UNIVERSIDAD DE MURCIA

Escuela de Doctorado

TESIS DOCTORAL

Trombosis de senos venosos cerebrales. Sobre su tratamiento y eventos adversos acontecidos en su seguimiento

AUTOR José David Galián Ramírez

DIRECTOR/ES Leticia Guirado Torrecillas

Antonio Javier Trujillo Santos

2025

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Escuela de Doctorado

TESIS DOCTORAL

Trombosis de senos venosos cerebrales. Sobre su tratamiento y eventos adversos acontecidos en su seguimiento

AUTOR José David Galián Ramírez

DIRECTOR/ES Leticia Guirado Torrecillas

Antonio Javier Trujillo Santos

2025

UNIVERSIDAD DE MURCIA

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TITULO DE DOCTOR/A

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, D. José David Galián Ramírez, habiendo cursado el Programa de Doctorado Ciencias de la Salud de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

Trombosis de senos venosos cerebrales. Sobre su tratamiento y eventos adversos acontecidos en su seguimiento

y dirigida por:

D.: Domingo Andrés Pascual Figal D.: Leticia Guirado Torrecillas D.: Antonio Javier Trujillo Santos

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Murcia, a 18 de marzo de 2025

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados:	
Responsable	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

La medicina es el arte de acompañar
al sepulcro con palabras griegas

Enrique Jardiel Poncela

AGRADECIMIENTOS

A mi directora de Tesis, la doctora Leticia Guirado Torrecillas, por estar ahí siempre que la he necesitado y por todo el esfuerzo que ha llevado sobre sus hombros para que este escrito saliera adelante.

A mi mujer, Laura, por aguantar tantas horas de soledad y ruidos de teclas sin parar. Sin olvidar que, sin ella, nadie (a excepción de mi directora de Tesis) me habría animado a seguir.

A mi hija Sofía, por darme esos momentos de felicidad que necesitaba cuando todo parecía estar hundido.

ABREVIATURAS

ACE1: enzima convertidora de angiotensina 1 (*Angiotensin-converting enzyme 1*)

ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2 (Angiotensin-converting enzyme 2)

ACHO: anticonceptivos hormonales orales

ACO: anticoagulante oral

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa

ACTH: hormona adrenocorticótropa (*adrenocorticotropic hormone*)

ACV: accidente cerebrovascular

ASCVT: *Asian Study of Cerebral Venous Thrombosis*

AT1R: receptor de angiotensina (*Angiotensin 1-receptor*)

AV: aurículo-ventricular

AVK: antivitamina K

BMJ: *British Medical Journal*

CID: coagulación vascular diseminada

CrCl: aclaramiento de creatinina

CU: colitis ulcerosa

DLP: hiperlipemia

DM: diabetes mellitus

EC: enfermedad de Crohn

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

EM: esclerosis múltiple

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

HDL: lipoproteína de alta densidad (*High-density lipoprotein*)

HIC: hipertensión intracraneal

HNF: heparina no fraccionada

HTA: hipertensión arterial

IA: interauricular

IC: intervalo de confianza

I-D: izquierda-derecha

IPSS: *International Pediatric Stroke Study*

ISCVT: *International Study on Cerebral Vein and dural sinus Thrombosis*

IV: interventricular

LCR: líquido cefalorraquídeo

LES: Lupus eritematoso sistémico

LLA: leucemia linfoblástica aguda

MasR: Receptor Mas

MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa

OR: odds ratio

PAI-1: inhibidor de la activación de plasminógeno (Plasminogen activation inhibitor 1)

PIC: presión intracraneal

RIETE: Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica

RMN: resonancia magnética

SAF: síndrome antifosfolipídico

SNC: sistema nervioso central

SRAS: síndrome respiratorio agudo severo

t-PA: activador de plasminógeno tisular (*tissue-plasminogen activator*)

TC: tomografía computarizada

TCE: traumatismo craneoencefálico

TOF: Time-fo-Flight

TSVC: trombosis venosa de senos cerebrales

ÍNDICE

Abreviaturas 11
Índice de figuras y tablas 21
Perspectiva histórica 23
Edad Antigua 23
Edad Media 23
Edad Moderna 24
Edad Contemporánea: siglo XIX 24
Edad Contemporánea: siglo XX 25
Terapéutica 25
Introducción 27
1. Definiciones 29
1.1 Trombosis venosa 29
1.2 Trombosis venosa cerebral 29
1.3 Senos venosos intracraneales 29
2. Anatomía 30
2.1 Generalidades 30
2.2 Organización del sistema venoso cerebral 30
Sistema venoso superficial 30
Grupo sagital superior 32
Grupo esfenoidal 32
Grupo falcínico 32
Grupo tentorial 33
Sistema venoso dural 33
Seno sagital superior 34
Seno sagital inferior 34
Seno recto 34
Senos laterales 35
Senos tentoriales 35
Senos cavernosos 36
Confluencia de los senos 39
Sistema venoso profundo 40
Venas cerebrales internas 40
Venas basales 42
Vena cerebral mayor 43
2.3 Estructura del sistema venoso cerebral 44
3. Epidemiología 45
3.1 Aspectos generales 45
Estudios locales 45
Estudios globales 46

3.1 Aspectos específicos 47
4. Patogenia 49
4.1 Introducción a la hemostasia y a la coagulación 49
4.2 Patogenia de la trombosis venosa 49
Estasis del flujo sanguíneo 49
Activación de la coagulación 50
Lesión del endotelio vascular 51
4.3 Patogénesis de la trombosis venosa cerebral 51
5. Factores de riesgo 54
5.1 Introducción 54
5.2 Factores de riesgo en adultos 55
5.2.1 Factores de riesgo transitorios 55
Infecciones 55
COVID-19 56
Embarazo y puerperio 57
Factores mecánicos 58
Fármacos 59
Anticonceptivos orales 59
Terapia hormonal sustitutiva 59
Antineoplásicos 59
Corticoides 60
Otros fármacos 60
Miscelánea 61
5.2.2 Factores de riesgo permanentes 61
Enfermedades autoinmunes e inflamatorias 61
Lupus eritematoso sistémico 61
Síndrome antifosfolipídico 61
Enfermedad de Behçet 61
Enfermedad inflamatoria intestinal 62
Otras 62
Neoplasias 63
Tumores del sistema nervioso central 63
Otras neoplasias sólidas 63
Neoplasias hematológicas 63
Alteraciones hematológicas 63
Trombofilias genéticas 64
Otros estados protrombóticos 64
Alteraciones del sistema nerviosos central 65
Enfermedades inflamatorias del SNC 65
Hipertensión intracraneal idiopática 65
Enfermedad de Cushing 65
Miscelánea 65

Hipertiroidismo 65
Otras enfermedades tiroideas 66
Síndrome nefrótico 66
5.3 Factores de riesgo en niños 66
5.3.1 Factores de riesgo transitorios 66
Infecciones 66
COVID-19 66
5.3.2 Factores de riesgo permanentes 67
Enfermedades autoinmunes e inflamatorias 67
Lupus eritematoso sisémico y síndrome antifosfolipídico 67
Enfermedad de Behçet 67
Enfermedad inflamatoria intestinal y otras afecciones digestivas 67
Neoplasias 67
Sistema nervioso central 68
Otras neoplasias sólidas 68
Neoplasias hematológicas 68
Alteraciones hematológicas 68
Trombofilias 68
Anemia 68
Miscelánea 69
Cardiopatías congénitas 69
Enfermedades raras 69
Preeclampsia 70
Alteraciones óseas 70
5.4 Resumen de factores de riesgo 70
6. Clínica 72
6.1 Introducción 72
6.2 Aspectos generales 72
6.3 Signos, síntomas y grandes síndromes 73
Cefalea 73
Convulsiones 73
Alteraciones de la consciencia y el comportamiento 74
Alteraciones sensitivo-motoras y de funciones neurológicas superiores 74
Alteraciones visuales y de la motricidad ocular 74
Grandes síndromes 74
senos Afectados y clínica según el seno trombosado 75
Banderas rojas 76
6.4 Complicaciones 77
Evento cerebrovascular 77
Estatus epiléptico 77
Edema cerebral difuso 77
6.5 Pronóstico 77

Fase aguda 78
A largo plazo 78
6.6 Recurrencia y reingreso 78
7. Diagnóstico 79
7.1 Introducción 79
7.2 Laboratorio 79
7.3 Pruebas de imagen 79
Tomografía computarizada 79
Signos directos 80
Signos indirectos 80
Venografía por tomografía computarizada 81
Resonancia magnética 83
Signos directos 85
Signos indirectos 85
Estadificación de la TSVC según RMN 85
Venografía por resonancia magnética 87
Otras técnicas 87
Arteriografía/angiografía convencional 87
Ecografía transcraneal 88
Medicina nuclear 88
Errores comunes y desventajas 88
Otros aspectos 89
Resumen 90
8. Tratamiento 92
8.1 Introducción 92
8.2 Fase aguda 92
Anticoagulación 92
Anticoagulación frente no anticoagular 92
Heparina no fraccionada frente heparina de bajo peso molecular 93
Riesgo de hemorragia intracraneal 93
Tratamiento agudo en niños 93
Terapia endovascular 93
Trombólisis química 94
Trombectomía mecánica 94
Combinación de terapias 94
Indicaciones 94
Tratamiento de las complicaciones 95
8.3 Tratamiento a largo plazo 95
Fármaco de elección 95
Tratamiento crónico en niños 96
Casos especiales al elegir anticoagulante 96
Tratamiento a corto plazo frente a largo plazo 97

Riesgo de recurrencia de TSVC tras el tratamiento 97
Adecuación de la terapia anticoagulante 97
Resumen 98
8.4 COVID-19 98
Hipótesis y justificación 100
Objetivos 103
1. Objetivo principal 103
2. Objetivos secundarios 103
Material y métodos 105
1. Material y métodos 105
1.1 Fuentes documentales 105
Hospital clínico universitario Virgen de la Arrixaca 105
2. Diseño del estudio 105
2.1 Estudio 105
2.2 Población de estudio y muestra 105
2.3 Criterios de inclusión y exclusión 105
Criterios de inclusión 105
Criterios de exclusión 106
2.4 Pacientes y procedimientos 106
3. Definiciones de las variables de estudio 106
3.1 Paciente con trombosis venosa cerebral 106
3.2 Edad 107
3.3 Sexo 107
3.4 Factores de riesgo 107
3.5 Comorbilidades 107
3.6 Manifestciones clínicas 108
3.7 Método diagnóstico 108
3.8 Tratamiento agudo 109
3.9 Tratamiento a largo plazo y duración 109
3.10 Complicaciones 109
4. Análisis estadístico 109
Resultados 111
Características basales de los pacientes diagnosticados de TSVC 111
Sexo y edad 113
Senos venosos afectados 115
Factores de riesgo 116
Comorbilidades 122
Método diagnóstico 125
Manifestaciones clínicas 126
Tratamiento 128
Tratamiento agudo 128
Tratamiento a largo plazo 130

Duración del tratamiento a largo plazo 132
Estudio de trombofilia 135
Complicaciones 135
Discusión 141
Variables demográficas 141
Senos venosos afectados 141
Factores de riesgo 142
Comorbilidades 145
Método diagnóstico 145
Manifestaciones clínicas 146
Tratamiento 147
No tratados 147
Tratados 149
Tratamiento agudo 149
Tratamiento a largo plazo 149
Duración del tratamiento 150
Complicaciones 151
Conclusiones 155
Bibliografía 157

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1-Anatomía de los senos venosos cerebrales 31
Figura 2-Corte frontal a través del vértex craneal 32
Figura 3-Visión superior de los senos de la duramadre 33
Figura 4-Visión posterior de la hipófisis y del seno cavernoso en un corte frontal 36
Figura 5-Corte frontal esquemático del seno cavernoso 37
Figura 6-Vista isométrica de las venas profundas del cerebro 41
Figura 7-Vista superior de las venas profundas del cerebro 41
Figura 8-Vista inferior de las venas basales 42
Figura 9-Vista lateral de las venas profundas del cerebro 43
Figura 10-Esquema de la triada de Virchow 50
Figura 11-Visualización esquemática de los eventos ocurridos en la formación de un trombo 51
Figura 12-Visión esquemática de la patogenia de la TSVC 52
Figura 13-Factores de riesgo de la TSVC 54
Figura 14-Fisiopatogenia del SARS-CoV-2 57
Figura 15-Datos de alarma en la TSVC 76
Figura 16-Imágenes de TC cerebral sin contraste normales 80
Figura 17-TC cerebral. Cortes transversales/axiales 81
Figura 18-TC cerebral sin contraste. Cortes transversales/axiales 82
Figura 19-TC cerebral sin contraste. Cortes transversales/axiales 82
Figura 20-Venografía por TC 83
Figura 21-RMN cerebral en corte transversal 84
Figura 22-RMN cerebral potenciada en T2 85
Figura 23-Cortes de RMN cerebral 86
Figura 24-Venografía por RMN con contraste 87
Figura 25-Arteriografía cerebral 88
Figura 26-Distribución por sexos de ls TSVC en la muestra seleccionada 114
Figura 27-Senos venosos afectados 116
Figura 28-Factores de riesgo encontrados en el estudio 117
Figura 29-Comorbilidades encontradas en el estudio 123
Figura 30-Técnicas diagnóstics utilizadas como primera opción ante la sospecha de una TSVC 125
Figura 31-Signos y síntomas de los pcientes con TSVC 127
Figura 32-Tratamiento agudo tras el diagnóstico de TSVC 129
Figura 33-Tratamiento crónico usado al alta hospitalaria 131
Figura 34-Tratamiento anticoagulacnte recibido y tiempo duante el que se utilizó 134
Figura 35-Presencia de complicaciones tras el alta hospitalaria en la muestra escogida 135
Figura 36-Complicaciones encontradas en el estudio 136

TABLAS

Tabla 1-Alteraciones descritas que pueden ser causa única o concomitante de trombosis venosa en la EII 62
Tabla 2-Clasificación de las cardiopatías congénitas 69
Tabla 3-Resumen de los factores de riesgo presumiblemente asociados a TSVC 71
Tabla 4-Sintomatología con la que se puede presentar una TSVC 72
Tabla 5-Criterios de infarto venoso en TC 83
Tabla 6-Diferencias entre T1 y T2 84
Tabla 7-Ventajas y desventajas de las distintas técnicas radiológicas 89
Tabla 8-Resultados del estudio MOTIVATE 90
Tabla 9-Resumen de consideraciones acerca del tratamiento anticoagulante 98
Tabla 10-Caracteríticas basales de los pacientes incluidos en el estudio 111
Tabla 11-Análisis de la dispersión de los datos respecto a la edad 114
Tabla 12-Relación entre el seno venoso afectado y el sexo 114
Tabla 13-Relación entre el seno venoso afectado y la edad 115
Tabla 14-Factores de riesgo observados en este estudio 116
Tabla 15-Descripción de trombofilia previa en aquellos pacientes en los que se conocía antes de la TSVC 119
Tabla 16- Descripción de trombofilia encontrada posteriormente a la TSVC 119
Tabla 17-Relación entre los factores de riesgo y el estudio de trombofilia posterior a la TSVC 119
Tabla 18-Relación entre edad y factores de riesgo 120
Tabla 19-Relación entre seno afectado y los factores de riesgo encontrados en nuestra muestra 121
Tabla 20-Comorbilidades observadas en este estudio 122
Tabla 21-Relación entre edad y comorbilidades encontradas en nuestra muestra 123
Tabla 22-Relación entre seno afectado y las comorbilidades encontradas en nuestra muestra 124
Tabla 23-Pruebas diagnósticas realizadas en este estudio 125
Tabla 24-Relación entre el seno afectado y el método diagnóstico 126
Tabla 25-Clínica encontrada en los pacientes incluidos en este estudio 126
Tabla 26-Relación entre el seno afectado y la clínica 127
Tabla 27-Relación entre el seno afectado y el tratamiento agudo usado 129
Tabla 28-Relación entre tratamiento y los factores de riesgo encontrados en nuestra muestra 130
Tabla 29-Relación entre el seno afectado y el tratamiento crónico usado 131
Tabla 30-Relación entre tratamiento y los factores de riesgo encontrados en nuestra muestra 132
Tabla 31-Análisis de la dispersión de la duración del tratamiento 133
Tabla 32-Relación entre el seno afectado y la duración del tratamiento anticoagulante 134
Tabla 33- Relación entre el seno afectado y la duración del tratamiento anticoagulante por meses 134
Tabla 34- Relación entre el tratamiento agudo y las complicaciones observadas en este estudio 136
Tabla 35-Relación entre el tratamiento a largo plazo y las complicaciones observadas en este estudio 136
Tabla 36-Relación entre el seno afectado y la complicación acontecida 137
Tabla 37-Relación entre el seno afectado y la complicación acontecida en 3 meses 138
Tabla 38- Relación entre los factores de riesgo y las complicaciones acontecidas 139
Tabla 39- Relación entre comorbilidades y complicaciones acontecidas 140

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Edad antigua

Para encontrar las primeras referencias acerca de la trombosis venosa hay que remontarse a siglos antes de Cristo. En el siglo XXVI a.C., en la actual China, se escribió el *Huangdi Neijing*, un tratado de medicina tradicional en donde se puede leer: «*cuando se coagula dentro del pulso, la sangre deja de circular beneficiosamente; cuando la sangre se coagula dentro del pie, causa dolores y escalofríos*» [1]. Con bastante acuerdo se podría afirmar que se trata de la descripción de una trombosis arterial y no venosa, aunque ya muestra el conocimiento acerca del fenómeno de la estasis sanguínea. Ya en el siglo VII a.C., Súsruta, médico conocido por ser uno de los autores del *Ayurveda*, describió a un paciente «con la pierna hinchada y dolorosa que era difícil de tratar», una inequívoca trombosis venosa profunda de miembro inferior [2].

Años después, se escribieron *De Carnibus* (Hipócrates, 460-370 a.C.) y *Meteorología* (Aristóteles, 384-322 a.C.), donde ambos especulan que la sangre se coagula debido a la diferencia de temperatura entre los dos medios [3]. Hipócrates propuso la teoría de los «cuatro humores», según la cual todo lo que ocurría en el organismo humano era debido a la desestabilización de alguno de éstos, por lo que la trombosis también [4]. Incluso en la Biblia se pueden encontrar referencias a la trombosis venosa, en este caso la trombosis venosa pulmonar. Según Brener, la rápida muerte de Jesús pudo ser debida a esta embolia, en una combinación de trombofilia heredada y los hechos traumáticos acontecidos horas antes de su fallecimiento [5, 6].

Edad Media

El primero en hacer referencia a ello fue Avicena (980-1037 d.C.), quien también recogió de los saberes antiguos el tratamiento compresivo de las venas varicosas, pero fue más allá. En *Canon de la Medicina* sugirió la presencia de «partículas minúsculas» que aparecían en las cirugías venosas y que eran causantes de muerte en los afectados. Aunque sin llegar a concretar qué eran y por qué se formaban dichos elementos, la descripción corresponde sin duda a la de una embolia venosa [7-9].

Posteriormente, el franciscano Guillaume de Saint-Pathus (1250-1315 d.C.) en su obra *La Vie et miracles de Saint Louis* se detalla, a través de la historia de Raoul, la formación y tratamiento de una clara trombosis venosa profunda en su pierna derecha, destacando la afectación de un solo miembro sin implicación del contrario y cómo, posteriormente, se complica con una úlcera [8, 10, 11].

Edad Moderna

Al inicio de este periodo aún se mantiene la teoría humoral de Hipócrates, así como hipótesis poco fundadas como las «piernas de leche» de las embarazadas (en esta época se hace la primera asociación de trombosis venosa y embarazo) o la retención de la menstruación de Paré [1, 8, 10].

Richard Wiseman (1625-1686 d.C.) expone en *Several chirurgical treatise* el caso de una mujer que, tras dar a luz, «*desarrolló hinchazón y dolor en la pierna derecha, extendiéndose desde la rodilla hasta la cadera, sin inflamación ni decoloración de la piel*». A esto aportó la teoría de que aquello se debía a una alteración sistémica de la sangre que daba lugar a un trombo [9]. También Jean-Louis Petit (1674-1750 d.C.) afirmó que las heridas de cualquier índole dejaban de sangrar a causa de la formación de coágulos [11-14].

Más concisos fueron en el siglo XVIII. Morgagni (1682-1771) afirmó que en sus necropsias de muertes violentas «*se coagulaba primero la última sangre en emanar*» [15] y describió la formación de coágulos en los vasos pulmonares como posibles causas del deceso [2]. John Hunter (1728-1793 d.C.) postuló que la sangre se coagula (y por tanto forma trombos en los vasos), debido a la ausencia de movimiento, en consonancia con las teorías circulatorias de William Harvey (1578-1657 d.C.) [4, 10, 14, 16].

Edad Contemporánea: siglo XIX

A principios de este periodo aún se utiliza el concepto de «flegmasía» para la coagulación, evolucionando por medio de Hull hacia *flegmasía dolens* (1800 d.C.) como sinónimo de «trombosis venosa».

Fue el mismo John Hull (1761-1843 d.C.) quien realizó la primera revisión bibliográfica sobre esta patología, resaltando que nadie anteriormente la había nombrado de forma directa; y formuló la idea de que era en sí mismo el daño del tejido el que producía la coagulación [10]. Davis. D. Davis detalla en su artículo *An essay on the proximate cause of the diseased called phegmasia dolens* que las venas eran el problema cuando éstas se inflamaban, provocando su oclusión y, con ello, obstrucción al flujo sanguíneo [17].

En 1832, Johannes Müller (1801-1858 d.C.) descubrió la fibrina, que sería la causante de la coagulación sanguínea al pasar de la linfa a la sangre por un daño producido. Esto fue validado por el patólogo Carl von Rokitansky (1804-1878 d.C.) [3, 8, 10, 18, 19].

Rudolf Virchow (1821-1902 d.C.) aportó los términos de «embolia» y «trombosis» como sustitutos de *flegmasía dolens* [4, 20], especuló con la existencia de un precursor de la fibrina al que denominó «fibrinógeno», y formuló la «tríada de la coagulación» (daño endotelial, estasis circulatorio e hipercoagulabilidad) [21]. También fue el primero en describir que los trombos encontrados en las venas pulmonares en

las necropsias no se formaban in situ, sino que provenían de otras localizaciones, más frecuentemente de los miembros inferiores [2, 20].

Tomando aún el embarazo y la inmovilización como únicas causas de trombosis venosa, en 1823, Jean-Baptiste Bouillaud (1796-1881 d.C.), describió la posible asociación entre trombosis venosa y cáncer [22-24], al igual que Armand Trousseau (1801-1867 d.C.), que también dio a conocer la existencia de las trombofilias [22, 24, 25-28].

