%.

La información se describió gráfica y numéricamente; esto último mediante estadísticas descriptivas, obtención de medidas de tendencia central y de dispersión. A manera de variable explicativa fungió la pertenencia a grupo: problema o control. Se contrastaron los niveles de proteína C y los de la proteína S, entre ambos grupos mediante la prueba de Wilcoxon, dos colas con un nivel de significación de 0.05¹².

* Servicio de Neurología.

** Departamento de Metodología de la Investigación.

*** Laboratorio de Hematología-Oncología.
Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dra. Matilde Ruiz García. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco México 04530 D.F.

Recibido: febrero, 2003. Aceptado: mayo, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas, neuroimagen, angiografía cerebral y etiología de la enfermedad cerebrovascular isquémica

	Presente	Ausente
Manifestaciones clínicas		
Cefalea	4	6
Crisis convulsivas parciales	5	5
Alteraciones de la conciencia	4	6
Disfasia	5	5
Ataxia	1	9
Paresia		
Monoparesia	3	7
Hemiparesia	7	3
Trastornos de la sensibilidad	1	9
Neuroimagen TAC y/o IRM cerebral		
Isquemia lóbulo frontal		
Derecha	0	10
Izquierda	3	7
Isquemia lóbulo parietal		
Derecha	0	10
Izquierda	5	5
Isquemia lóbulo temporal		
Derecha	0	10
Izquierda	1	9
Isquemia lóbulo occipital		
Derecha	0	10
Izquierda	3	7
Isquemia cápsula interna		
Derecha	1	9
Izquierda	2	8
Isquemia centro semioval	1	9
Angiografía cerebral (n = 6)		
Trombosis	3	3
Vasculitis	1	5
Adelgazamiento vascular	1	5
Oclusión arteria cerebral media	1	5
Oclusión arteria cerebral anterior	2	4
Oclusión arteria cerebral posterior	0	10
Etiología		
Neuroinfección viral	1	9
Glomerulonefritis post-estreptocócica	1	9
Traumatismo encefalocraneano severo	1	9
Patología cardíaca (n = 8)		
Aorta bivalva	2	6
Foramen oval permeable	1	7
Patología inmunológica (n = 7)		
Síndrome antifosfolípido	1	6
Patología metabólica (n = 7)	0	7

Cuadro 2. Comparación de los niveles de proteína C y S entre los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica y el grupo control

	Grupo I Pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica (n = 10)			Grupo II Control (n = 10)			Prueba de Wilcoxon
	Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo	
Proteína C	117	69	178	77.5	71	101	p = 0.03
Proteína S	83	63	110	75	68	113	0.5

Resultados

Diez pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica aguda cumplieron los criterios de selección del estudio. Ocho fueron del género masculino. La mediana de la edad de presentación fue de siete años nueve meses, con límites entre uno y 13 años. La mediana del tiempo de evolución de los síntomas fue de 5.9 días con límites entre 0.08 y 14 días. Ningún paciente tuvo antecedentes familiares ni personales de trombosis.

El cuadro 1 muestra en la parte superior las manifestaciones clínicas. En la parte media superior, muestra los datos de los estudios de neuroimagen. Sólo en seis pacientes se realizó angiografía cerebral cuyos resultados se ven en la parte media inferior del cuadro. Se estudió a los pacientes con ECV isquémica con una busca de factores de riesgo como posibles responsables de ECV isquémica, como se ve en la parte inferior del cuadro.

Al contrastar los valores de proteína C de los casos, con los controles, se encontraron diferencias significativas ($p=0.03$); no las hubo cuando se contrastó la proteína S (cuadro 2).

Discusión

Pese al reducido tamaño de la muestra, al contrastar los valores de las proteínas C y S, se observaron diferencias significativas en el caso de la primera ($p=0.03$). Koh y cols.⁵ y Manzini y cols.¹³ señalan que la deficiencia de proteínas C y S debe considerarse como factor de riesgo importante en la génesis de la ECV isquémica en niños y que su identificación es necesaria para un adecuado manejo de la trombosis y la profilaxis por el riesgo potencial de recurrencias.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en nuestro estudio fueron la hemiparesia en siete pacientes, crisis convulsivas y disfasia en cinco. Esto coincide con lo hallado en el estudio retrospectivo de Delsing y cols.⁴ en 31 niños con ECV isquémica y con el de Nagajara y cols.⁶ en 43 niños (cuadro 3). Hubo pocos casos de cefalea en nuestra serie comparada con lo hallado por Nagajara y cols.⁶ y

Mancini y cols.¹³. Esto probablemente se debe a que la cefalea es un síntoma subjetivo que se valora mejor en niños mayores.

Las lesiones isquémicas observadas en los estudios de neuroimagen fueron unilaterales y de tipo arterial en todos los pacientes. En siete, las lesiones se hallaban en la circulación anterior y en tres, en la circulación posterior. No se encontraron lesiones en el tallo cerebral o en el cerebelo, a diferencia del estudio de Nagajara y cols.⁶ donde se identificaron pacientes con lesiones isquémicas bilaterales y en el estudio de De Veber y cols.¹⁴ en el que se observaron trombosis arteriales y venosas (cuadro 3). Estas diferencias probablemente se deben al número reducido de pacientes en nuestro estudio.