Evidentemente, hasta ahora se han mostrado dos factores de riesgo reconocidos en la actualidad (el embarazo y puerperio, y el cáncer) por su relevancia, pero a lo largo del siglo XIX se describieron otros factores, como la inmovilidad (Ferrier, 1810) o la cirugía (Wells, 1866) [14]; curiosamente, y como se puede recordar transportándonos de nuevo siglos atrás, Avicena ya había sugerido esta última relación.

Edad Contemporánea: siglo XX

La introducción de la biología molecular llevó a grandes avances en materia de coagulación y tratamiento de la trombosis.

Así, Carl Peter Henrik Dam (1895-1976 d.C.) descubrió la vitamina K y su función en la cascada de la coagulación [29], y Roger Olaf Egeberg (1902-1997 d.C.) describió la bioquímica de las enfermedades protrombóticas genéticas [10, 14].

Terapéutica

Hasta finales del siglo XIX y principios del XX, los métodos usados para tratar la trombosis eran tan infundados como cruentos. Así, se promocionaba la lactancia [1, 8], se hacían flebotomías [8, 30], o se usaban sanguijuelas (hirudoterapia) [31-34]. Paradójicamente, fue gracias a estos animales que se descubrió en 1884 la «hirudina», usada masivamente como anticoagulante a finales del siglo XX al aislarse dicho componente [8, 33].

Realmente no fue hasta 1911 cuando Doyon descubrió la heparina al aislar un componente hepático llamado «hepar» o «heparfosfátido», y 1916 cuando McLean, Holt y Howell la purificaron; aunque no fue hasta 1936 cuando empezó a usarse como fármaco. [3, 8, 22, 35, 36]. En forma de heparina sódica se empleó para evitar la trombosis venosa postoperatoria, utilizándose poco después también para las trombosis espontáneas (principalmente pulmonar y de miembros inferiores), con resultados satisfactorios [8, 37, 38].

Ocurrió que en los años 30 que Karl Paul Link (1901-1978 d.C.) y su equipo aislaron la cumarina a partir de tréboles mohosos, logrando en 1939 la síntesis del dicumarol y sus derivados, los antivitamina K (AVK) [39, 40]. No obstante, sus primeros usos fueron desastrosos, con abundantes efectos adversos [41, 42]. En 1948, Link sintetizó la warfarina (también derivada de la cumarina), que resultó mucho menos nociva que sus antecesores, extendiéndose su uso para el tratamiento de la trombosis de forma generalizada con buenos resultados [3, 8, 22, 38, 40, 42, 43].

Sin embargo, tanto la heparina sódica como la warfarina debían tener estrechos controles terapéuticos. En los años 60 se descubrió la heparina de bajo peso molecular (HBPM), aunque su uso no se extendió hasta los años 90, con sus múltiples beneficios [3, 8, 44, 45]. En cuanto al problema de la monitorización de los dicumarínicos, por ello a finales del siglo XX y principios del XXI se desarrollaron los anticoagulantes de acción directa. De esta forma, ya no sería necesaria la vigilancia estrecha y el riesgo de sangrado quedaría disminuido [46]. Hoy en día, existen en el mercado cuatro inhibidores directos de la trombina de eficacia demostrada: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán; otros tantos están aún en fase de investigación [47]. No obstante, también poseen algunas desventajas, como la escasa disponibilidad de antídotos o la poca significancia de reducción de sangrado digestivo en comparación con los antivitamina K [48-52].

INTRODUCCIÓN

El cerebro y su circulación siempre ha suscitado curiosidad y estudio. Aunque en el Antiguo Egipto era relegado como un órgano secundario, hubo grandes médicos que se dedicaron a tratar las afecciones craneales e incluso describir su anatomía [53]. Más tarde, en el Renacimiento se utilizaban técnicas como la inyección de cera en los ventrículos cerebrales para mapear dichas estructuras con el objetivo de conocer más sobre éstos [54]. Sin embargo, no fue hasta 1888 cuando William R. Gowers (1845-1915 d.C.) describió la trombosis de senos venosos cerebrales por primera vez en su *A manual of diseases of the nervous system*. En este extenso tratado afirma que, a pesar de una anatomía venosa cerebral proclive a la trombosis, «*la maravilla es que […] no es más común de lo que lo es*» [54, 55].

La trombosis venosa de senos cerebrales (TSVC) es un evento trombótico poco frecuente; incluso dentro del grupo de accidentes cerebrovasculares, se trata de una entidad con escasa representatividad. Es por dicha circunstancia que sea probable que, paradójicamente, se trate de una patología infradiagnosticada, ya que debe tenerse en cuenta a la hora de emitir el juicio clínico. También el hecho de que sea una enfermedad con poca representación hace que la terapéutica sea confusa y desigual al no existir estudios de calidad al respecto.

La TSVC es una trombosis que afecta en su mayoría a población joven. Es por ello por lo que se debe mejorar y optimizar su tratamiento, evitando en la mayoría de lo posible posibles complicaciones indeseadas.

A lo largo de este apartado introductorio se expondrá un breve resumen acerca de esta patología, incluyendo fisiopatología, clínica y terapéutica.

1. DEFINICIONES

1.1 Trombosis venosa

La trombosis es el proceso mediante el cual la sangre cambia su estado líquido a sólido dando lugar a trombos. Esto puede ocurrir tanto en el sistema arterial como en el venoso. En el caso concreto que atañe a esta definición, la trombosis venosa afecta a los segundos, pudiendo producir eventos locales (flebitis, flebotrombosis) o a distancia (embolia) [56, 57].

La trombosis venosa se puede clasificar, en relación con el territorio venoso afectado, en superficial y profunda. Las primeras, también conocidas como flebitis, afectan a territorios venosos secundarios, y suelen causar infecciones locales o, en casos más graves, ulceración de la zona. Las segundas afectan a territorios profundos, pudiendo tener graves consecuencias; de hecho, es causante de 60000-100000 muertes/años en Estados Unidos [58, 59].

En cuanto a su frecuencia, la trombosis venosa puede ser usual o inusual. Las usuales suelen incluir a la trombosis de miembros inferiores y el embolismo pulmonar, mientras que las inusuales abarcan a aquellas trombosis venosas que ocurren en territorios poco corrientes. Es en este segundo grupo donde entra la TSVC; de hecho, el concepto de enfermedad tromboembólica (ETEV) suele hacer referencia únicamente a las trombosis venosas usuales [58].

1.2 Trombosis venosa cerebral

Se trata de una trombosis venosa ocurrida en los senos craneales. Es una trombosis rara que reviste de cierta gravedad, especialmente por el territorio afectado y su dificultad diagnóstica [57, 58].

1.3 Senos venosos intracraneales

Se tratan de grandes conductos venosos revestidos de endotelio y situados en el interior de la bóveda craneal. Incluyen los senos sagital superior, cavernoso, laterales y petroso como vasos principales, existiendo otros tantos de menor calibre [57]. Su función es tanto drenar la sangre de las estructuras craneales como ayudar al mantenimiento de la homeostasia del líquido cefalorraquídeo.

2. ANATOMÍA

La vascularización cerebral es una compleja y densa red de arterias, venas y capilares. Este apartado se ceñirá exclusivamente a la vascularización venosa.

2.1 Generalidades

El cerebro es un órgano extensamente perfundido. Sus vasos reciben hasta el 20% de todo el gasto cardiaco. Este flujo sanguíneo es transportado al interior de la bóveda craneal a través de las arterias carótidas internas y las arterias vertebrales, siendo recogido por los senos venosos desde el parénquima cerebral, meninges, ojos y parte de la cara, y finalmente devuelto por las venas yugulares internas [60].

2.2 Organización del sistema venoso cerebral

El sistema de senos se puede dividir en dos subsistemas: uno superficial y otro profundo. El sistema superficial incluye a las venas sagitales y corticales que, a su vez, drenan a las venas superficiales de ambos hemisferios cerebrales. Por otra parte, el sistema profundo abarca a los senos sagitales, laterales, recto y sigmoideo, los cuales drenan a las venas corticales más profundas y, en última instancia, a la vena de Galeno (también llamada vena cerebral magna o mayor) [61] [Figura 1].

Esta división fue dada por primera vez en 1999 por Toshio Okudera en el artículo *Micro-angiographical studies of the medullary venous system of the cerebral hemisphere*, donde hace una investigación detallada y novedosa de la anatomía del sistema venoso cerebral [62].

Para una mayor organización, se seguirá un esquema craneocaudal que comienza en la bóveda craneal y termina en la vena yugular interna.

Sistema venoso superficial

Las venas superficiales se localizan en la superficie de la corteza cerebral. Éstas drenan esencialmente a cuatro venas principales o grupos de venas puente: 1) Seno sagital superior, que recibe al grupo sagital superior; 2) Seno esfenoparietal y seno cavernoso, que reciben al grupo esfenoidal; 3) Seno sagital inferior y vena de Galeno, que reciben al grupo proveniente de la hoz cerebral; 4) Afluentes de los senos relacionados con el *tentorium cerebelli*, que reciben el grupo tentorial [63].

El sistema venoso superficial da comienzo con las venas subcorticales, que fluyen hacia las venas piales y drenan la corteza cerebral. Éstas, convergentes, acaban en las venas cerebrales superficiales. Siendo

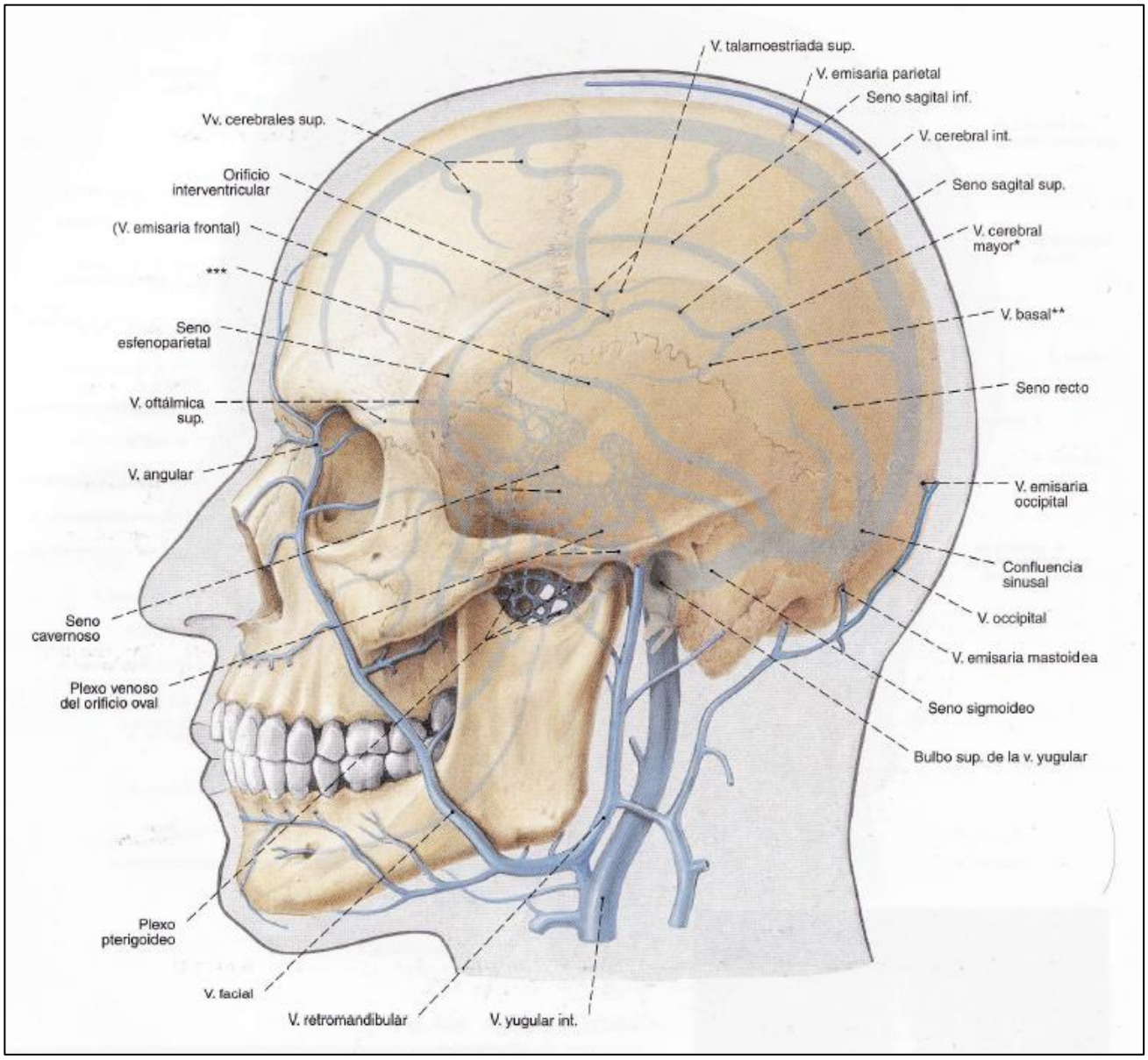

Figura 1 *Anatomía de los senos venosos cerebrales. *Vena de Galeno. **Vena de Rosenthal. ***Anastomosis de Labbé*

Obtenida de: Sobotta. Atlas de anatomía humana [64]

un grupo vasto de venas, destacan por su mayor tamaño: la vena cerebral media, la vena de Trolard (o anastomótica anterior, que une al seno sagital superior con el seno cavernoso) y la vena de Labbé (o anastomótica inferior, que una al seno sagital superior con los senos laterales). A su vez, se recogen tres grandes grupos colectores: uno mediodorsal, otro lateroventral, y un tercero anterior; éstos drenan a los senos sagital superior y recto, laterales, y cavernoso, respectivamente. Por lo general, las venas cerebrales superficiales drenan al seno venoso dural más cercano [60, 61].

Cuando una de las venas cerebrales llega a un seno venoso dural, ésta perfora la aracnoides y la duramadre, drenando a través de las denominadas «venas emisarias» un contenido que también procede de las venas meníngeas menores y del cuero cabelludo [Figura 2].

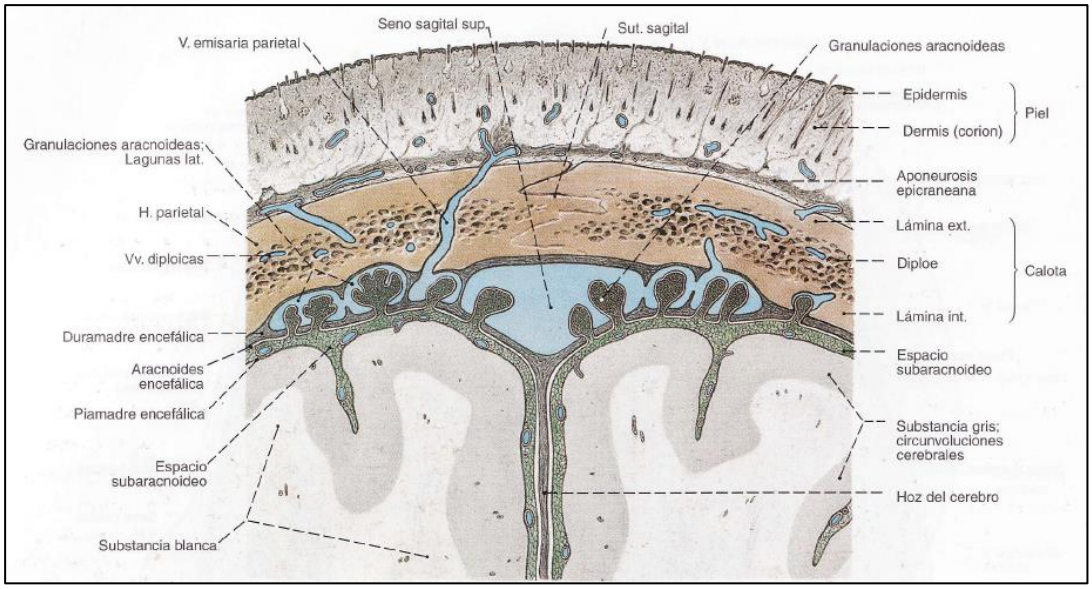

Figura 2 *Corte frontal a través del vértex craneal.*

Obtenida de: Sobotta. Atlas de anatomía humana [64]

+Grupo sagital superior

No se debe confundir con los senos sagitales, ya que éstos pertenecen al sistema dural, explicado más adelante.

El grupo sagital superior está compuesto por una serie de venas distribuidas sagitalmente, incluyendo las venas de la superficie medial y lateral de los lóbulos frontal, parietal y occipital, así como la parte anterior de la superficie orbitaria del lóbulo frontal [63].

+Grupo esfenoidal

Son las encargadas de drenar a los senos esfenoparietal o cavernosos, aunque también menos comúnmente, a los esfenobasales y esfenopetrosos [63].

+Grupo falcínico

Es el responsable del drenaje del sistema límbico, formado por venas cerebrales que finalmente drenan en el seno sagital inferior o en el recto (según variaciones anatómicas).

En este grupo venoso se encuentran las venas pericallosas, uncales, hipocampales anteriores y mediales temporales [63].

+ Grupo tentorial

Es el encargado de recoger la sangre proveniente de las regiones temporobasales y occipitobasales, drenando bien en los senos tentoriales, bien en los senos petrosos [63].

Sistema venoso dural

Se trata de un sistema de conductos venosos formados por un desdoblamiento de la duramadre (es decir, no son venas verdaderas) al cual se nombra como «seno».

Suelen tener forma de prisma triangular, y bien están situados en las paredes craneales excavando surcos, o bien en las prolongaciones de la duramadre.

Existe hasta un total de 21 senos, donde cinco son impares y están situados en la línea media, y el resto son pares y lateralizados [Figura 3].

Como canales colectores, reciben sangre de las venas cerebrales superficiales y profundas [63, 65].

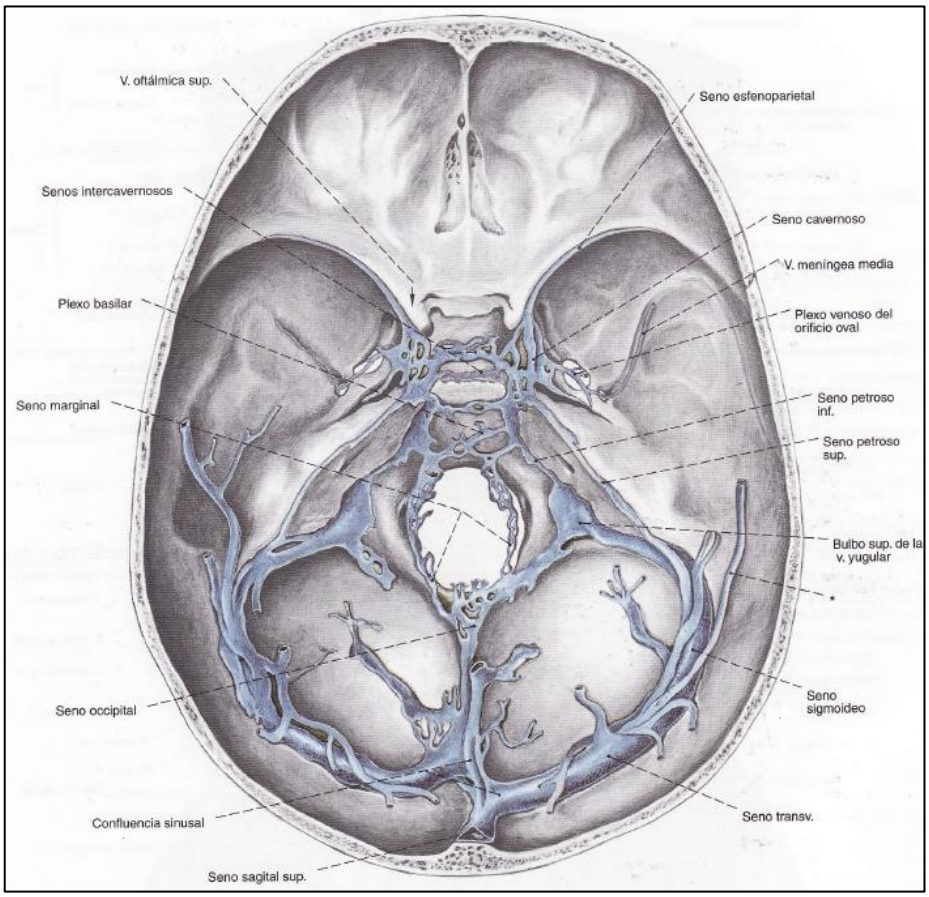

Figura 3 *Visión superior de los senos de la duramadre. *Anastomosis de Labbé con las venas cerebrales medias superficiales*

Obtenida de: Sobotta. Atlas de anatomía humana [64]

+ Seno sagital superior

Impar y localizado en la línea media, ocupa toda la extensión del borde convexo de la hoz cerebral.

Se origina superiormente a la cresta frontal (concretamente en el foramen ciego), viajando caudalmente hasta la confluencia de los senos y el seno occipital (en el cerebelo) y hasta los senos laterales.

Su calibre aumenta progresivamente desde su nacimiento, alcanzando el diámetro máximo de 1 cm, con una parte anterior angosta, e incluso a veces ausente, que puede ser reemplazada por dos venas cerebrales unidas tras la sutura coronal. Presenta una sección triangular con base curva, y su interior es irregular a causa de incontables bridas fibrosas prominentes, granulaciones aracnoideas que protruyen en el interior de la cavidad venosa, y pequeñas aberturas hacia las denominadas «lagunas laterales». Éstas son espacios venosos de la duramadre que regulan la circulación venosa encefálica; suelen encontrarse tres lagunas a cada lado, prevaleciendo en la región frontal posterior y parietal.

En cuanto a drenaje, el seno sagital superior recibe los siguientes afluentes: 1) Venas del foramen ciego y del extremo anterior de la hoz cerebral; 2) Venas cerebrales superiores; 3) Vena de Trolard; 4) Vena de Labbé; 5) Venas meníngeas medias; 6) Venas diploicas; 7) Vena emisaria parietal, anastomosando ésta las circulaciones intra y extracraneales [61, 65, 66].

+ Seno sagital inferior

Se puede encontrar en la mitad del borde inferior de la hoz cerebral (aunque no siempre), ocupando sus dos tercios posteriores. Como su equivalente superior, es impar.

Este seno recibe las venas de la hoz cerebral (con las venas pericallosas como afluentes más importantes), desembocando en el extremo anterior del seno recto [63, 65, 66].

+ Seno recto

Impar como los dos anteriores, este seno se extiende a lo largo de toda la hoz cerebral, y su base se corresponde a la parte media de la tienda del cerebelo.

Está formado por la unión del seno sagital inferior con la vena de Galeno, y recibe los siguientes afluentes: 1) Venas cerebrales profundas; 2) Vena de Galeno; 3) Vena cerebelosa superior (del vermis); 4) Seno sagital inferior.

El seno recto drena en el seno transversal, haciéndolo de forma más frecuente en el seno transverso izquierdo [63, 65, 66].

+ Senos laterales

Los senos laterales son senos pares que pasan lateralmente al borde del tentorio cerebeloso desde la confluencia de los senos, y llegan hasta el agujero yugular. De esta forma dan origen a la vena yugular interna.

Se dividen en izquierdo y derecho, teniendo algunas diferencias anatómicas. El izquierdo recibe sangre de las venas internas cerebrales, basales y grandes. Por otra parte, el derecho acoge los drenajes de las partes más superficiales del cerebro; además, este seno es, con bastante frecuente, el más amplio.

Tienen un trayecto sinuoso y, a lo largo de éste, se dividen en dos secciones: una transversa y otra sigmoidea. Se está de acuerdo en que el seno transverso, al atravesar la tienda del cerebelo, se pasa a denominar seno sigmoideo.

- **Seno transverso**: abarca desde la confluencia de los senos hasta el extremo posterior del borde superior de la región petrosa del hueso temporal. Se encuentra en el espesor de la tienda del cerebelo.

- **Seno sigmoideo**: presenta dos segmentos, uno mastoideo y otro yugular. 1) Segmento mastoideo: en la región petrosa del hueso temporal, el seno sigmoideo se acoda y desciende de forma oblicua por la cara endocraneal de la región mastoidea del hueso temporal. Este segmento tiene importantes relaciones con el oído medio. 2) Segmento yugular: a continuación de la anterior sección, aquí se dirige hacia superior hasta la base de la porción petrosa del hueso temporal y se continua con el bulbo superior de la vena yugular. Aquí se relaciona con los pares craneales glosofaríngeo, vago y espinal (XI, X y XI).

En cuanto a sus afluentes, los senos laterales reciben: 1) Senos sagital superior, recto, y marginales en su origen; 2) Venas cerebrales posteriores e inferiores, y venas cerebelosas posteriores en su segmento transverso; 3) Seno petroso superior en su segmento mastoideo; 4) Venas del acueducto del vestíbulo y vena emisaria mastoidea en su segmento yugular [63, 65, 66].

+Senos tentoriales

Estos senos se dividen en los grupos medial y lateral. El grupo medial drena en los senos transversales, mientras que el grupo lateral drena en los senos recto y transversales [63].

+ Senos cavernosos

Los senos cavernosos son senos voluminosos (miden aproximadamente 2 cm de largo y 1 cm de ancho) y alargados de anterior a posterior desde la fisura orbitaria superior hasta el extremo anterior de la porción petrosa del hueso temporal. Situados a cada lado de la fosa hipofisaria (también denominada «silla turca») y del hueso esfenoides, su mayor característica y diferencia con el resto de senos venosos cerebrales es que están formados por múltiples trabéculas que hacen la función de canales sanguíneos.

Estos senos forman una cavidad por la cual discurren otras estructuras como la arteria carótida interna y el nervio motor ocular externo (VI par craneal). Por otra parte, su pared lateral está dividida en dos láminas robustas por una red venosa intermedia separada a su vez del seno cavernoso propiamente dicho por otra lámina fibrosa; esta última lámina contiene en su interior los nervios óptico, motor ocular común y troclear (II, III y IV par craneales, respectivamente). Otra relación nerviosa de importancia es la que mantiene con el nervio trigémino (V par craneal), especialmente con sus ramas V1 y V2. Las relaciones descritas son de vital importancia al ayudar a entender la clínica ocurrida en una TSVC (ver apartado *Clínica*) [Figuras 4 y 5].

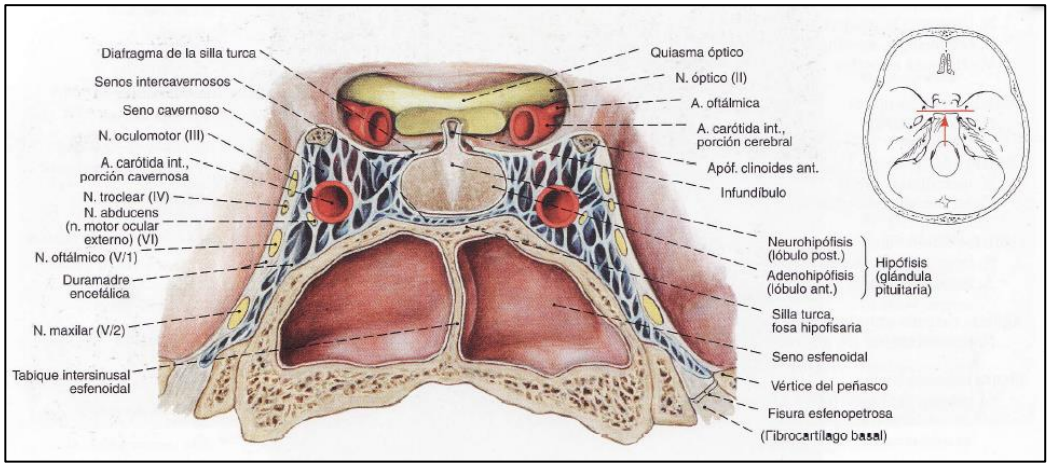

Figura 4 *Visión posterior de la hipófisis y del seno cavernoso en un corte frontal*

Obtenida de: Sobotta. Atlas de anatomía humana [64]

La sangre recibida por cada seno proviene de venas cerebrales locales, las venas oftálmicas superiores e inferiores, el seno esfenoparietal y la vena meníngea media.

El seno cavernoso se comunica a través del seno petroso superior con la unión de los senos transverso y sigmoide, y a través del seno petroso inferior con el seno sigmoide. Por otra parte, también se comunica con el seno pterigoideo del mismo lado a través de cuatro venas emisarias que atraviesan la base del cráneo por orificios vecinos. Dichas venas son: el plexo venoso del agujero oval, la vena del agujero redondo, y las venas del agujero rasgado [60, 65].

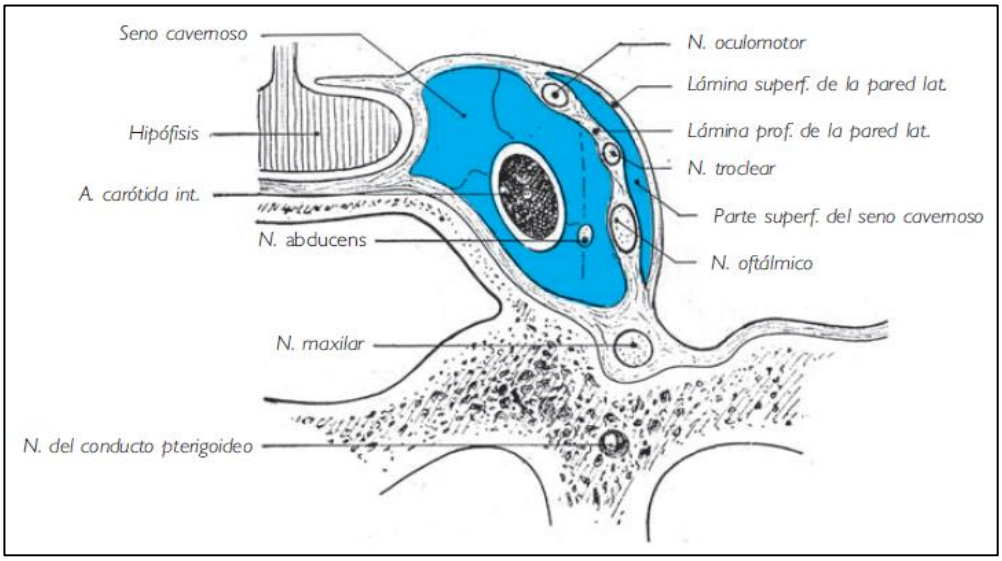

Figura 5 *Corte frontal esquemático del seno cavernoso*

Obtenida de: Rouvière. Anatomía Humana Descriptiva, topográfica y funcional [65]

- **Ramas aferentes**

A continuación se desarrollarán las afluencias de los senos cavernosos, nombrados en párrafos anteriores.

a) Venas oftálmicas

Su sangre proviene de la órbita, dividiéndose en dos ramas: una superior y otra inferior, siendo en total cuatro venas que drenan en ambos senos de dos en dos.

La vena oftálmica superior aparece en el ángulo nasal del ojo y, desde su origen, se dirige posterior y lateralmente, pasando por debajo del músculo recto superior y por encima del nervio óptico, hasta la fisura orbitaria superior. De aquí, desemboca en el extremo anterior del seno cavernoso.

Esta vena recibe también ramales provenientes de las venas etmoidales, muscular superior y lagrimal, además de las venas vorticosas superiores. En ocasiones se ha encontrado drenaje a la vena oftálmica superior desde la vena central de la retina y la oftálmica inferior; incluso se puede observar una desembocadura directa de la vena central de la retina en el seno cavernoso

Por otra parte, la vena oftálmica inferior nace, medialmente, en el suelo de la órbita, y, como su homóloga superior, se dirige a su destino posterior y lateralmente. En su trayecto rodea superiormente al músculo recto inferior e inferiormente al globo ocular y nervio óptico. Tras su paso por la fisura orbitaria superior, acaba en el seno cavernoso.

Ambas ramas oftálmicas mantienen numerosas anastomosis con las venas de la cara y de la fosa infratemporal [65].

b) Seno esfenoparietal, esfenopetroso y esfenobasal

Se tratan de una aferencia proveniente del seno sagital superior que descienden por la bóveda craneal y se continúan por el borde posterior del ala menor del esfenoides, desembocando en el seno cavernoso. Les llegan afluencias de las venas meníngeas y diploicas a sus ramas frontal de la vena meníngea media y cerebral media superficial.

Tanto el seno esfenoparetal como el esfenopetroso y esfenobasal son el mismo seno al que se le denomina de distinta forma según donde discurra su trayecto: al salir del cráneo y unirse al seno pterigoideo se le denomina «seno esfenobasal», mientras que al dirigirse posteriormente por la línea media se le llama «seno esfenopetroso» [65, 66].

c) Senos intracavernosos

También denominados «intercavernosos» , son una red venosa desarrollada en el interior de la duramadre que forma la tienda de la hipófisis. Una parte de estos senos es la que confluye en los senos cavernosos, formando previamente un anillo alrededor del tallo hipofisario con un segmento anterior y otro posterior [65, 66].

d) Plexo basilar

Como el anterior seno, éste también está incluido en el interior de la duramadre, en la región occipital y cara posterior del dorso del hueso esfenoides. Se trata de un conjunto de conductos venosos interconectados que discurre por dentro de la duramadre de la lámina cuadrilátera del esfenoides y el clivus occipital. El plexo basilar recibe sangre del seno marginal y de los orígenes de los senos petrosos superior e inferior, y termina en la extremidad posterior del seno cavernoso [65, 66].

- **Ramas eferentes**

Por otra parte, la sangre va de los senos cavernosos hacia la vena yugular interna a través de distintas ramas que se exponen a continuación.

a) Seno petroso superior

Desde la región posterior del seno cavernoso, este seno par conduce la sangre sobre la porción petrosa del hueso temporal hasta terminar en el seno sigmoideo, a la altura de la unión de éste con el seno transverso y pasando por encima del nervio trigémino. Este seno recibe aferencias provenientes del cerebelo, el puente cerebeloso y tímpano [65, 66].

b) Seno petroso inferior

Al igual que su homólogo superior, nace del extremo posterior del seno cavernoso, aunque se conduce a través de la fisura petro-occipital. Sin embargo, a diferencia del anterior, este seno se transforma en vena al emerger por el agujero yugular antes de desembocar directamente en la vena yugular interna, entre el nervio glosofaríngeo por delante y el nervio vago y espinal por detrás. Recibe sangre de los senos cavernosos, y de las venas cerebelosas, laberínticas, pontinas y bulbares. [65, 66].

c) Seno petro-ocipital

Se trata de un seno externalizado, es decir: se encuentra fuera de la cavidad craneal, concretamente en la hoz del cerebelo. También originado en la zona posterior del seno cavernoso, desciende por la fisura petro-occipital y termina, o bien en el seno petroso inferior, o bien de forma directa en la vena yugular interna [65, 66].

d) Plexo venoso carotídeo interno

Se encuentra alrededor de la arteria carótida interna, en su paso por el conducto carotídeo, y desemboca en la vena yugular interna a través de una o dos vénulas [65].

+ <u>Confluencia de los senos</u>

La confluencia de los senos (también denominados *torcula Herophili*) está formada por la unión del seno sagital superior con los senos recto, petro-occipital y lateral. Se localiza en la línea media, en el borde del cerebelo y los lóbulos occipitales, delante de la protuberancia occipital interna.

Esta confluencia tiene una alta variabilidad, ya que: 1) Pueden desembocar en un reservorio común; 2) Los senos sagital superior y recto se dividen en dos ramas laterales continuadas con el seno transverso;

3) El seno sagital superior se abre a uno u otro seno transverso. Lo más habitual es que el seno sagital superior desemboque en el seno transverso derecho, y el seno recto en el seno transverso izquierdo.

Esta región anatómica tiene gran importancia a nivel clínico. Por una parte, la asimetría descrita anteriormente entre los senos de ambos lados estaría en relación con la predominancia de uno y otro seno. Por otra, las distintas relaciones venosas que presenta con las venas de la nariz, cuero cabelludo y díploe explicarían que una inocua lesión dérmica (como una pústula, conocida coloquialmente como «grano») sea capaz de provocar eventos graves e incluso la muerte [63, 65, 66].

Sistema venoso profundo

Las venas del sistema profundo son las encargadas del drenaje de las estructuras centrales de los hemisferios, ganglios basales, cuerpo calloso, sistema límbico y tálamo. Está compuesto por las venas cerebrales internas, la vena basal, la vena cerebral de Galeno, y sus distintos afluentes. Por lo general discurren de forma independiente a las arterias, drenan a los senos de la duramadre, poseen numerosas anastomosis entre sí mismas y, como los senos durales, son avalvulares [63, 67].

Se dividen en un grupo ventricular y otro cisternal. El grupo ventricular está compuesto por las venas que drenan de las paredes de los ventrículos laterales, siendo éstas: las venas septales anteriores y posteriores, talamoestriadas, talamocaudadas, y caudadas posteriores. Por otro lado, el grupo cisternal incluye las paredes de las cisternas basales, cuyas vena más importantes son: las venas basales, cerebrales internas, coroideas, talámicas y, en última instancia, la vena cerebral de Galeno [63].

+Venas cerebrales internas

La parte más profunda del cerebro incluye a los ventrículos y las paredes de éstos, y a los núcleos basales (también denominados *ganglios basales*). La sangre que irriga a estas estructuras es recogida por las venas cerebrales internas.

Éstas son dos troncos de amplio diámetro cuyo nacimiento se produce en el extremo anterior de la tela coroidea del tercer ventrículo, y discurren de anterior a posterior entre las dos hojas de dicha tela, medialmente. En su final se unen en un solo vaso, la vena cerebral de Galeno [Figuras 6 y 7].

Las venas cerebrales internas están formadas individualmente, a su vez, por la unión de tres vasos: la vena del septo pelúcido, la vena talamoestriada superior, y la vena coroidea superior; además, a lo largo de su trayecto reciben a las venas del tálamo, del fórnix, del hipocampo, del espolón calcarino, la vena cerebelosa media superior y las venas basales. Finalmente, los tres vasos se unen inmediatamente detrás del agujero

interventricular (o de Monro, encargado de unir los ventrículos laterales con el tercer ventrículo) en el llamado «ángulo venoso», creando a las venas cerebrales internas [61, 67].

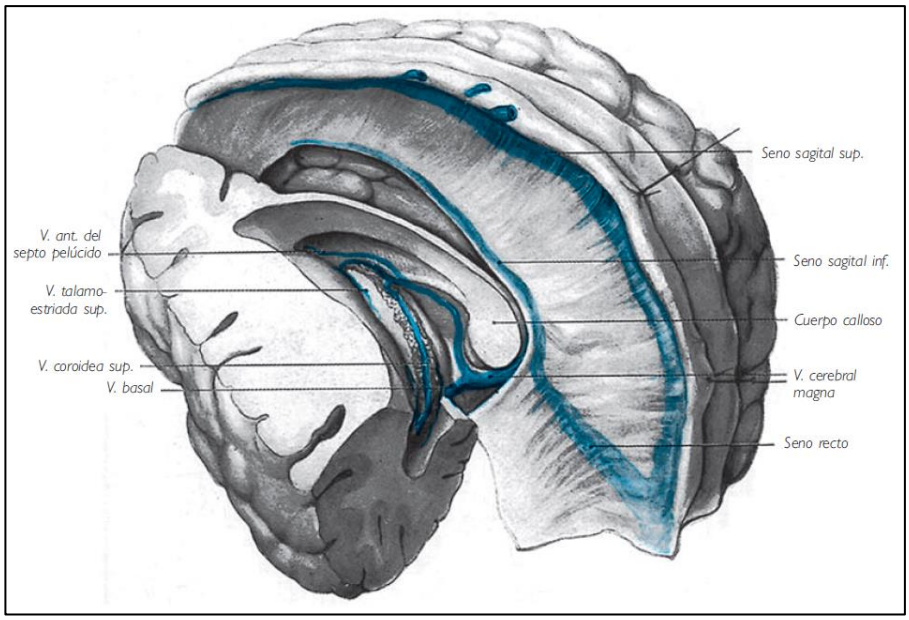

Figura 6 *Vista isométrica de las venas profundas del cerebro con resección del hemisferio izquierdo para una mejor visualización, preservándose la hoz cerebral.*

Obtenida de: Rouvière. Anatomía Humana Descriptiva, topográfica y funcional [67]

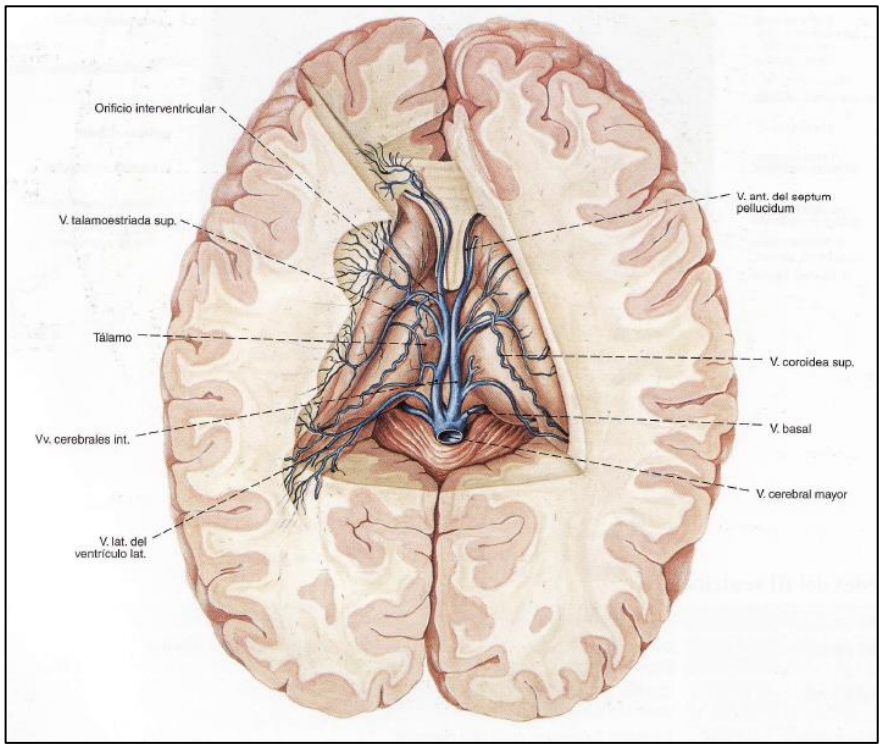

Figura 7 *Vista superior de las venas profundas del cerebro tras la resección de la lámina coroidea del III ventrículo*

Obtenida de: Sobotta. Atlas de anatomía humana [64]

+ Venas basales

La venas basales (también denominadas «venas basilares» o «venas de Rosenthal») recorren toda la base cerebral a lo largo de la fisura transversa encefálica. Se tratan de dos troncos venosos formados por la unión individual (a semejanza de las venas internas) de una vena cerebral anterior y una vena cerebral media profunda. Cada tronco nace de la sustancia perforada anterior, rodea por detrás la cara lateral del mesencéfalo y desemboca en una vena cerebral interna y, a su vez, en la vena de Galeno. Las venas cerebrales anteriores se unen por delante del quiasma óptico a través de una rama transversal denominada «vena comunicante anterior». A su vez, las venas basales también se anastomosan mediante la vena comunicante posterior, extendida por encima del puente troncoencefálico de forma transversal [Figura 8].

Estas venas se encargan de drenar la sangre de la pared inferior del tercer ventrículo, la base de los cuerpos estriados, del extremo posterior del tálamo, los cuerpos geniculados, y la región medio-basal del lóbulo temporal [61, 67].