En siete de diez pacientes se identificó la etiología de la ECV isquémica de la siguiente forma: dos pacientes tenían aorta bivalva sin estenosis; uno presentó foramen oval permeable y síndrome antifosfolípido en quien la ECV isquémica fue atribuida a éste ya que tenía anticuerpos anticardiolipina y antibetaglicoproteína 1 positivos en suero y un patrón de lesión vasculítica por angiografía. Un paciente tuvo neuroinfección viral y probable vasculitis que condicionó la ECV isquémica. Otro paciente, con glomerulonefritis aguda posestreptocócica, tuvo deficiencia de proteína C transitoria. Este hecho puede observarse en algunos casos de enfermedad autoinmune por la presencia de anticuerpos que interfieren con la trombomodulina⁷. Un paciente tuvo deficiencia de proteína S después de su-

Cuadro 3. Enfermedad cerebrovascular isquémica en la edad pediátrica

Sitio del estudio	Rotterdam ⁴	Los Ángeles ⁵	Bangalore ⁶	Marseille ¹³	Toronto ¹⁴
Lapso del estudio	1994-1998	1989-1995	1983-1990	1985-1995	1992-1997
Número de pacientes estudiados	31	91	43	35	92
Edad	1 m-16 a	4 m-15 a	1-16 a	2 m-17 a	RN-18 a
Trombosis					
Deficiencia PC		2			6/89
Deficiencia PS		5			10/87
Etiología ECV isquémica					
No identificada	7	18			
Complicaciones cardíacas	6	14			
Complicaciones ECMO	1				
Enfermedad vascular	3	2			
Enfermedad hematológica	3	10			
Postinfección	5	17			
Metabólicas	3	7			
Inmunológica	1				
Postrumática	4				
Hipoxia	4				
Misceláneos	7				
Manifestaciones clínicas					
Hemiparesia	23		37	18	
Afasia	8		10	3	
Crisis convulsivas	6		12	8	
Alteraciones de la conciencia	5		5		
Ataxia	2			2	
Disturbios sensoriales	1			5	
Ceguera	1				
Cefalea	1		5	5	
Hallazgos de neuroimagen					
Unilateral			12		
Bilateral			5		
Cortical			4		
Subcortical			3		
Ambos			10		
Ganglios basales			11		
ECV isquémica arterial				73	
Trombosis de senos venosos				19	

m: meses; a: años; RN: recién nacido.

frir un traumatismo craneoencefálico severo con hematoma epidural; posteriormente desarrolló ECV isquémica, probablemente debido a la activación y consumo de anticoagulantes naturales y consumo de los mismos ⁷. En tres pacientes no de identificó la etiología de la EVC, lo que concuerda con las series referidas en el cuadro 3.

Delsing y cols. ⁴ señalaron que las causas más frecuentes de ECV isquémica en niños fueron las complicaciones cardíacas, causas posinfecciosas y enfermedades hematológicas. En contraste Koh y cols. ⁵ en 91 niños observaron que las causas más frecuentes de ECV isquémica fueron las hematológicas; la principal fue la anemia drepanocítica en ocho pacientes; la deficiencia de proteína S en cinco y de proteína C en dos. La deficiencia de proteína S de estos dos pacientes probablemente era de causa hereditaria pues los padres tenían esta deficiencia. En los cuatro pacientes restantes había factores de riesgo, como en nuestro estudio, lo que significa que existen diversas entidades que cursan con deficiencia adquirida de proteínas C y S. De Veber y cols. ¹⁴ analizaron los trastornos protrombóticos en niños con tromboembolismo cerebral en 92 niños; en 87 hicieron determinaciones de proteína S libre y en 89, de proteína C: hallaron deficiencias en diez (12%) y en seis (7%) de los pacientes respectivamente. También observaron que la deshidratación es un factor de riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schoenberg BS, Mellinger JF, Schenberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence clinical, features and survival. *Neurology* 1978;28:763-8
- Broderick J, Talbot GT, Prenger E, Leach A, Brott T. Stroke in children within a major metropolitan area: the surprising importance of intracerebral hemorrhage. *J Chil Neurol* 1993;8:250-5
- Butler IJ. Cerebrovascular disorders of childhood. *J Child Neurol* 1993;8:197-200
- Delsing BJP, Catsman-Berrevoets CE, Apperl IM. Early prognostic indicators of outcome in ischemic childhood stroke. *Pediatr Neurol* 2001;24:283-9
- Koh S, Chen LS. Protein C and S deficiency in children with ischemic cerebrovascular accident. *Pediatr Neurol* 1997;17:319-21
- Nagaraja D, Verma A, Taly AB, Veeredra KM, Jayakumar PN. Cerebrovascular disease in children. *Acta Neurol Scand* 1994;90:251-5
- Broze GJ, Miletich JP. Biochemistry and physiology of protein C, protein S, and thrombomodulin. In: Colman RW Ed. *Hemostasis and Thrombosis*. 3rd Ed. JB Lippincott C. Philadelphia 1994;pp259-76
- Izaguire R, De la Peña A. Estados pretrombóticos. En: Martínez C, Quintana S Ed. *Manual de Hemostasia y Trombosis*. Prado, AS de CV. México 1996;pp333-50
- Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SIAM, McCall F, Poort SR, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995;73:87-93
- Rodeghiero F, Tosetto A. The epidemiology of inherited thrombophilia: the VITA project. *Thromb Haemost* 1997;78:636-40
- Sosa-de-Martínez MC, Pablos-Hach JL, Santos-Atherton D. Guía para elaborar el protocolo de investigación. Parte 2. Clasificación del protocolo de investigación. *Acta Pediatr Mex* 1994;15:139-45
- Leach C. *Introduction to statistics. A nonparametric approach for the social sciences*. New York. John Wiley & Sons 1979
- Mancini J, Girard N, Chabrol B, Lamoureux S, Livet MO, Thuret I, et al. Ischemic cerebrovascular disease in children: retrospective study of 35 patients. *J Child Neurol* 1997;12:193-9
- De Veber G, Monagle P, Chan A, MacGregor D, Curtis R, Lee S, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998;55:1539-43