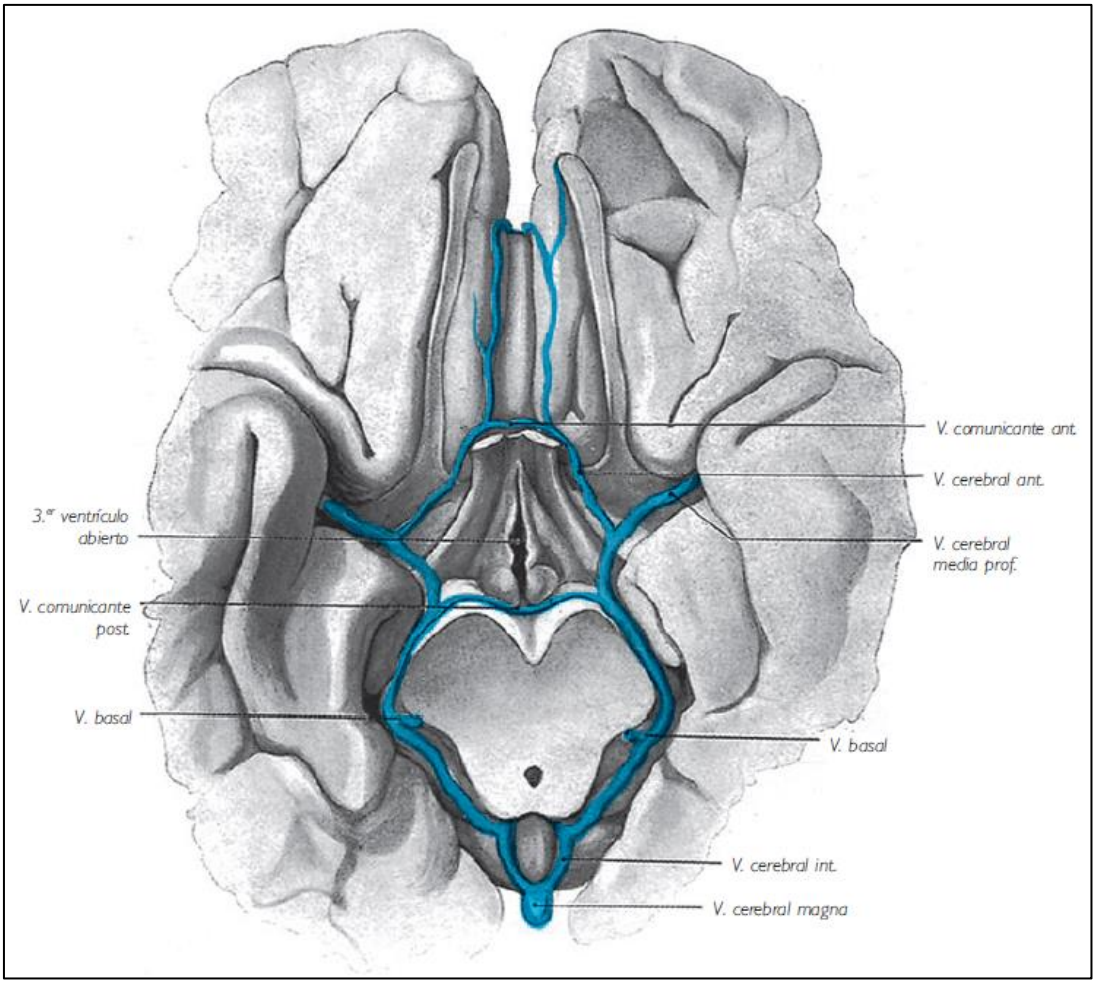

Figura 8 *Vista inferior de las venas basales, suprimiendo gran parte del tronco del encéfalo.*

Obtenida de: Rouvière. Anatomía Humana Descriptiva, topográfica y funcional [67]

+ Vena cerebral mayor

La vena cerebral mayor, magna, o de Galeno es un tronco venoso de amplio diámetro (1-2 cm), único, y que sirve de canal colector de las venas anteriormente descritas.

Formada por la unión de las venas cerebrales internas, recorre superiormente y por detrás al esplenio del cuerpo calloso atravesando la cisterna cuadrigémina (o de la vena cerebral magna), drenando al extremo anterior del seno recto, donde también se une al seno sagital inferior.

Sus principales afluentes, nombrados anteriormente, son las venas basales y las venas de la fosa posterior [60, 61, 67] [Figura 9].

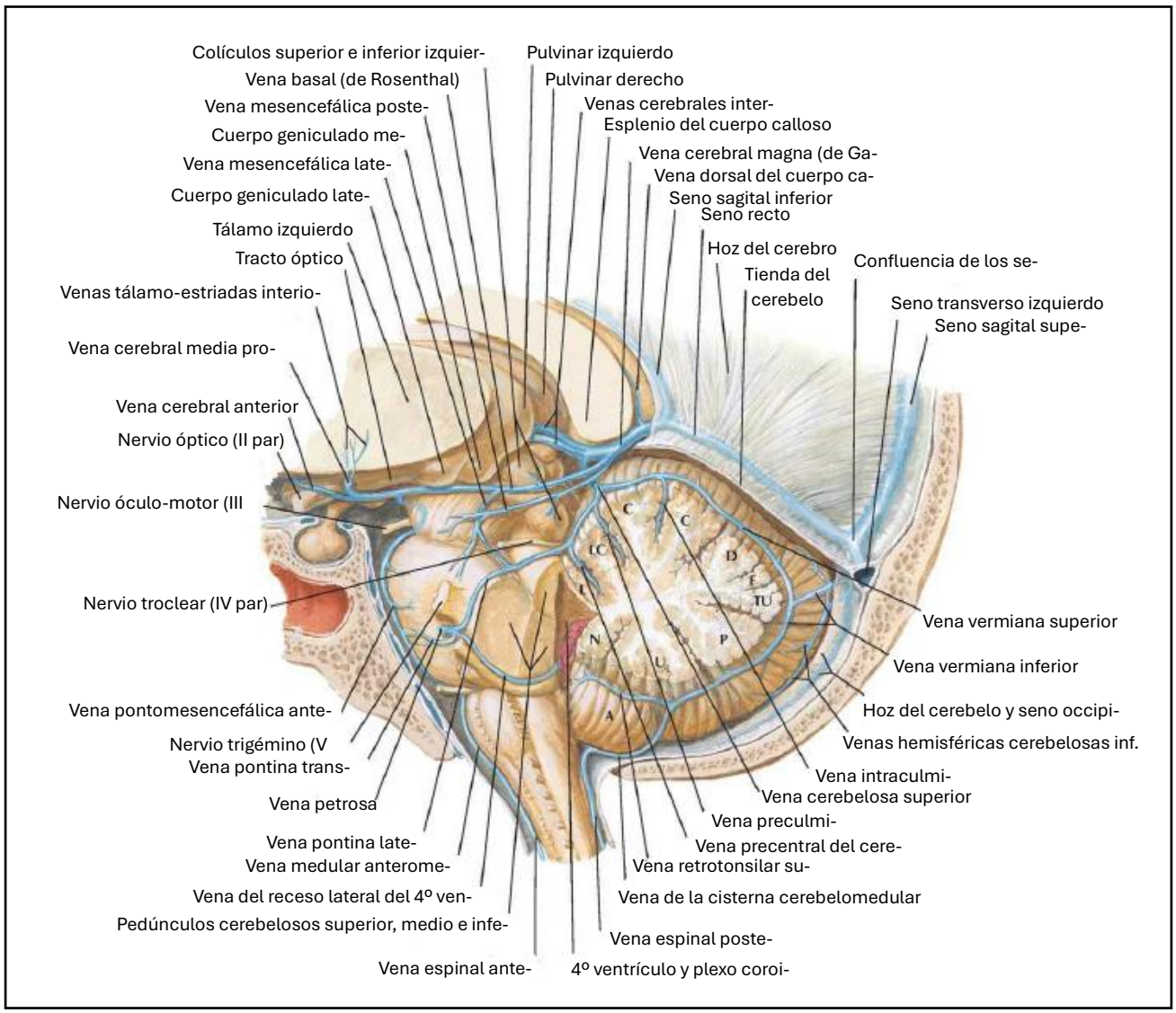

Figura 9 *Vista lateral de las venas profundas del cerebro y sus relaciones anatómicas. A, N, L, LC, C, D, F, TU, P y U: secciones del cerebelo*

Obtenida de: Netter. Atlas de anatomía humana [68]

2.3 Estructura del sistema venoso cerebral

Las venas cerebrales no presentan tejido muscular en su composición, siendo por tanto vasos muy delgados. Esta característica les hace poseedoras de una elasticidad tal que les permite expandirse en gran medida y mantenerse dilatadas contantemente, lo que les confiere una sustanciosa capacidad para adaptarse a los cambios de presión tanto externa (como en situaciones de hipertensión intracraneal-HIC) o interna (en casos de trombosis venosa), incluso en tiempos prolongados. Las únicas excepciones son las venas piales, que sí poseen una capa circunferencial de músculo liso [65, 67].

Los senos durales son en realidad espacios venosos (no venas reales) ubicados entre dos capas de duramadre y recubiertos por endotelio. Su interior está formado por trabéculas irregulares de tejido fibroso, por lo que son rígidos y resistentes al colapso. Es por ello por lo que la sangre circula de un seno a otro por diferencia de presiones entre ellos y no por bombeo [65, 67].

Tanto las venas cerebrales como los senos durales se localizan en su mayoría en el espacio subaracnoideo y son avalvulares, permitiendo que el flujo sanguíneo circule en varias direcciones del espacio [65].

Po último, las venas cerebrales poseen múltiples anastomosis entre ellas, de mayor o menor calibre, lo que permite que el drenaje sea viable a pesar de eventos adversos [67].

3. EPIDEMIOLOGÍA

3.1 Aspectos generales

A diferencia de lo que ocurre con la ETEV, existe escasa evidencia estadística sobre la TSVC. A pesar de la inexistencia de estos datos, sí hay estudios que recogen información local o estiman una cifra global basada en otras investigaciones que, aunque a veces son de poca calidad, pueden ayudar a crear una idea general.

Estudios locales

En Europa hay varios registros. Según el VENOPORT (el registro de casos de trombosis venosa de Portugal), en 2001 la incidencia en el país luso era de 2,2 casos/millón/año. En este estudio se analizaron datos desde 1980 hasta 1998, con un total de 142 casos reportados [69].

Países Bajos es un país que ha publicado varias incidencias de TSVC con variaciones entre las mismas. Así, en un artículo publicado en 2005, Stam asegura que la incidencia global de la TSVC es de 3-4 casos/millón/año, sin aclarar de dónde obtiene dicha afirmación [70]. Es el mismo autor quien, junto a De Brujin, publica en 1999 un estudio que abarcó desde 1992 hasta 1996 con 13 pacientes recogidos en Países Bajos, dando una incidencia de 1,5-3 casos/millón/año [71]. Por otra parte, en un artículo publicado en 2012 por Coutinho, se asevera que la incidencia global de la TSVC es de 2-5 casos/millón/año, basados en el estudio de Stam de 2005 y en otro de Bousser y Ferro de 2007 [70, 72, 73]. Pero Coutinho también divulga su propio análisis local. Realizó un estudio transversal retrospectivo que incluyó a 19 hospitales neerlandeses con pacientes que acudieron entre 2008 y 2010. Finalmente, fueron incluidos 94 casos, dando una incidencia anual de 13,2 casos/millón/año [74].

En cuanto a la estadística referida a España, no existen publicaciones que permitan calcular una incidencia aproximada. Sí que existen datos parciales extraídos del Ministerio de Sanidad, donde se recogen los casos declarados. Así, atendiendo a los más recientes, en 2020 se recogieron 483 casos [75].

En Asia, los países que más publican en relación con la TSVC son Irán y Pakistán, aunque solo el primero ha dado a conocer una incidencia estimada de la patología en la región. Según una publicación de 2008 elaborada en Isfahan (Irán), la incidencia de TSVC fue de 12,3 casos/millón/año; el estudio (prospectivo multicéntrico) abarcó a 122 pacientes recogidos entre 2001 y 2004 [70].

Por otro lado, en Hong Kong (China) publicaron su incidencia en un artículo de 2001 donde, a través de un estudio retrospectivo que incluyó a 13 pacientes entre 1995 y 1998, concluyeron que ésta era de 3,4 casos/millón/año. A priori, no teniendo en cuenta la genética o distintos factores de riesgo, podría llamar la atención la gran similitud de casos entre ambos territorios, lo cual se explicaría por la superpoblación de la

región asiática (7500700 habitantes frente a 10562178 portugueses). Sin embargo, en el mismo artículo reconocen que la estadística china, al menos hasta el momento de la publicación del estudio, tiene grandes vacíos, lo que no da seguridad en los resultados de los datos [69, 76].

Un artículo más reciente (2016) realizado en Adelaida (Australia), publicó datos extraídos de pacientes que acudieron entre 2005 y 2011, llegando a un total de 105 afectados. El resultado final mostró una incidencia de 15.7 casos/millón/año, aunque con un riesgo relativo no significativo [75, 77].

En América el único país con registros serios es Estados Unidos, donde varias universidades estuvieron implicadas en un estudio que abarcó a 10 centros hospitalarios desde 1991 hasta 2001, con un periodo retrospectivo (hasta 1997) y otro prospectivo (2001). Después de aplicar los criterios de selección, solo 182 pacientes fueron incluidos en los resultados finales [78].

Por último, África es un continente con escasos datos. En Fez (Marruecos) se realizó entre 2003 y 2007 un análisis que incluyó a 30 pacientes [79]. Dakar, Senegal, fue también partícipe de un estudio transversal que enroló a 150 casos con trombosis venosa profunda, de los cuales solo 10 pacientes fueron diagnosticados de TSVC [80]. En dos publicaciones de 2008 y 2010 se hizo eco de uno y dos casos de TSVC, respectivamente, en Nairobi, Kenia [81, 82].

Estudios globales

El más amplio realizado hasta el momento es el *International Study on Cerebral Vein and dural sinus Thrombosis* (ISCVT), un estudio observacional prospectivo, multinacional (con 21 países) y multicéntrico (89 centros hospitalarios) realizado entre 1998 y 2001; este análisis recogió los datos de 624 pacientes adultos (16-86 años) [83]. Otro estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico publicado en 2012, con 27 centros de Italia, República Checa y Estados Unidos, reunió a 706 pacientes en un seguimiento de 40 meses de duración [84].

En 2018 se puso en marcha un metaanálisis sobre la epidemiología de la TSVC, publicándose en *British Medical Journal* (BMJ) un protocolo en el que se incluyen estudios publicados entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de octubre de 2017. Aún no están disponibles los resultados obtenidos, pero es un gran avance en este terreno, sobre todo porque incluye a múltiples países de todos los continentes, y no solo de Europa y América como muchas de las revisiones previas [85].

Intentando llenar el vacío dejado por los escasos estudios realizados en Asia (como se comenta anteriormente, Irán y Pakistán son los más prolíficos), se publicó en 2019 un estudio observacional, multinacional y prospectivo que incluyó a 20 centros de 9 países: el *Asian Study of Cerebral Venous Thrombosis* (ASCVT), con un total de 820 pacientes, enrolados desde 2009 hasta 2013 [86].

En cuanto a África, no existen investigaciones importantes acerca de la epidemiología global de la TSVC; además, la mayoría de los estudios multinacionales no suelen incluir a este continente por la escasez de datos. Solo pueden obtenerse ciertas conclusiones a través de estudios locales.

Llegados a este punto se podría afirmar que la incidencia global anual de la TSVC varía entre 2.2 y 15.7 casos/millón [76-75].

Sin embargo, la totalidad de los artículos publicados hacen referencia a la edad adulta (de 18 años hacia adelante), obviando la incidencia de la TSVC en la edad pediátrica. Los mayores estudios al respecto se han realizado en Europa y América del Norte de 6 casos/millón/año, representando el subgrupo de neonatos el 30-50% [87], y afirmando que éstos son el subgrupo con mayor afectación entre los infantes.

3.2 Aspectos específicos

El ISCVT fue el estudio que marcó los estándares epidemiológicos para la TSVC, aunque solo incluye casos adultos, por lo que este subgrupo se analizará al final.

Según el ICVT, la TSVC tiene preferencia por el sexo femenino, con un 74,5% de mujeres afectadas, frente a un 25,5% de varones, lo que da una relación proporcional de 3:1. Sin embargo, esta relación proporcional solo se cumple en adultos jóvenes [59, 83].

En cuanto a la edad, se vio más frecuente en menores de 50 años, incluso en comparación con aquellos que presentaron previamente ictus arterial, con una media de 39,1 años (en un rango de 18-86 años); solo el 8% de los pacientes tuvo más de 65 años, no existiendo relación de sexo entre ellos [83, 88].

También se ha evaluado el papel que tienen en conjunto el sexo y la edad. Según Coutinho en un artículo publicado en 2009, las mujeres afectadas resultaron ser significativamente más jóvenes en comparación con los hombres, con una mediana de edad de 34 años para el sexo femenino frente a 42 años del masculino [89].

La etnia fue otro parámetro que mostró diferencias en cuanto a la prevalencia de la TSVC. Los blancos fueron el grupo étnico que reveló mayor afectación, con un 79,2% (492 casos), seguido de los hispanos con un 9,3% (58 casos). Sin embargo, en los datos hay que tener en cuenta las discrepancias sociodemográficas del ISCVT [83, 90].

En cuanto a la edad pediátrica los resultados son muy distintos de los encontrados en los adultos. Los neonatos son el subgrupo pediátrico de mayor afectación, aunque es posible que las cifras subestimen la verdadera incidencia; esto podría deberse a que los recién nacidos suelen presentar una clínica neurológica no focal, lo que hace de la TSVC un diagnóstico de difícil sospecha [91]. Que el sexo sea un factor predisponente en la TSVC de los infantes no está tan claro. Mientras que algunas publicaciones afirman

que la proporción de TSVC en niños es equilibrada, otras declaran un claro predominio masculino: 60-70% de afectación en varones, frente al 30-40% de las féminas [87, 90, 92].

Tanto en infantes como en adultos, en la trombosis venosa cerebral suelen estar implicados varios vasos y/o senos, afectándose cada seno y vena cerebral en una proporción variable. En un estudio retrospectivo realizado en 2016 que implicó a 160 pacientes adultos, el 71,2% tuvo afectación de más de un seno venoso [93]. Estadísticamente, el seno sagital superior y los senos laterales son los que se ven involucrados con mayor frecuencia en los adultos, con un intervalo del 44,7 al 65%. Le siguen la vena yugular interna y las venas corticales (20%). Con un punto de vista más general, el ISCVT informó que en el 17,1% de los casos se afectaron venas corticales, en un 10,9% se objetivó trombosis del sistema venoso profundo, mientras que el seno cavernoso y cerebelo se vieron involucrados tan solo en un 1,3 y 0,3% de los casos, respectivamente [75, 93]. En la edad pediátrica son los senos más superficiales los que se ven más trombosados (sagitales superiores y laterales) [90].

4. PATOGENIA

4.1 Introducción a la hemostasia y la coagulación

Cuando ocurre una injuria en un vaso sanguíneo, existen mecanismos que impiden que la sangre se extravase, entrando en funcionamiento el mecanismo de la hemostasia.

Se define la hemostasia como la detención o prevención de la emanación y pérdida de sangre, resultando en el conjunto de mecanismos encargados de evitar la extravasación sanguínea con la formación de coágulos. [94. 95]. Este fenómeno tiene cuatro mecanismos para evitarlo: el espasmo vascular, la formación de un tapón de plaquetas, la formación de un coágulo sanguíneo, y la proliferación final de tejido fibroso en el coágulo [95, 96].

Existe consenso en afirmar que la coagulación tiene lugar en tres etapas esenciales: 1) En respuesta a la injuria da comienzo una cascada compleja de reacciones químicas en donde intervienen diversos factores de la coagulación (en total 15 factores), y cuyo objetivo es la formación de un conjunto de sustancias denominadas en grupo «activador de la protrombina»; 2) Este grupo activador cataliza la conversión de protrombina en trombina; 3) La trombina entonces actúa como enzima convirtiendo el fibrinógeno en fibras de fibrina, las cuales atrapan a plaquetas, células sanguíneas y plasma, formando así el coágulo. Todo ello se resume en las denominadas «vía intrínseca» y «vía extrínseca» de la coagulación. Posteriormente a estas fases, y con el propósito de no obstruir la vía sanguínea, intervienen otras sustancias (entre las que se encuentran las proteínas C y S, y la antitrombina) encargadas de disolver el coágulo [96]. Uno de los elementos más importantes de la coagulación al margen de lo anteriormente mostrado es la vitamina K, un cofactor indispensable en la hemostasia al intervenir en los factores II, VII, IX y X, así como sobre las proteínas C y S [97].

4.2 Patogénesis de la trombosis venosa

Según se afirma, la tríada de Virchow de la coagulación consta de tres elementos: activación anómala de la coagulación (heredado o adquirida), estasis del flujo sanguíneo, y lesión del endotelio vascular. Estas tres causas se tienen como principio y final del evento último que es la trombosis venosa, pudiéndose iniciar por cualquiera de ellas [Figura 10].

Estasis del flujo sanguíneo

En fisiología se define la estasis como la disminución, detención o estancamiento de la velocidad o pulsatilidad del flujo sanguíneo. El flujo venoso es una corriente pulsátil, por lo que cualquier injerencia

disminuye o altera su velocidad, ya sea de una forma natural o anómala [98]. Una de las teorías que intenta explicar el papel de la estasis en la trombosis es la hipóxico-isquémica, según la cual la hipoxia local producida por la acumulación de elementos formes a causa de la estasis provocaría daño endotelial y, con ello, la formación de un trombo [23].

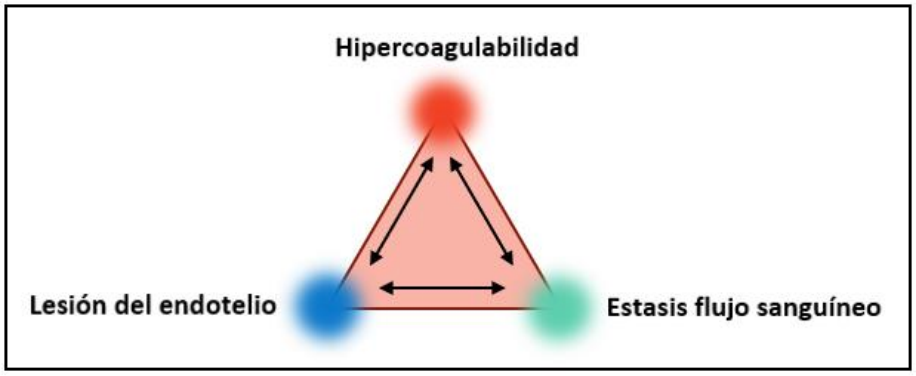

Figura 10 *Esquema de la tríada de Virchow. Las flechas son bidireccionales, lo que indica que cualquier punto de la tríada puede ser el inicial.*

Obtenida y adaptada de: Lecciones de anatomía patológica general para estudiantes de Medicina y Odontología [21].

La inmovilización prolongada o el reposo sobredimensionado en cama, generalmente por una enfermedad que hace del paciente un sedentario forzoso (reposo en cama, cirugía, fracturas, accidente cerebrovascular y lesión medular) es un factor de riesgo de gran importancia en la ETEV, aunque no el único [98-108].

Activación de la coagulación

Partiendo de la estasis sanguínea como primer eslabón de la trombosis, el estancamiento sanguíneo produce una situación de hipoxia que, junto al microambiente hipercoagulable producido, regula negativamente a las moléculas anticoagulantes y positivamente a las procoagulantes, disminuyendo y aumentando su expresión respectivamente [109]. Entre los elementos que aquí actuarían se encuentran la P-selectina, el sistema renina-angiotensina, la disfunción plaquetaria, la activación del complemento y la respuesta hiperinmune [109-111]. Pero la activación de la coagulación puede actuar también como el primer eslabón; en ese caso se estaría ante un estado de hipercoagulabilidad o trombofilia, pudiendo ésta ser causada por distintas patologías [112].

Lesión del endotelio vascular

El endotelio puede verse dañado por situaciones de distinta índole: bien por fuerzas mecánicas (como un flujo sanguíneo turbulento o la inmovilización), bien por factores bioquímicos (como los mediadores de la inflamación, la homocisteína u otros factores procoagulantes). Todo ello provoca disfunción endotelial y, con ello, un desequilibrio entre factores relajantes y contractivos, moléculas pro y anticoagulantes, y mediadores pro y antiinflamatorios, generando aumento del estrés oxidativo y disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico, lo que favorece la agregación plaquetaria [113-116].

En la Figura 11 se puede ver un resumen del proceso de la formación de un trombo venoso.

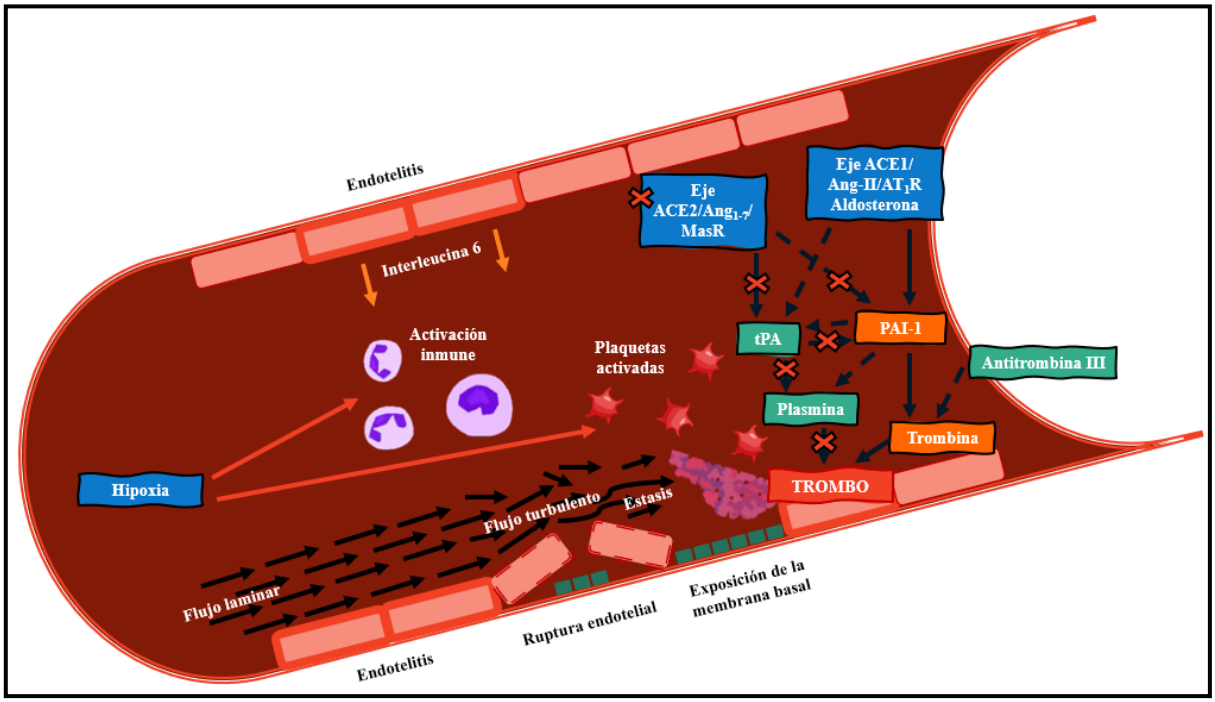

Figura 11 *Visualización esquemática de los eventos ocurridos en la formación de un trombo, independientemente del iniciador. ACE1: enzima convertidora de angiotensina 1. ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2. MasR: Receptor Mas. AT_1R: receptor de angiotensina. tPA: activador de plasminógeno tisular. PAI-1: inhibidor de la activación de plasminógeno.*

Obtenida, traducida y adaptada de: Thrombosis in Coronavirus disease 2019 through the prism of Virchow's triad [117]

4.3 Patogénesis de la trombosis venosa cerebral

En la patogenia de la TSVC se admite que existen dos tipos de trombosis: la trombosis de venas principales y la trombosis de venas corticales, que a su vez explican la clínica. Ésta se produciría por distintos mecanismos que contribuyen a la expresión de una serie de características patológicas [Figura 12].

Debido a que los senos venosos principales no solo drenan sangre, sino que también líquido cefalorraquídeo, la obturación de las venas frena el transporte de éste con su consiguiente acúmulo y la aparición

de HIC. Por otra parte, la oclusión de las venas corticales impide la circulación de la sangre a través del tejido cerebral colindante, pudiéndose producir aumento de la presión veno-capilar y ocasionar la ruptura de la barrera hematoencefálica, así como lesiones o disfunción parenquimatosa [118].

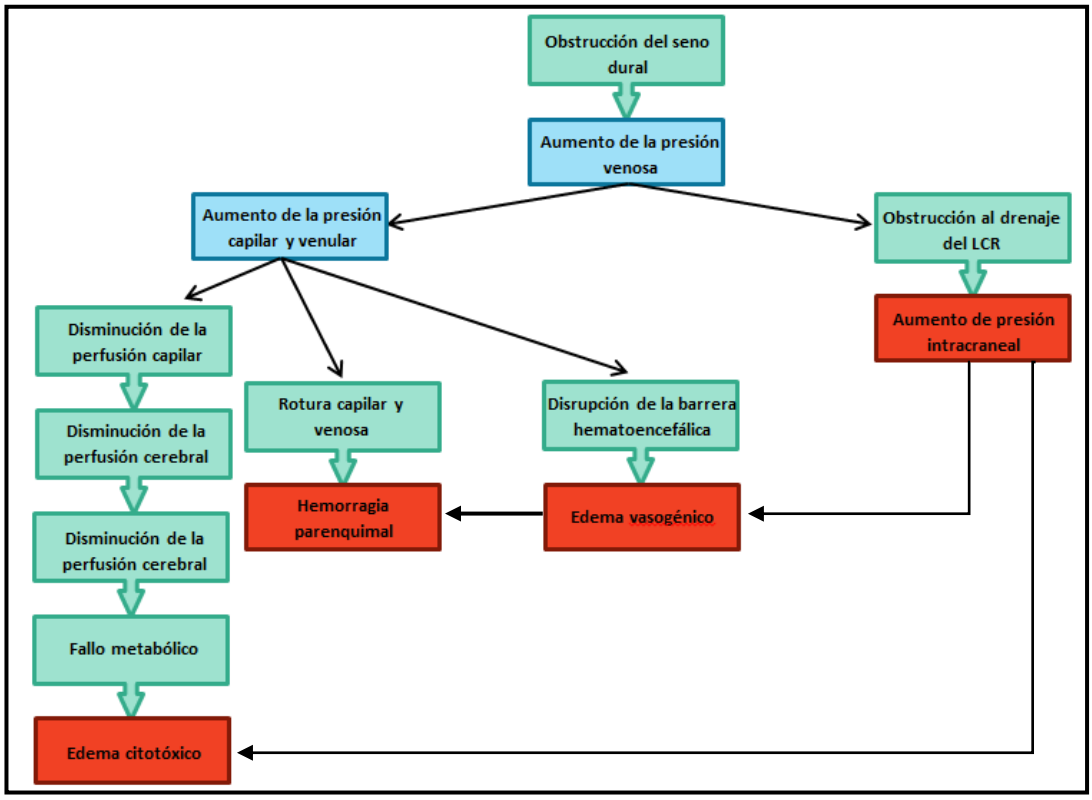

Figura 12 *Visión esquematizada de la patogenia de la TSVC. Obsérvese cómo la base es el aumento de presión intravascular, que afecta tanto a la circulación sanguínea como al drenaje del líquido cefalorraquídeo. LCR: Líquido cefalorraquídeo*

Obtenida de: Cerebral venous thrombosis [118]

La oclusión venosa también disminuye la presión de perfusión capilar y aumenta el volumen sanguíneo cerebral. Esto último provoca la dilatación de las venas cerebrales y, con ella, la formación de vasos colaterales [118]. Aunque esto en principio es una forma de mantener la homeostasia, la continuidad de la hipertensión vascular provoca finalmente la ruptura de la barrera hematoencefálica, con la consiguiente formación de edema vasogénico y fuga de plasma sanguíneo al espacio intersticial. Si la presión intravascular sigue en ascenso, se producirá edema e incluso hemorragia.

Ambos eventos tienen como resultado final la isquemia, el edema citotóxico y el infarto cerebral [118, 119].

El aumento de la presión venosa no solo afecta a la dinámica vascular, sino que también se ve truncada la correcta absorción del líquido cefalorraquídeo. El líquido cefalorraquídeo, en situaciones

normales, es absorbido a través de las granulaciones aracnoideas, drenándose en el seno sagital superior. Dependiendo de la extensión del trombo producido en la luz del seno, puede afectarse dicho drenaje de forma retrógrada, aumentando la presión venosa y, en última instancia, producir HIC por exceso de líquido cefalorraquídeo no absorbido. Esta hipertensión ejerce presión sobre las vénulas y capilares de forma extrínseca, pudiendo provocar hemorragia parenquimatosa edema vasogénico y citotóxico. [120, 121].

Paradójicamente, también se ha descrito que la hipotensión intracraneal (esto es la disminución de la presión del líquido cefalorraquídeo por debajo de 65 mmH_2O) puede ser causa de trombosis venosa, debiéndose sospechar ante un paciente que presente hipotensión intracraneal y cambios en la presentación de su cefalea habitual [122].

5. FACTORES DE RIESGO

5.1 Introducción

La TSVC es una enfermedad multifactorial con al menos un factor de riesgo implicado. Otras trombosis venosas y la TSVC comparten la mayoría de los factores que predisponen a la formación de un trombo. Sin embargo, las venas y senos cerebrales presentan unas características topográficas y estructurales que hacen que estos factores de riesgo difieran en algunos aspectos.

Fue en el ISCVT (ver el capítulo *Epidemiología*) donde se describieron la gran mayoría de los factores de riesgo asociados a TSVC, dividiéndose en factores de riesgo transitorios y factores de riesgo permanentes [Figura 13].

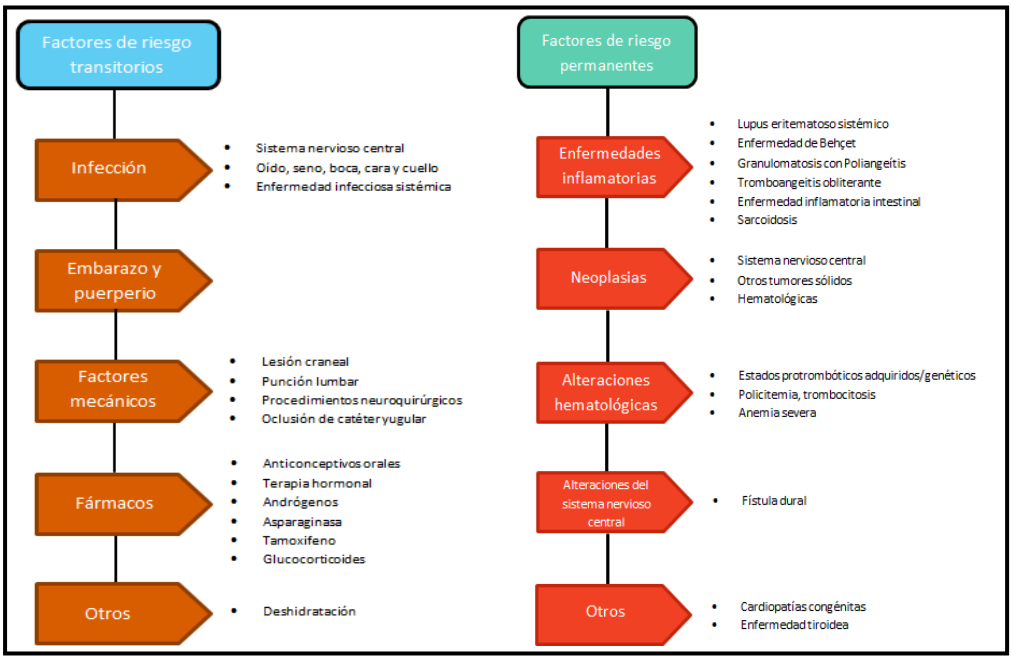

Figura 13 *Factores de riesgo de TSVC agrupados en transitorios y permanentes.*

Obtenida de: Prognosis of Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis [83]

De entre estos, los más frecuentes son los estados protrombóticos, los anticonceptivos orales (ACHO), el embarazo y puerperio, las neoplasias, las infecciones, y las alteraciones del sistema nervioso central (SNC). Pero si se han de destacar algunos, éstos serían la gestación y los ACHO, los cuales explicaría la elevada proporción de TSVC en mujeres respecto a hombres [83].

Otra clasificación aceptada en el estudio es la que agrupa a los factores de riesgo en genéticos, adquiridos y no identificables. Los genéticos serían aquellos en los que la base fisiopatológica es debida a un error en el genoma; los adquiridos, los secundarios a factores independientes de la composición genética;

y los no identificables, una amalgama de aquellas trombosis que no pueden ser explicadas por ninguna de las dos anteriores [83].

Independientemente de la clasificación utilizada, según los resultados de la cohorte del ISCVT se identificó al menos un factor de riesgo en el 85% de los adultos incluidos; sin embargo, en el 13% no se llega a registrar ningún factor predisponente, sobre todo en los ≥65 años, donde el porcentaje asciende al 37% frente al 10% de los menores de dicha edad [58, 83, 88]. El sexo en adultos también es un factor diferenciador. Un estudio prospectivo publicado en 2009, que utilizó datos del ISCVT y en el que participaron 465 mujeres, encontró que el 65% de los casos presentaba algún tipo de factor de riesgo como embarazo, puerperio, uso de ACHO y terapia de reemplazo hormonal asociada con la TVSC; estos factores de riesgo específicos de género no se vieron aplicables a la población pediátrica o anciana [123].

En el caso de la ancianidad, los factores cambian, siendo más frecuentes situaciones de trombofilia genética o adquirida, malignidad y trastornos hematológicos [83]. En el caso de los niños, desde 2003 hasta 2007 se realizó el *International Pediatric Stroke Study (IPSS)*, un estudio prospectivo multicéntrico al modo del ISCVT que abarcó a 170 niños de 10 países con una edad comprendida entre un mes y 19 años, que señaló que el 91% de los casos tenía un factor de riesgo, y solo un 9% no tenía ninguno o no se identificó [124]. En Canadá se realizó el estudio local más grande hasta la fecha, el *Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry*, que abarcó desde 1992 hasta 1997, e incluyó a 160 niños (69 recién nacidos y 91 no recién nacidos). En los resultados se identificó al menos un factor de riesgo en el 98% de los niños estudiados [125].

5.2 Factores de riesgo en adultos

5.2.1 Factores de riesgo transitorios

Son aquellos que se adquieren tras el nacimiento (por lo tanto no genéticos ni congénitos) y que son eliminables ya sea con la aplicación de un tratamiento, la finalización espontánea del mismo, o al retirar el agente causante. Es un grupo heterogéneo dentro del cual no se encuentran situaciones únicamente patológicas, sino también naturales (como el embarazo) o iatrogénicas (como ciertas intervenciones quirúrgicas o el efecto de algunos fármacos).

Infecciones

Aunque según la serie a consultar su prevalencia varía, las infecciones siguen siendo una de las causas más frecuentes de TSVC debido a la cercanía de estas estructuras con el SNC. El ISCVT estima su prevalencia

en un 12,3% [83], mientras que otras series similares como la dirigida por Dentali disminuyen el porcentaje a un 8,3% [84].

Tres son los grupos infecciosos que pueden producir TSVC: las infecciones ocurridas en el SNC, las que afectan a la cabeza y el cuello, y aquellas de cualquier otra localización pero que se generalizan produciendo un estado séptico [83]. De los grupos nombrados, las infecciones locales de cabeza y cuello han demostrado ser la causa infecciosa más común de TSVC, siendo más frecuente en los países menos desarrollados [79, 83, 123, 126].

Según el ASCVT, de los 820 pacientes incluidos, 86 (10,5%) casos tuvieron una infección originada en la cabeza y cuello, siendo sinusitis en 37 pacientes, mastoiditis en 17 y meningitis en 9. Por otra parte, en 9 casos el origen estuvo en una infección urinaria, y en 3 no se pudo objetivar el foco aunque sí tuvieron un estado séptico [86]. La otitis media (aguda y crónica) y la mastoiditis son importantes factores de riesgo dentro de las infecciones de cabeza y cuello, aunque con menor frecuencia que las sinusitis (el factor de riesgo más frecuente) y celulitis orbitarias [127]. Otras infecciones que pueden causar TSVC son la faringitis y amigdalitis, y las infecciones dentales [128]. El síndrome de Lemierre o sepsis post-anginal, se caracteriza por la tromboflebitis séptica de la vena yugular interna y émbolos sépticos; aunque se ha obtenido un reporte de afectación de vena yugular externa [129, 130]. En el caso de la meningitis, el grueso de los artículos se centran en la infancia, por lo que se desarrollarán más adelante. Por otra parte, la TSVC es una complicación rara en la encefalitis, reportándose hasta la fecha solo cuatro casos en encefalitis [131, 132] y uno de meningoencefalitis [133].

COVID-19

A pesar de tratarse de una infección, debido a su trascendencia mundial y las implicaciones que ha conllevado su pandemia desde diciembre de 2019, es casi una obligación realizar un apartado independiente donde se haga eco de la relación entre este nuevo microorganismo y la TSVC, y su papel como factor de riesgo.

El Coronavirus tipo 2-Síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), más conocido en el ámbito popular como COVID-19, es un β-coronavirus perteneciente a la familia de los *Coronaviridae*. Es un virus ARN monocatenario cuyo genoma incluye ciertas secuencias que le proporcionan una alta transmisibilidad [134]. Su patología abarca desde problemas respiratorios hasta multitud de enfermedades cuya relación aún está en estudio [Figura 14]. Una de ellas es la trombosis venosa. Desde el inicio de la pandemia se ha observado una tendencia creciente en la aparición de eventos trombóticos (especialmente de trombosis pulmonar), de los que la TSVC no está exenta.

Todavía se desconoce cuál es el mecanismo por el cual el virus es capaz de inducir trombosis, aunque se piensa que a través del estado proinflamatorio subyacente [136]. Dos revisiones retrospectivas de pacientes con COVID-19, una realizada en China sobre 221 casos de un único centro y otra en Londres de seis pacientes, mostraron un 7,69% de pacientes con TSVC y ninguna, respectivamente [134, 137].

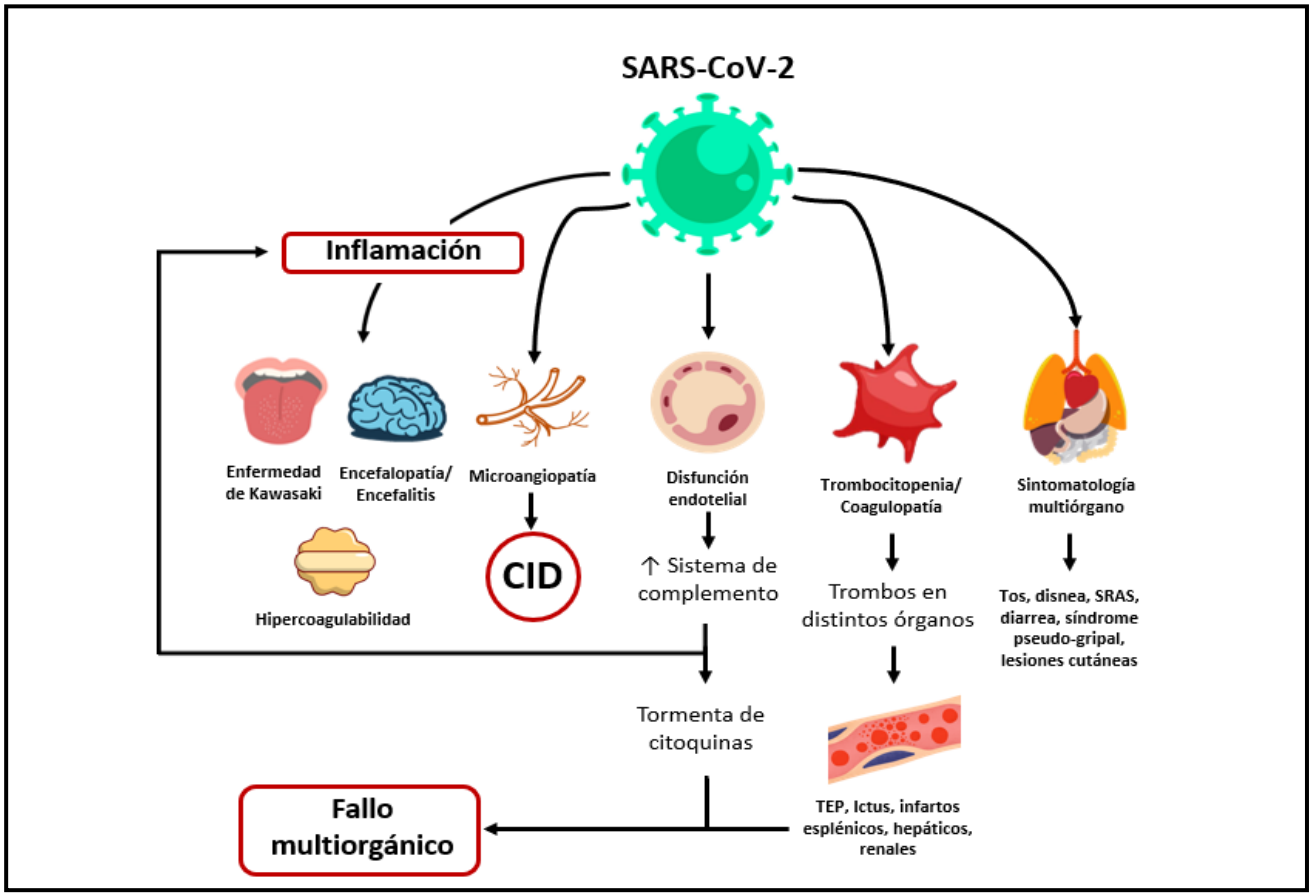

Figura 14 *Fisiopatogenia del SARS-CoV-2. CID: coagulación intravascular diseminada SRAS: síndrome respiratorio agudo severo. TEP: tromboembolismo pulmonar*

Obtenida, traducida y adaptada de: SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs [135]

Embarazo y puerperio

Según el ISCVT, el embarazo y el puerperio suponen aproximadamente el 20% de todos los casos de TSVC estudiados [83], y, según las series consultadas, se disputan el segundo y tercer puesto con la toma de ACHO. Es a partir del tercer trimestre y periodo postparto cuando la incidencia de TSVC se ve aumentada [138-140], representando el 43% y 24% de accidentes cerebrovasculares en embarazo y puerperio, respectivamente [141].

En 2019 se publicó un estudio de casos y controles que incluyó pacientes de Países bajos, Finlandia, Suecia, Canadá y Australia, haciendo un total de 163 casos y 1230 controles cuyo objetivo fue demostrar

si existía realmente una asociación entre el embarazo/puerperio y la TSVC. Los resultados mostraron que las mujeres en estado o puerperio tenían un riesgo 3,5 veces mayor de padecer una TSVC que aquellas no embarazadas de edad similar, siendo más frecuente el evento en el periodo postparto (70%) [138]. Según otro estudio, publicado por *Cantu-Brito et al.* en 2010 sobre 240 mujeres mexicanas embarazadas desde 1988 y 2005, la TSVC ocurrió más frecuentemente en jóvenes y multíparas, aunque sin significación estadística [139].

En otras trombosis venosas, como en la de miembros inferiores, el embarazo y el puerperio son factores de riesgo bien documentados, en donde no solo influye el componente mecánico, sino también el estado protrombótico causado por el aumento de la hemostasia a fin de evitar el sangrado excesivo durante el parto [142-144].

Factores mecánicos

Factores mecánicos son aquellos eventos físicos que actúan sobre el cuerpo provocando una injuria, intencionada o no. Existen múltiples casas mecánicas que pueden dar lugar a una TSVC, siendo las más importantes la punción lumbar, la cirugía del SNC, y los traumatismos craneoencefálicos (TCE).

Aunque no se conoce muy bien el mecanismo por el que una punción lumbar puede causar TSVC, se piensa que la pérdida de líquido cefalorraquídeo (LCR) alteraría la dinámica de las paredes de las venas cerebrales, afectando así al flujo sanguíneo, llevando a éste a la estasis y la formación de un trombo venoso [145, 146]. En una revisión publicada en 2014 se analizó la literatura sobre casos de punción lumbar seguida de TSVC ocurridos en 2013, mostrando que el 50% de casos no obstétricos tuvo una TSVC tras una punción lumbar [147]. Sin embargo, otros estudios señalan la existencia de sesgos a la hora de analizar estos datos, ya que no tienen en cuenta que muchos de estos pacientes presentan además otro factor de riesgo protrombótico que resulta la razón por la cual se le está realizando la punción lumbar, como administración de fármacos o esclerosis múltiple [146-150].

Sobre la TSVC asociada a la cirugía, no existen apenas resultados tras una búsqueda bibliográfica exhaustiva, incluyendo al infarto venoso como evento adverso relacionado [151-153]; sin embargo, es probable que exista en este caso un sesgo de publicación al mostrarse únicamente logros quirúrgicos y no complicaciones [154, 155].

Aunque son inusuales, hoy día se asume que la TSVC después de un TCE es una entidad infradiagnosticada [156]. En junio de 2020 se publicó una revisión sistemática que incluyó 13 artículos y que evidenció la relación entre TCE y TSVC, siendo ésta además dependiente de la edad. También afirmó que la presencia de fracturas, sobre todo de peñasco, aumentaban la probabilidad de TSVC [157].

Fármacos

+Anticonceptivos orales

Existe tres veces mayor probabilidad de encontrar un evento trombótico venoso cualquiera en una mujer que toma ACHO que en una que no [158]. En el caso concreto de la TSVC, la probabilidad puede verse aumentada de 5 a 22 veces [159].

En 2014 se publicó una revisión Cochrane que evaluó el riesgo trombótico de diferentes combinaciones de ACHO utilizadas habitualmente, concluyendo que estos fármacos aumentaban cuatro veces el riesgo de trombosis venosa (riesgo relativo: 3,5), sobre todo los de tercera generación (desogestrel) y combinados. También resalta el estudio que la probabilidad de trombosis es dependiente de la dosis y el tiempo de administración, por lo que la aparición de un evento trombótico al inicio de una toma estándar de ACHO podría indicar la presencia de una coagulopatía de base [160-163]. Estos datos son los responsables de que el sexo femenino esté a la cabeza como el más afectado por la ETEV [83].

+Terapia hormonal sustitutiva

La terapia de reemplazo hormonal, usada en mujeres menopáusicas y postmenopáusicas, se ha asociado a un aumento de los eventos trombóticos. El metaanálisis publicado en 2004 por la *Women's Health Initiative*, concluyó que estos fármacos se asocian a una tasa de eventos trombóticos de 3,5/1000 personas-año, sobre todo en mujeres obesas y de edad avanzada [164]. Lo mismo ocurre con los andrógenos exógenos en varones [165, 166].

+Antineoplásicos

La relación entre la ETEV y el cáncer es de sobra conocida, sobre unas cuatro veces más que la población no oncológica. Este riesgo se ve aumentado con la administración de quimioterapia. En un estudio de cohorte observacional retrospectivo realizado en Estados Unidos con 17824 pacientes y publicado en 2012, el 18% de los casos tuvieron un evento trombótico en el primer mes de tratamiento, el 47% en los tres meses posteriores, y el 73% a los seis meses [167, 168].

Entre los agentes quimioterápicos más trombógenos se encuentran los agentes antiangiogénicos, los análogos de la talidomida, el cisplatino, los inhibidores del factor de crecimiento, los inhibidores de la quinasa, la L-asparaginasa, y las terapias hormonales.

Los anti-VEGF (anti-factores de crecimiento endotelial vascular por sus siglas en inglés) son un tipo de anticuerpos monoclonales utilizados para diversos tumores sólidos, como el cáncer de colon. El más

conocido es bevacizumab, el cual presenta una alta incidencia de eventos trombóticos, especialmente asociado a otros quimioterápicos, incrementando el riesgo entre un 1,244 y 2. No hay evidencia con otros anti-VEGF [169-172].

Talidomida, usada para cánceres hematológicos, presenta una probabilidad del 4 al 26% de producir un evento trombótico, sobre todo en su asociación con dexametasona, doxorrubicina, u otros fármacos [173-175]. Otro antineoplásico utilizado en hematología y que se asocia a trombosis venosa es la L-asparaginasa, especialmente con TSVC, con una incidencia del 3,2-5,2% [170, 176].

Con los platinos, usados en algunos tumores sólidos, se han reportado claros eventos trombóticos, especialmente con cisplatino, donde hasta un 18,1% de los pacientes tratados tienen un evento trombótico [170-179]. También se ha visto aumentada la incidencia con carboplatino, incluso en aquellos tumores inicialmente poco trombóticos [180]. No se ha visto relación con la ETEV con el oxaliplatino [181].

Los inhibidores del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) como erlotinib, cetuximab u osimertinib también se han asociado a eventos trombóticos, sobre todo los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de la tirosín quinasa dependientes de ciclina (como palbociclib), con un riesgo hasta cinco veces mayor de ETEV [170, 182-184].

Por último, las terapias hormonales, al igual que ocurre con la terapia sustitutiva, son conocidas por su asociación con la trombosis venosa. Fármacos como tamoxifeno o megestrol presentan un riesgo global del 1-3% [185, 186].

+Corticoides

Durante mucho tiempo se ha conocido el papel de los corticoides como incrementadores del riesgo de trombosis [175, 187], pero éste ha sido controvertido debido a que aquellas patologías que precisaban de este fármaco a altas dosis durante un tiempo prolongado también se asociaban a ETEV (como las enfermedades autoinmunes y el cáncer). Sin embargo, recientemente se ha demostrado la independencia entre ambos factores, a pesar de que sí se vio relación con la dosis y la duración [187, 188]. El evento trombótico puede ocurrir con cualquiera de las presentaciones galénicas del fármaco, aunque su incidencia aumenta con la aportación a nivel sistémico [187].

+Otros fármacos

Otros medicamentos se han asociado fuertemente con TSVC. Así, se conoce la presencia de TSVC en pacientes usuarios de inhibidores de la 5-α-reductasa (como finasterida) [189, 190], ciclosporina A [191], inmunoglobulinas intravenosas [192], o sildenafilo [193].

Miscelánea

El déficit de agua circulante en el torrente sanguíneo (es decir, la deshidratación) provoca aumento de la estasis, acentuada por la hipoperfusión y daño endotelial secundario. Esta situación afecta preferentemente a las venas del sistema cerebral, asociándose con TSVC [194-196]. La altura es otro factor relacionado con la TSVC, debido principalmente a la presencia de policitemia de los habitantes de regiones elevadas como Nepal o Bolivia; aunque abundantes factores de confusión que deben ser tenidos en cuenta [197-199].

5.2.2 Factores de riesgo permanentes

Son aquellos factores, bien congénitos, bien adquiridos, que por su naturaleza quedan de forma crónica durante la vida del paciente. Entre estos se encuentran las enfermedades autoinmunes o las trombofilias hereditarias.

Enfermedades autoinmunes e inflamatorias

+Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) se asocia con multitud de complicaciones vasculares, entre las que se encuentras la ETEV y la TSVC. De hecho, hasta un 7% de los afectados por LES llegan a tener un episodio de TSVC en su vida, siendo descrito en numerosas ocasiones como la primera forma de presentación de la enfermedad, por encima de otros signos o síntomas típicos como el rash malar «en mariposa» [200, 201].

+Síndrome antifosfolipídico

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un trastorno autoinmune trombofílico que puede encontrarse en su forma primaria o asociada a otros desórdenes autoinmunes, comúnmente con LES [202]. Generalmente, su diagnóstico viene asociado a la ocurrencia del evento trombótico en asociación con otro factor de riesgo para ETEV (como el embarazo o la toma de ACHO) [202, 203]. Afecta principalmente a mujeres, lo que posiblemente sea una de las causas por las que la asociación de esta enfermedad con la TSVC esté infradiagnosticada al existir otros factores de confusión [204, 205].

+Enfermedad de Behçet

Se trata de una enfermedad en donde las complicaciones venosas son muy frecuentes, sobre todo en localizaciones atípicas [206, 207].

El papel de la enfermedad de Behçet en la TSVC está bien descrito, siendo reportada esta complicación como segunda causa de cefalea en esta patología [208]. Según el ISCVT los afectados se encuentran en torno al 1% [83], mientras que el estudio VENOST de 2019 (Turquía) afirma que la incidencia ronda el 9,4%. Aún así, es una complicación poco frecuente [209].

+Enfermedad inflamatoria intestinal

En este grupo se encuadran dos entidades: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), afectando ambas al tubo digestivo. Sin embargo, también se caracterizan por una importante afectación extradigestiva, como la trombosis venosa.

La prevalencia de la ETEV en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se sitúa en torno el 5,6%, sobre todo en jóvenes y edades extremas de la vida, y durante los brotes, existiendo tres veces más probabilidades de trombosis en un paciente con EII que uno sano [210-214].; pero incluso en aquellos pacientes con CU en los que se les ha realizado proctocolectomía existe riesgo trombótico elevado [215]. En el caso de la TSVC, la incidencia de ésta en EII se encuentra entre el 1,3-7,5% [83, 216]. Lo que hace de la EII una patología protrombótica es un tema muy complejo, lo cual se puede consultar en la Tabla 1.

Alteraciones protrombóticas en EII		
Alteraciones de la agregación	**Alteraciones de la coagulación**	**Alteraciones de la inflamación**
Agregación plaquetaria anormal	Fibrinolisis anormal	Inmunocomplejos circulantes
Trombocitosis	Aumento de proteína C activa	Aumento de citoquinas
	Disminución de antitrombina III	Aumento de la velocidad de sedimentación
	Mutación del Factor V Leiden	Anticoagulante lúpico
	Aumento de factores V y VIII	Leucocitosis
	Aumento de inhibición de plasminógeno	

Tabla 1 *Alteraciones descritas que pueden ser causa única o concomitante de trombosis venosa en la EII, divididas según línea afectada*

Obtenida de: Unusual Case of Cerebral Venous Thrombosis in Patient with Crohn's Disease [217]

+Otras

Entre otras patologías autoinmunes asociadas con TSVC en menor medida se encuentra el síndrome de Sjögren (con cinco casos descritos) [218]. De las vasculitis solo la granulomatosis con poliangeítis (antigua enfermedad de Wegener) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (antiguo síndrome de Churg-

Strauss) tienen reportes de TSVC [219]. Otras como la púrpura trombocitopénica inmune o el síndrome MELAS también se han visto asociadas a TSVC [220, 221].

Neoplasias

Como ya se ha dicho anteriormente, ETEV y cáncer tienen una relación altamente demostrada. Aquí se hará hincapié en su asociación con la TSVC, tanto de neoplasias sólidas como hematológicas.

+Tumores del sistema nervioso central

Los tumores del SNC pueden ser primarios o metastásicos, confiriendo los primeros un mayor riesgo de trombosis venosa [222], especialmente cerebral, de tal manera que un paciente con un tumor primario del SNC tendrá un 20% de probabilidad de padecer una trombosis durante el primer año [223]. En orden de mayor a menor trombogenicidad se encuentran el meningioma parasagital (80%), el glioma y glioblastoma (40%), y las metástasis (<30%) [224-226]. Otros factores intrínsecos relacionados con la posibilidad de una TSVC son el tamaño de la neoplasia y la presencia de trombos intratumorales [223].

+Otras neoplasias sólidas

A pesar de su elevada asociación con la ETEV, el resto de neoplasias sólidas no del SNC raramente de asocian a TSVC, suponiendo aproximadamente el 10% de todos los afectados por cáncer no del SNC, excluyendo las metástasis [227].

+Neoplasias hematológicas

Aunque pueden ser sólidas (como los linfomas), generalmente se encuentran circulando por el torrente sanguíneo (leucemias), por lo que la trombosis venosa viene dada por la sobreproducción celular o la secreción de sustancias protrombóticas que pasan directamente a la sangre [228-230]. Este tipo de neoplasias tienen mayor relación con TSVC que las sólidas, aunque se debe tener en cuenta que esta asociación se ve acrecentada por el tipo de antineoplásicos utilizados [231, 232].

Alteraciones hematológicas

En este apartado se incluyen las trombofilias genéticas y la sobreproducción de elementos formes de la sangre, como la policitemia y la trombocitosis.

+Trombofilias genéticas

Con un 22,4%, son el factor de riesgo más frecuente [83]. Un metaanálisis publicado en 2011 encontró que los polimorfismos asociados a TSVC significativamente con mayor asiduidad eran: mutación del factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina, y alteración de la metilentetrahidrofolato reductasa (causante de la hiperhomocisteinemia) [233]. Otro metaanálisis posterior (2013) incluyó en este grupo al déficit de antitrombina y de proteínas C y S [234].

La mutación del factor V Leiden es el factor de riesgo trombótico hereditario más común a nivel internacional, aunque existen diferencias geográficas y étnicas en su distribución [235]. En 2018 se publicó un metaanálisis que evaluó la asociación entre TSVC y mutación del factor V Leiden, encontrando una relación mutación/TSVC de 0,1 y una probabilidad de 2,7 de presentar una TSVC si se tenía el polimorfismo; sin embargo, no distinguió entre homo y heterocigotos [236].

En el caso de la mutación del gen de la protrombina se dice que un portador de la anomalía tiene un riesgo cinco veces mayor de padecer TSVC (odss ratio 5,48), aunque solo hay descritos seis casos en la literatura [233, 237, 238].

La alteración de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es la tercera causa de trombofilia genética a nivel global, afectando en este caso a la homocisteína [239]. Presenta múltiples mutaciones asociadas a TSVC, de las cuales la C677T y la cistationina β-sintasa son las más frecuentes [239, 240-244].

Los déficits de antitrombina y proteínas C y S son alteraciones genéticas de mayor gravedad que las anteriormente descritas, ya que no precisan de dos alelos para que dé lugar el evento trombótico [245]; incluso en el 75% puede darse de forma espontánea [246-248]. A pesar de ello, si bien tienen atestiguada asociación con la ETEV, no presentan una relación elevada con la TSVC en adultos, según los resultados de metaanálisis realizados al respecto [249]. Pero por otra parte, dicho riesgo se ve drásticamente aumentado (hasta en siete veces) si se presenta otro factor de riesgo [250-253].

Otras alteraciones, como el superávit de factor VIII y el déficit de factor XIII, también se han visto asociadas con ETEV y TSVC [254- 258].

+Otros estados protrombóticos

La policitemia y la trombocitosis pueden ser primarias o secundarias [94]. Según el ISCVT, suponen el 2,8% de los casos de TSVC [83, 259], siendo una complicación rara en estas patologías [260-264].

Una de las enfermedades con mayor asociación con TSVC es la drepanocitosis o anemia falciforme, sobre todo en el norte y oeste de África [265-267].

Alteraciones del sistema nervioso central

+Enfermedades inflamatorias del SNC

La esclerosis múltiple (EM) es la más frecuente de este grupo. Su relación directa con la ETEV es controvertida, situando los últimos estudios un riesgo relativo de entre 1,79 y 2,81 [268, 269]; esto es debido a la presencia de factores de confusión como la elevada realización de punciones lumbares y la administración de fármacos trombogénicos (como los corticoides) [270-273]. En el caso concreto de la TSVC, hay quien afirma que la existencia de una insuficiencia venosa cerebroespinal en la EM explicaría la fisiopatología de esta trombosis [274, 275].

La enfermedad relacionada con IgG4 estaría también asociada con TSVC, aunque solo hay doce casos en la literatura; sin embargo, se cree que puede ser debido a un infradiagnóstico [276-279].

+Hipertensión intracraneal idiopática

Hipertensión intracraneal idiopática es aquel incremento no explicado en la presión del líquido cefalorraquídeo debido a la suma de presiones que ejercen los elementos intracraneales [280]. Aunque no existe relación demostrada, sí que se han reportado algunos casos, no exentos de controversia [281, 282].

+Enfermedad de Cushing

Se habla de enfermedad de Cushing cuando se trata de la secreción hipofisaria autónoma de ACTH (hormona adrenocorticótropa) [283]. Al igual que ocurría con la administración exógena de corticoides, en esta situación ocurre un estado de hipercoagulabilidad, sumada a la eventual cirugía craneal a la que se suelen someter estos pacientes y los consiguientes drenajes ventriculares. Según la literatura, estas son las causas por las cuales, aunque hay escasos reportes, esta patología se asociaría con TSVC [284-286].

Miscelánea

+Hipertiroidismo

Se define al hipertiroidismo como la situación producida por una exposición prolongada, ya sea exógena o endógena, de hormona tiroidea [287]. Es un factor de riesgo para ETEV constatado en numerosas publicaciones al favorecer un estado procoagulante incluso en fase subclínica [288-291], con un riesgo relativo de trombosis de 2,2-13 [292-294]. En el caso concreto de la TSVC, el ISCVT estima que solo el 1,7% de las

trombosis cerebrales se deben a hipertiroidismo [83], habiendo tan solo 54 casos descritos en toda la literatura [295-303]; aunque se cree subestimado [297, 298, 304].

+Otras enfermedades tiroideas

El hipotiroidismo se asocia a hemorragia [294], aunque hay evidencia de que los casos leves tienden más hacia la trombosis venosa [305-308]. En el caso de algunas tiroiditis o el cáncer de tiroides su relación con la TSVC, además de los meros cambios en la coagulación, también tienen una asociación mecánica al estar anatómicamente relacionadas con las venas yugulares [309-311].

+Síndrome nefrótico

El síndrome nefrótico viene definido por proteinuria, hipoalbuminemia y edemas [312]. Este déficit proteico, unido a la causa subyacente que ha ocasionado el síndrome, sería la explicación dada para la tendencia en la formación de un trombo venoso [313-315]. La incidencia de ETEV en adultos con síndrome nefrótico ronda el 25% [313, 316], aunque la TSVC sigue siendo una entidad rara [317-320].

5.3 Factores de riesgo en niños

5.3.1 Factores de riesgo transitorios

Infecciones

Por su alta incidencia en la infancia, las infecciones de cabeza y cuello son el segundo factor de riesgo de TSVC más frecuente en esta etapa, sobre todo en países en desarrollo [321-324]. Dentro de este grupo, las meningitis son la causa más prevalente (por encima de las otitis), suponiendo hasta el 50% de las TSVC infecciosas [125, 323, 325, 326]. A destacar estaría la tuberculosis en su expresión extrapulmonar como TSVC, por su elevada incidencia en países en desarrollo [327, 328].

COVID-19

A pesar de la aparente inocuidad del COVID-19 en niños, se ha visto también correlación entre esta enfermedad y la presencia de trombosis venosa [329, 330], aunque todavía no hay casos de TSVC descritos.

5.3.2 Factores de riesgo permanentes

Enfermedades autoinmunes e inflamatorias

El hecho de mostrar este apartado tiene sentido en cuanto a que en la mayoría de las ocasiones solo se piensa en adultos cuando se habla de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

+Lupus eritematoso sistémico y Síndrome antifosfolipídico

El 20% de los casos totales de LES ocurre en menores de 16 años [331, 332], y tiene una demostrada asociación con la TSVC en infantes [333-335]. Por otra parte, el SAF pediátrico no presenta tan clara relación con la TSVC, existiendo solo algunos reportes aislados [336-338].

+Enfermedad de Behçet

Al igual que en los adultos, la TSVC es una complicación prevalente entre los afectados por la enfermedad de Behçet juvenil [339, 340]; incluso es conocido que, a mayor agresividad de la enfermedad en edades tempranas, mayor incidencia de ETEV [341]. En este caso se debe llamar la atención sobre el hecho de que, a pesar de que los tratamientos son protrombóticos (corticoides), parece existir una relación inversa entre TSVC y terapia [342, 343].

+Enfermedad inflamatoria intestinal y otras afecciones digestivas

Existen pocos casos registrados de EII en la edad pediátrica, y de igual forma con TSVC [344, 345]. Sin embargo, estos casos tienen grandes diferencias con sus homólogos adultos, como que los eventos trombóticos suelen suceder con mayor asiduidad en periodos intercrisis o en colectomizados [346-348].

Los afectados de celiaquía tienen un riesgo 1,27 mayor de ETEV [349], aunque solo un 1% de los casos llegan a tener una TSVC [350].

Neoplasias

Los niños tienen una menor incidencia de eventos trombóticos venosos en comparación con los adultos, lo cual se puede constatar en varias revisiones [351-353].

+Sistema nervioso central

A pesar de la globalidad y heterogeneidad de los artículos que recogen las complicaciones asociadas a estos tumores, no hay apenas casos descritos de TSVC [354]. Sin embargo sí se conoce la menor incidencia de esta trombosis entre los niños con cáncer cerebral en comparación con el resto de tumores [222, 355-357].

+Otras neoplasias sólidas

Los germinomas, sarcomas, tumores renales y tiroideos son los cánceres sólidos más frecuentes en la infancia [358, 359]. Sobre el germinoma y los sarcomas apenas hay algunos casos descritos con TSVC [360-364]; del resto, no hay aún literatura al respecto.

+Neoplasias hematológicas

La leucemia es el cáncer más frecuente en la infancia, suponiendo hasta el 25% del total de neoplasias en niños [365]. Se sabe que entre el 1 y el 4% de los niños afectados de leucemia linfoblástica aguda (LLA) tendrán una TSVC [366-368]; de hecho, según un metaanálisis publicado en 2006, esta trombosis se sitúa como la primera localización en los afectados de leucemia [369]. Se cree que los factores que intervienen en esta complicación tienen que ver con la terapia usada, entre la que se incluyen L-asparaginasa y plasma fresco [370, 371], así como el uso de catéteres venosos centrales [354, 372, 373].

Alteraciones hematológicas

+Trombofilias genéticas

Como en los adultos, es el factor de riesgo tromboembólico más frecuente en la edad pediátrica, especialmente en los recién nacidos, donde ronda el 60% [674-676]. Son las mismas que se pueden encontrar en la edad adulta, teniendo el factor V Leyden junto con el gen mutado de la protrombina la mayor incidencia [377].

+Anemia

Es la enfermedad hematológica más frecuente en los niños, siendo la ferropénica la más prevalente [378-380]. Una de las causas de anemia en infantes, la toma de leche de vaca ha sido vista como etiología directa (a través de la anemia) de ETEV [381, 382]; de hecho, el déficit de hierro prolongado está estrechamente relacionada con la TSVC en la edad pediátrica [383-386].

Miscelánea

+Cardiopatías congénitas

Son la malformación más habitual en neonatos [387]. Al margen de sus distintas clasificaciones, la que más interés tiene para la ETEV es la que las divide entre cianóticas y no cianóticas [Tabla 2].

Cianóticas	No cianóticas	
	Cortocircuito I-D	**Obstructivas**
Tetralogía de Fallot	Comunicación IV	Estenosis pulmonar
Trasposición de grandes vasos	Comunicación IA	Estenosis aórtica
Atresia tricúspidea	Ductus arteriosus permeable	Coartación aórtica
Atresia pulmonar	Comunicación AV	Hipoplasia izquierda
Troncus arteriosus persistente		
Anomalía total del retorno venoso pulmonar		

Tabla 2 *Clasificación de las cardiopatías congénitas. I-D: izquierda-derecha. IV: interventricular. IA: interauricular. AV: aurículo-ventricular*

Obtenida y creada a partir de: Recién nacido con sospecha de cardiopatía congénita [388]

Las cardiopatías cianógenas son las que tienen mayor relación con la TSVC en la infancia, con una media de edad de aparición en torno a los 18 meses, siendo la causa principal la policitemia secundaria de la que se acompañan. En el caso de las no cianóticas, la etiopatogenia es la misma, aunque la trombosis venosa aparece en edades mayores [389-391].

+Enfermedades raras

Una enfermedad rara es aquella cuya prevalencia está por debajo de los cinco casos por cada 10000 personas. Su etiología suele ser de origen genético, manifestándose en su mayoría en la edad pediátrica. Entre otras alteraciones, destacan las de la circulación arterial y venosa cerebral [392]. Aunque no tienen una relación clara con la ETEV, sí que se han visto casos con fisiopatologías muy variadas [393, 394]. De esta forma, algunas de las enfermedades raras que se han visto asociadas a ETEV y TSVC son: síndrome de Lesch-Nyhan [395, 396], síndrome de Dandy-Walker [397, 398], síndrome de Turner (aparentemente, el más asociado a ETEV) [398-403], síndrome de Klinefelter (por su relación con trombofilias genéticas) [404-412], síndrome de Down [413, 414], enfermedad de Moya-moya [415-417, síndrome de Sotos [418], y síndrome de Proteus [419].

+Preeclampsia

Definida como hipertensión arterial y proteinuria de reciente e inexplicable inicio durante el embarazo, solo se ha descrito asociada a la TSVC prenatal en algunas series de casos [420-422]. Se piensa que puede ser debida a la sobreactivación de la coagulación acontecida en esta patología [423].

+Alteraciones óseas

El síndrome de compresión venosa estilo-yugular (o síndrome de Eagle), es la consecuencia del sobrecrecimiento de la apófisis estiloides del temporal, la cual presiona a las estructuras musculares y vasculares adyacentes (arteria carótida y vena yugular), pudiendo manifestar clínica neurológica (entre la que se incluye la TSVC) [424-427].

5.4 Resumen de factores de riesgo

En la Tabla 3 incluye, a modo de resumen, los datos más importantes para tener en cuenta sobre los factores de riesgo de la TSVC.

Factor de riesgo	Prevalencia	Fuerza de asociación	Ref. bibliográficas
Infecciones	8-11%	NC	83, 84, 83, 84, 86, 123, 125-133, 321-328
COVID-19	NC	NC	134-137, 329, 330
Embarazo y puerperio	11-59%	NC	83, 138-144
Factores mecánicos			
Punción lumbar	NC	NC	145-150
TCE	1-3%	NC	156-157
Fármacos			
Anticonceptivos orales	54-71%	OR 5,59	83, 158-163
Terapia hormonal sustitutiva	4%	NC	164-166
Antineoplásicos	NC	NC	167-186
Corticoides	NC	NC	175, 187, 188
Enfermedades autoinmunes			
Lupus eritematoso sistémico	1%	NC	200, 201, 331-335
Síndrome antifosfolipídico	6-17%	NC	202-205, 336-338
Enfermedad de Behçet	1%	NC	83, 206-209, 339-343
EII	2-3%	NC	83, 210-217, 344-348
Neoplasias			
Sólidas	7%	NC	222-227, 355-364
Hematológicas	2-3%	NC	228-232, 365-373
Alteraciones hematológicas			
Estados protrombóticos			
• Factor V Leiden	9-13%	OR 2,89	235, 236
• Mutación G20210A	9-21%	OR 6,05	233, 237, 238
• Déficit antitrombina	3%	OR 3,75	245-253
• Déficit proteína C	2-5%	OR 6,45	245-253
• Déficit proteína S	2-6%	OR 8, 35	245-253

Anemia	9-27%	OR 4,4	378-386
Alteraciones del SNC			
Esclerosis múltiple	NC	NC	268-275
Hipertensión intracraneal	NC	NC	280-282
Enfermedad de Cushing	NC	NC	283-286
Miscelánea			
Deshidratación	2%	NC	194-196
Enfermedad tiroidea	2%	NC	83, 287-311
Síndrome nefrótico	1%	NC	312-320
Cardiopatías congénitas	NC	NC	387-391

Tabla 3 *Resumen de los factores de riesgo presumiblemente asociados a TSVC. NC: no conocido, OR: odds ratio*

Obtenida, modificada y actualizada a partir de: Risk Factors for Cerebral Venous Thrombosis [428]

6. CLÍNICA

6.1 Introducción

La TSVC tiene múltiples manifestaciones clínicas, no siendo ninguna patognomónica [429] [Tabla 4]. Esto es lo que, a lo largo de los años, haya hecho de esta trombosis una entidad infradiagnosticada e incluso confundida con otras patologías.

Signos y síntomas	% de presentación	p[a]
Cefalea	65,4-94	0,317
Náuseas y vómitos	26.9-62	0,488
Alteración de la conciencia	4-61,9	0,156
Alteraciones sensitivo-motoras	3-53,8	0,339
Convulsiones	24-46,5	0,152
• Focales	6-25	**<0,001**
• Generalizadas	30-33	<0,105
Papiledema	14-45	NC
Alteraciones del comportamiento	20-43	**0,028**
Parálisis de pares craneales	12-38,5	NC
Alteraciones visuales	4-27	0,751
Alteraciones del lenguaje	1-27	NC
Palidez	24[b]	NC
Otras alteraciones neurológicas	3,4-18	NC
Deterioro cognitivo	NC	0,348
Fiebre	15	1
Incontinencia urinaria	NC	0,284

Tabla 4 *Compilación de la sintomatología recogida hasta el momento con la que se puede presentar una TSVC.; se han excluido los cuadros sindrómicos (como el síndrome de hipertensión intracraneal) y otras entidades que no son clínica en sí misma (como la hemorragia cerebral). El % mostrado es una aproximación, teniendo en cuenta varias series de casos y revisiones de los mismo. a) La p está obtenida de una única revisión de series de casos [430]. b) Obtenida de TSVC: una revisión de 38 casos [429]*

Obtenida y modificada a partir de varios artículos [74, 90, 429-435]

6.2 Aspectos generales

La TSVC puede presentarse de forma aguda si la clínica se manifiesta dentro de las primeras 48 h (44-47%), subaguda si lo hace en menos de un mes (34-35%) o crónica si se demora hasta más allá del mes (19-21%) [74, 431, 436]. Esto parece tener relación con el sexo. Según el estudio publicado por Coutinho et al. en 2009 [89], las mujeres parecen ser más propensas a padecer cefalea con respecto a los hombres con una proporción de 3:1, con una p = 0,002 y comenzarían con una clínica más temprana y aguda. La edad parece influir también en la forma de presentación de la TSVC. En adultos jóvenes (<65 años) la clínica predominante es la cefalea, mientras que en los >65 años, existe una mayor propensión a las

alteraciones del comportamiento [432]. En el caso de los niños, en los recién nacidos suele presentarse de forma más severa, predominando las convulsiones y las alteraciones de la conciencia [437, 438]; por el contrario en los niños más mayores y adolescentes la clínica es muy parecida a la de los adultos [125].

6.3 Síntomas, signos y grandes síndromes

Cefalea

Es el síntoma más frecuente en la TSVC. Según recogió el ISCVT, aparece en el 88,8% de los afectados [83], aunque esta cifra puede variar entre un 62 y un 95% [Tabla 4]. Tiene predilección por las mujeres jóvenes [89], soliéndose presentar más allá de las 48 h tras la trombosis [439]. Aunque habitualmente un paciente con TSVC puede tener varios síntomas, hasta en un 15% la cefalea es la única forma de presentación [440]; de igual forma, hasta un 30% no llega a tener dolor de cabeza [441].

Puede presentarse de formas muy distintas, siendo la cefalea holocraneal la forma más común, aunque puede ser también unilateral, focalizada en una región concreta, e incluso ser tanto difusa como focal [439, 442, 443]. La intensidad puede ser variable, viéndose exacerbada por el aumento de la presión venosa (maniobra de Valsalva), a diferencia de otras cefaleas, que no varían por distintas técnicas [70, 444, 445]. Por lo general es un dolor de cabeza constante y persistente que no mejora a pesar de la medicación analgésica habitual, pero también puede ser intermitente y desaparecer incluso durante horas [446]. Suele iniciarse de forma gradual y a lo largo de varios días [70], pero también puede aparecer de forma súbita y explosiva, siendo clínicamente indistinguible de una hemorragia subaracnoidea (HSA) [447, 448]. A pesar de ello, la forma de manifestación es independiente de la localización del trombo [449].

Convulsiones

Es la única sintomatología (junto con las alteraciones del comportamiento) que, según la serie de casos de Song et al. [Tabla 4], tienen una asociación significativa con la TSVC [430]. Son bastante más frecuentes en la TSVC que en la isquemia arterial (34-76% para la primera frente a un 3% para la segunda) [450, 451], suponiendo la presentación clínica más común en recién nacidos e infantes, donde aparece en el 44-60% [438, 452]. Suelen ser generalizadas, aunque las focales tienden más hacia el estatus epiléptico [453]. Habibabadi et al. publicó en 2018 un metaanálisis acerca de esta clínica en la TSVC [451]. Esta revisión informó de una asociación significativa entre las convulsiones focales y las alteraciones de conciencia y déficit neurológicos, siendo la afasia un predictor en las agudas (<14 días tras la TSVC) y la paresia en las crónicas (>14 días tras la TSVC). También encontró una relación entre la localización del trombo y la

presentación o no de la crisis comicial, siendo las TSVC supratentoriales las más epileptógenas. No se evidenció correlación entre localización y forma de presentación de la convulsión.

Alteraciones de la conciencia y del comportamiento

La somnolencia intermitente es la alteración de conciencia más habitual en la TSVC, pudiendo llevar incluso al coma irreversible o a un estado vegetativo. La somnolencia suele aparecer con la TSVC de venas supratentoriales [454-456], aunque la afectación más grave se da con las trombosis del sistema venoso cerebral profundo (ya que induce al coma) [768, 769]. Por otra parte, las alteraciones del comportamiento atribuidas a la TSVC aparecerán en situaciones graves (como trombosis extensa, hiperaguda de grandes vasos) o en el contexto de otras patologías previas, siendo el delirio, el síndrome del lóbulo frontal y la apatía las formas de presentación más habituales [459, 460].

Alteraciones sensitivo-motoras y de funciones neurológicas superiores

La debilidad es el déficit neurológico focal más frecuente asociado a TSVC, suponiendo hasta el 37% de la clínica presentada [83, 430]. Puede manifestarse como monoparesia, hemiparesia, o parálisis bilateral, ocurriendo con mayor asiduidad en las trombosis del seno sagital superior [430, 461-464]. Más rara, pero informada de ella al menos en tres ocasiones, es la presencia de parkinsonismo [465]. La afasia puede encontrarse en un 27% de las TSVC, sobre todo las que afectan al seno lateral izquierdo [466-469].

Alteraciones visuales y de la motricidad ocular

La HIC está en el origen de la gran mayoría de estas alteraciones. Una de las consecuencias es el papiledema que, en un inicio asintomático, a medio plazo puede provocar incluso ceguera [470]. La diplopía es un signo muy asociado al anterior, siendo el sexto par el nervio más afectado, sobre todo de forma unilateral [471]; otros pares craneales también puede verse afectados, aunque más por la trombosis directa del seno que atraviesan que por HIC [472-474] [Figura 4]. Ambos síntomas/signos aparecen de forma tardía [475]; de hecho, si sobreviene ceguera de forma aguda ésta estará más relacionada con un infarto venoso que con la HIC [476-478]. En caso de afectación de los senos cavernosos, además puede aparecer proptosis [479, 480].

Grandes síndromes

La forma de presentación de la TSVC se puede agrupar en cuatro síndromes independientes: hipertensión intracraneal aislada, focal, encefalopático, y del seno cavernoso [436]. El síndrome de hipertensión

intracraneal es la forma más usual de presentación, sobre todo en las TSVC crónicas; se manifestará con cefalea, náuseas y/o vómitos, papiledema y, en ocasiones, alteraciones visuales [481]. El síndrome focal recibe su nombre por la aparición de clínica neurológica localizada, incluyendo convulsiones, déficits focales sensitivos y/o motores, o ambos. Debe diferenciarse del síndrome encefalopático, que incluye lo anterior más alteraciones de la conciencia y del comportamiento [460, 436, 482]. Por último, el síndrome del seno cavernoso (la menos frecuente) debe su clínica a la afectación de los pares craneales III, IV, VI y primera rama del V [483-488].

Senos afectados y clínica según el seno trombosado

El seno sagital es el seno cerebral más afectado en la TSVC debido a varios factores. En primer lugar, su posición predominante y central lo hace más accesible a cualquier evento vascular venoso que ocurra, así como a traumatismos o infecciones superficiales; además, su gran tamaño, unido a que es el encargado de drenar la mayor parte del flujo cerebral, hace que esté más expuesto a factores protrombóticos antes que el resto de senos. Otra causa que se cree favorecedora de la TSVC en este seno es la presencia de un flujo turbulento en todo el trayecto, pero también su proximidad con la duramadre, estando de esta forma en mayor contacto con el sistema inmune y, con ello, a más eventos inflamatorios e infecciosos [489-493].

Le sigue el seno lateral en su porción transversa. Este seno, similar al seno sagital, recoge una gran afluencia de flujo sanguíneo proveniente del seno sagital, seno recto y venas corticales, lo que produce un flujo turbulento que puede favorece la trombosis si se dan las circunstancias para ello. También su localización lo hace más expuesto a factores protrombóticos (sobre todo de etiología infecciosa), ya que está cerca del oído y los senos paranasales [489, 494-497].

El seno recto, aunque con menor frecuencia, se ve más afectado que otros dada su función de nexo con otras estructuras venosas como son el seno sagital y el seno lateral, pero también con la vena cerebral magna, lo que le confiere una estructura que, dadas ciertas circunstancias, presenta zonas de mayor estasis que puede favorecer la TSVC. En cuanto a su localización, dado que se relaciona con la hoz cerebral y la tienda del cerebelo, se encuentra más expuesto a situaciones infecciosas como la meningitis [489, 495-499].

El seno lateral en su poción sigmoidea es el cuarto seno más afectado. Continuación del seno transverso, no es frecuente ver una trombosis de éste que no vaya asociada a otra del seno sigmoideo, aunque sí de forma aislada. Se continúa con la vena yugular interna, teniendo un punto de inflexión que promueve la estasis. Además, al igual que el seno transverso, se encuentra próximo al oído y los senos paranasales, estando expuesto a posibles infecciones y, con ello, a la TSVC [489, 494, 497].

Sin embargo, el sistema venoso cerebral no está compuesto por venas aisladas, sino que se trata de un entramado con múltiples conexiones. Es por ello por lo que lo más frecuente es tener varios senos afectados al mismo tiempo, dando lugar a una clínica combinada dependiendo de la localización [489, 497].

Teniendo en cuenta lo anterior, si bien no existe asociación significativa entre la localización del trombo y la clínica, sí que hay un nexo que ayuda al clínico a correlacionar los datos semiológicos con los radiológicos.

- **Venas corticales**: encontraremos alteraciones sensitivo-motoras y convulsiones [489].
- **Seno sagital**: similar a un ictus isquémico, con alteraciones motoras y crisis convulsivas; de forma aislada también, puede cursar con HIC [451, 464, 490-493].
- **Seno lateral**: lo más habitual es la cefalea (incluso aislada) debido a HIC [440], aunque también puede manifestarse con alteraciones neurológicas focales o convulsiones [467, 468, 494-496].
- **Seno recto**: cursa con alteraciones de la conciencia, del comportamiento, y sensitivo-motoras, aunque también pueden ser asintomáticas [457, 458, 497].
- **Venas de la fosa posterior**: aparecerá parálisis de múltiples pares, hipertensión intracraneal, síndrome cerebeloso, y dolor retroauricular [498-500].

Banderas rojas

Las banderas rojas (*red flags*) son datos que deben hacer saltar las alarmas sobre la presencia de una patología en cuestión. En el caso de la TSVC son [Figura 15]:

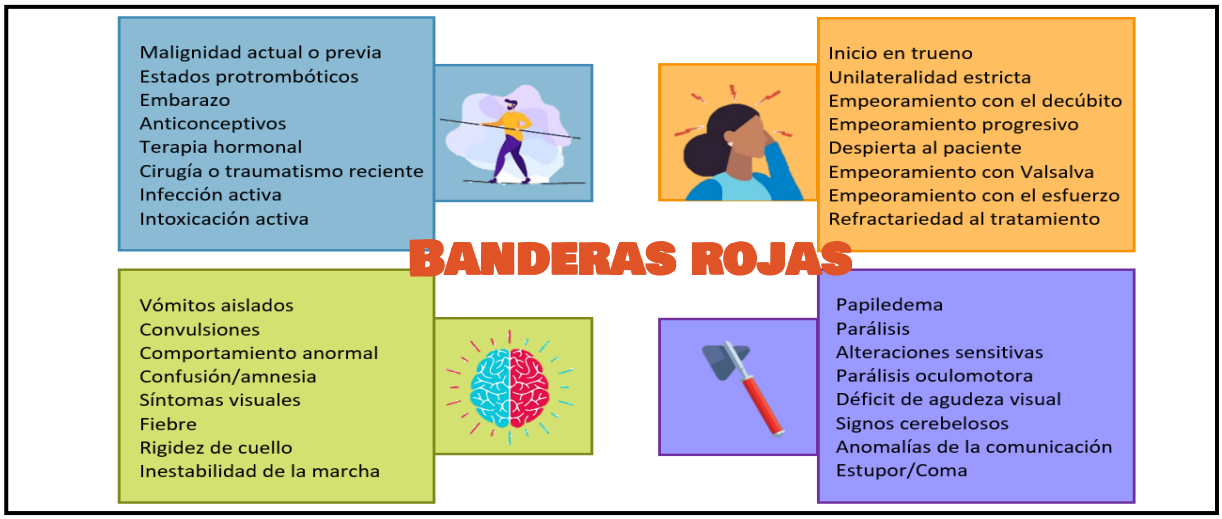

Figura 15 *Datos de alarma en la TSVC. Se muestra un resumen de (de izqda. a dcha., y de arriba abajo) factores de riesgo, semiología de la cefalea, síntomas neurológicos, y hallazgos neurológicos en la exploración.*

Obtenida, traducida y modificada de: Presence of red flags in patients with cerebral venous sinus thrombosis admitted to the emergency department because of headache: A STROBE compliant cohort-study [461].

6.4 Complicaciones

Se entienden éstas como eventos asociados de forma directa y posteriores a un evento clínico que empeoran la situación actual y el pronóstico. Aquí solo se considerarán aquellas directamente relacionadas con la TSVC, y no con el tratamiento, que se verán *a posteriori*.

Evento cerebrovascular

La complicación más encontrada es el accidente cerebrovascular (ACV) en sus dos vertientes: isquémica y hemorrágica, no habiendo acuerdo sobre la frecuencia de cada una [83, 86, 429, 430, 431, 500, 501].

El ACV hemorrágico puede manifestarse como hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea, no habiendo diferencias en la frecuencia de presentación [448, 501, 503]. Aunque clínicamente similares a los producidas por otras etiologías, las hemorragias intraparenquimatosas suelen ser más superficiales, y la HSA nunca afectará a la base craneal ni cisternas basales [504-508]. En cuanto al ACV isquémico, en la TSVC es raro, aunque se cree que es debido más a infradiagnóstico que a presencia de éste dada su similitud clínica con su homólogo arterial [509, 510].

Estatus epiléptico

Apenas existen reportes acerca de casos de TSVC con estatus, ocurriendo la mayoría en embarazadas o en asociación con hemorragias cerebrales [511-515]. En un estudio retrospectivo de 2019 se encontró que, de una cohorte de 153 casos con TSVC, el 18,3% entró en estatus epiléptico, aunque en este caso afectó más a varones [516].

Edema cerebral difuso

En ocasiones, el edema ocurrido en la TSVC [Figura 12] sobrepasa los límites y puede resultar ser más patogénico que la propia trombosis. Esto puede deberse a la formación de hemorragia, la citoxicidad concomitante y al aumento de la presión intracraneal (PIC) [517-519].

6.5 Pronóstico

En la TSVC suele ser favorable, con tasas de mortalidad que no superan el 12% tanto en la edad pediátrica como adulta, con evidencia de discapacidad residual baja [520-524].

Fase aguda

Según varios autores, los predictores de mortalidad dentro de los 30 días del inicio de la clínica son: nivel de conciencia deprimido, alteración del comportamiento, TSVC del sistema venoso profundo, déficit neurológico focal, presencia de hemorragia y lesiones de la fosa posterior [522, 525]. La causa más frecuente de muerte en la TSVC en la fase aguda es la hernia transtentorial (por hemorragia o edema); de hecho, aquellos con deterioro de conciencia deben realizarse controles periódicos por el alto riesgo de que les ocurra. [526]. Otras causas de mortalidad son el estatus epiléptico o las secuelas neurológicas severas [518, 522].

A largo plazo

Según el ISCVT, existen ciertos predictores de mal pronóstico que indican alta mortalidad después del primer mes: edad >37 años, sexo masculino, infección del SNC, malignidad, TSVC del sistema venoso profundo, hemorragia, deterioro de conciencia grave, y alteración del comportamiento [83]. Con ello se desarrolló el *CVT risk score* para evaluar el pronóstico de la TSVC a largo plazo con una alta sensibilidad pero una baja especificidad [83, 527, 528]. De todos ellos, la hemorragia es la de mayor frecuencia e importancia; en un estudio publicado en 2007 que evaluó la hemorragia en la TSVC, el 21% empeoró en los seis meses posteriores [529]. Otro factor que se ha correlacionado con peor pronóstico es el retraso en el diagnóstico [530].

6.6 Recurrencia y reingreso

El riesgo de recurrencia de la TSVC en adultos se sitúa entre el 1 y el 4%, basado en una proporción obtenida de la recopilación de varios estudios a gran escala retrospectivos y prospectivos [84, 531-534]; en niños el riesgo es similar al de los adultos [523]. Los factores que influyen en la recurrencia de la TSVC se dividen entre «provocados» y «no provocados» (inherentes a la persona), conociéndose que la mayoría pertenecen al primer grupo, sin destacar ninguno [535]. Dentro de los «no provocados» son frecuentes los cánceres hematológicos y las trombofilias [84, 523, 531, 532, 534-541].

La tasa de reingreso medida a los tres meses vendría dada mayoritariamente por aquellos que sufrieron un accidente cerebrovascular secundario a la TSVC, la presencia de diabetes y cáncer, y la deshidratación [502, 542].

7. DIAGNÓSTICO

7.1 Introducción

Las técnicas de neuroimagen son las pruebas por excelencia para confirmar o descartar una TSVC, no existiendo ninguna prueba de laboratorio que haga la misma labor. Pero para ello la sospecha debe ser firme, fundada en la clínica y los factores de riesgo [543, 544].

7.2 Laboratorio

No hay ninguna prueba de laboratorio ni ningún marcador específico que nos haga confirmar que un individuo padece una TSVC. Pero de los existentes, el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y dímero D, son los más útiles; posteriormente al diagnóstico se deberá realizar un estudio de trombofilia [88, 545].

El dímero D es un marcador con una alta sensibilidad y una baja especificidad (83-95%), así como un alto valor predictivo negativo en todos los tipos de trombosis (95-100%) [546]. En el caso de la TSVC, este marcador tiene un muy elevado valor predictivo negativo para aquellos pacientes con cefalea aislada y ningún factor que indique trombosis venosa; además, un dímero D normal o elevado ni descarta ni confirma la presencia del evento trombótico, aunque la puede apoyar [547-549].

Otros marcadores en estudio que por ahora han dado buenos resultados son: niveles de bilirrubina y colesterol HDL (lípoproteína de alta densidad, más bajos en TSVC), proteína C reactiva y velocidad de sedimentación eritrocitaria (más altos) [550].

7.3 Pruebas de imagen

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) cerebral o craneal, con o sin contraste yodado, es la prueba principal de diagnóstico en la TSVC [Figura 16]. Con ella, el clínico puede descartar, no solo la presencia de trombosis, sino también de complicaciones asociadas. A pesar de esto, la TC puede ser normal en el 15-30% de los casos, e incluso en ocasiones será necesario realizar una prueba de imagen complementaria, sobre todo si se realiza sin contraste al reducirse la sensibilidad hasta el 40% [121, 482, 551, 552].

Para el diagnóstico de TSVC la TC utilizará signos directos e indirectos.

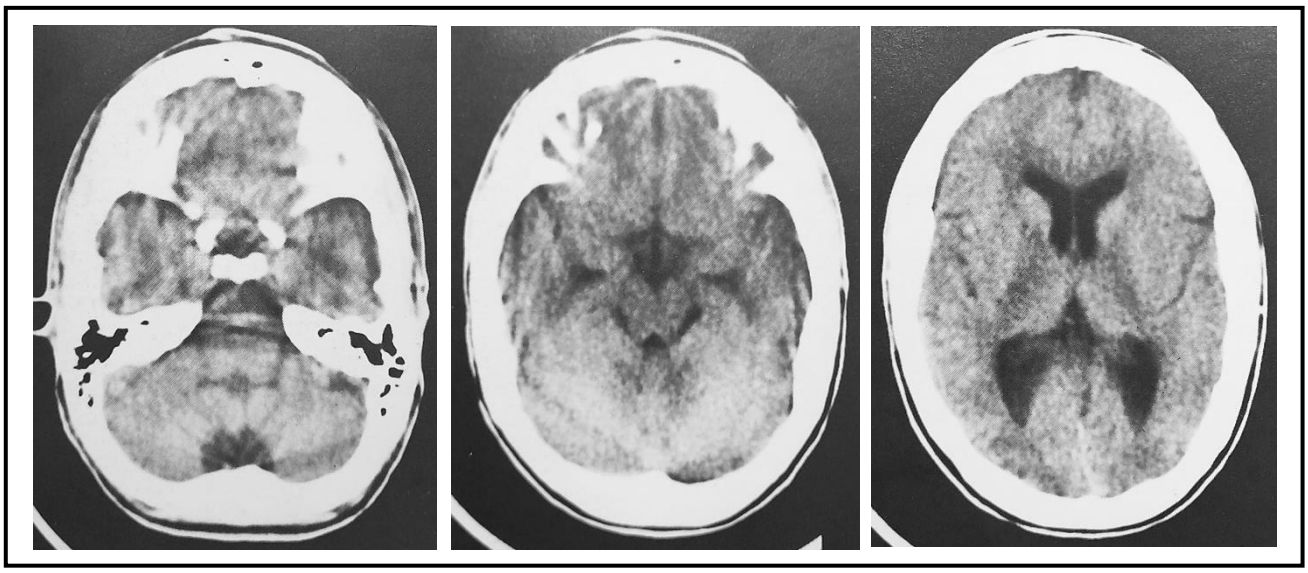

Figura 16 *Imágenes de TC cerebral sin contraste normales. Cortes transversales/axiales. La imagen normal debe quedar integrada en los conocimientos del profesional, ya que es la única forma de visualizar lo patológico.*

Obtenida de: Bases anatómicas del diagnóstico por imagen [553].

+Signos directos

Son aquellos signos que se relacionan estrechamente con la TSVC. Su presencia es confirmatoria, aunque solo aparecen en un tercio de los casos aproximadamente [554]. Tres son estos signos: el triángulo denso (*dense triangle*), el delta/triángulo vacío o delta negativo (*empty delta*), y el cordón (*cord*) [555]. El signo del triángulo denso [Figura 17] aparece en el 60% de los casos (incluso sin contraste), visualizándose como una hiperdensidad triangular en la parte posterior del seno sagital superior [121, 556]. El signo del cordón [Figura 17], aunque poco frecuente, se suele ver como una hipo (sin contraste) o hiperdensidad (con contraste) curvada o lineal en los bordes de la corteza cerebral, casi siempre acompañado de otros signos radiológicos [121, 557-562]. Por último, el signo del delta vacío es el único patognomónico de TSVC, aunque solo es visible en el 30% de las TSVC [Figura 17]; se observa como un patrón triangular hipodenso rodeado de un realce de contraste bastante característico situado en la región posterior del seno sagital superior [563-567].

+Signos indirectos

Se trata de signos cuya aparición no es patognomónica de TSVC ni señalan objetivamente el vaso trombosado, pero sí alertan de un posible evento trombótico [121]. Son los hallazgos más frecuentes (representan hasta el 80% de todos las lesiones) e identificables en una TC sin necesidad de contraste [568]. Se dividen en dos grupos: hemorrágicos y no hemorrágicos.

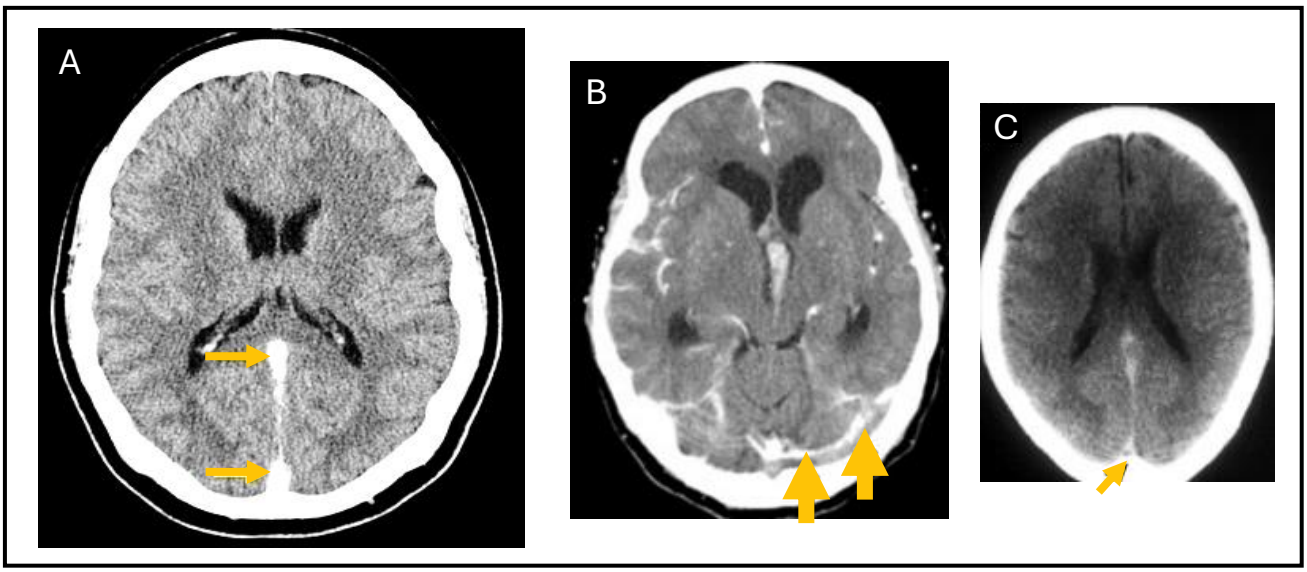

Figura 17 *TC cerebral. Cortes transversales/axiales. A) Signo del triángulo denso (sin contraste) por trombosis del seno sagital superior. B) Signo de la cuerda (con contraste) en trombosis del seno transverso. C) Signo del delta vacío (con contraste).*

Obtenidas de: Cerebral venous thrombosis and «Dense Triangle Sign» on unenhanced head computed tomographic scan; Cord sign in cerebral venous thrombosis; y Tras la pista del signo del delta vacío [569-571].

Las lesiones hemorrágicas llamativas y visibles, pudiendo corresponder a una hemorragia parenquimatosa, una hemorragia subaracnoidea, o un ictus con transformación hemorrágica. La hemorragia parenquimatosa en la TSVC es típicamente cortical con extensión subcortical, incluso puede verse acompañada de microhemorragias situadas en la cercanía [572] [Figura 18]. La HSA en TSVC compromete a los surcos de la convexidad parasagital o dorsolateral, estando limitada a dicha localización y respetando las cisternas y base craneales [504-508] [Figura 18]. Para finalizar, los infartos venosos con transformación hemorrágica presentan mayor edema que sus homólogos arteriales, pudiéndose manifestar la hemorragia con distinta morfología y localización [573-575] [Figura 18].

Las lesiones no hemorrágicas son más complejas de identificar en la TC. En este subgrupo se incluyen el infarto venoso no hemorrágico, el edema, dilatación de venas transcerebrales, disminución del tamaño ventricular, y realce de la hoz y tentorio [Figura 19]. El infarto venoso se manifestará en la TC sin contraste con una lesión hipodensa difusa al comienzo e hiperdensa tras unos días [121, 576-579] [Figura 19] [Tabla 5].

Venografía por tomografía computarizada

La venografía (o flebografía) por TC es una técnica relativamente reciente que, desde su aparición, se ha convertido en sustituto de la arteriografía con supresión digital (antiguo *gold standard*) [581, 582]. Es un método que aporta una representación detallada del territorio venoso, así como una elevada precisión para el diagnóstico de TSVC que aumenta hasta el 100% si se combina con la TC simple [583-585]; esto se debe

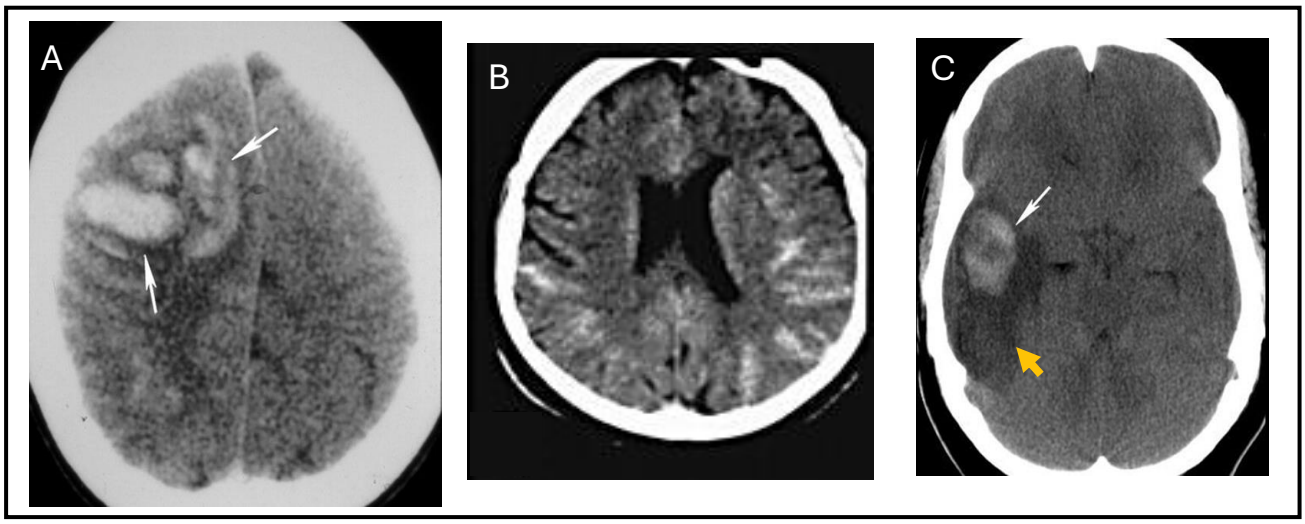

Figura 18 *TC cerebral sin contraste. Cortes transversales/axiales. A) Hemorragia del lóbulo frontal derecho en trombosis del seno sagital superior. B) Hemorragia subaracnoidea bihemisférica secundaria a TSVC con sangre en surcos cerebrales. C) Hemorragia intraparenquimatosa secundaria a un infarto venoso. Flechas blancas: hemorragia; flecha amarilla: edema*

Obtenidas de: Imaging of cerebral venous thrombosis: Current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls; Subarachnoid Hemorrhage as the Initial Presentation of Dural Sinus Thrombosis; [572, 580].

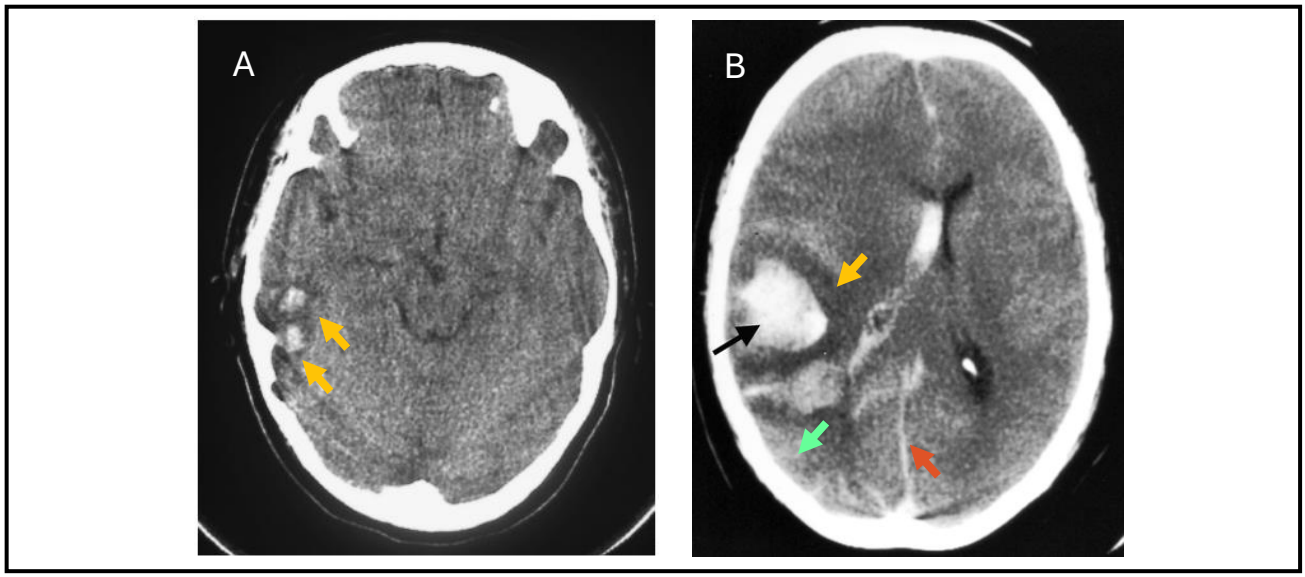

Figura 19 *TC cerebral sin contraste. Cortes transversales/axiales. A) Lesiones hiperdensas con edema en la región temporal derecha (infartos venosos no hemorrágicos). B) Varios signos: signo del cordón, realce de la hoz, hemorragia parenquimatosa, edema, y disminución del tamaño ventricular, así como desplazamiento de la línea media. Flecha amarilla: edema; flecha verde: signo del cordón; flecha roja: realce de la hoz; flecha negra: hemorragia.*

Obtenidas de: Diagnóstico de trombosis venosas cerebrales mediante técnicas no invasivas, y Radiologic diagnosis of cerebral venous thrombosis: pictorial review [577, 579].

a la utilización de la «supresión de hueso con máscara combinada o emparejada» (eliminación automática de píxeles óseos de conjunto de datos) [586, 587]. De esta forma, la venografía por TC muestra una mayor precisión de los defectos de llenado intravascular, sobre todo de los senos durales [582, 583, 586, 588] [Figura 20].

Localización	• No sigue territorios arteriales • Puede haber dos o más localizaciones cerebrales afectadas
Definición y aparición	• Delimitación y aparición temprana
Edema	• Precoz y frecuente • Desproporción edema/tamaño infarto
Captación de contraste	• Presente

Tabla 5 *Criterios de infarto venoso en TC según Bakaç et al.*

Obtenida y modificada de: Diagnóstico de trombosis venosas cerebrales mediante técnicas no invasivas [577]

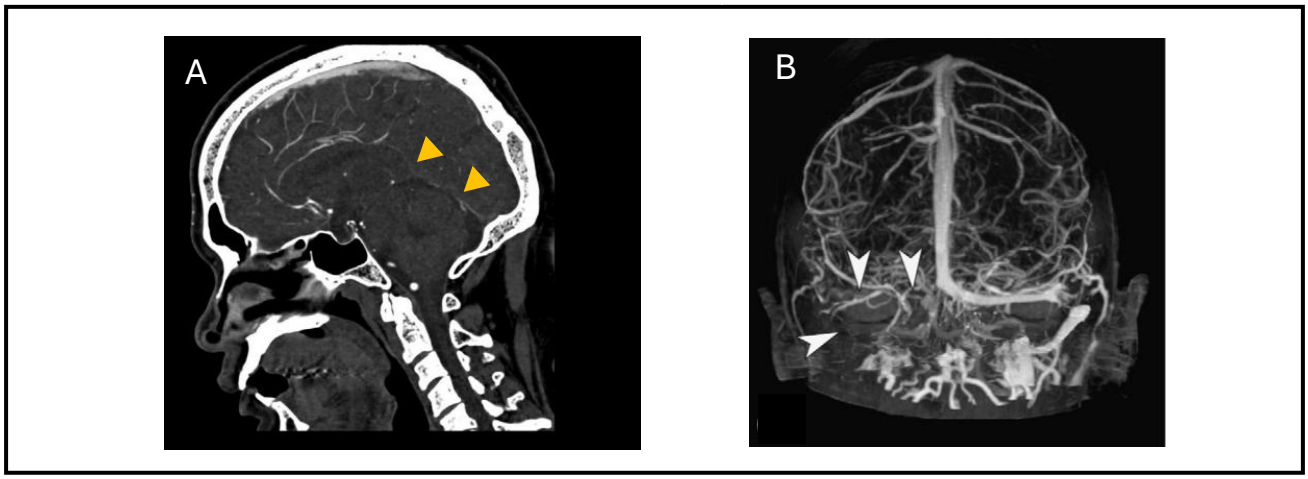

Figura 20 *Venografía por TC. A) Sagital, en la que se evidencia ausencia de vena central mayor y seno recto (puntas de flecha). B) Supresión ósea, ausencia del seno trasverso derecho (puntas de flecha blancas)*

Obtenidas y modificadas de: Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis, y Interobserver variability in the detection of cerebral venous thrombosis using CT venography with matched mask bone elimination [555, 587]

Resonancia magnética

Aunque la resonancia magnética (RMN) es la técnica de imagen usada para el diagnóstico definitivo de TSVC, existen una serie de criterios establecidos por la Sociedad Española de Neurorradiología para su

realización bastante restrictivos [589]. Además, es un método que utiliza una terminología y unas técnicas muy concretas [Tabla 6] [Figura 21].

Técnica	Resultado
T1	• Líquidos: hipointensos (oscuros) • Grasa: hiperintensos (brillantes)
T2	• Líquidos: hiperintensos (brillantes) • Grasa: hipointensos (oscuros)

Tabla 6 *Diferencias entre T1 y T2. En la RMN se utilizan principalmente la potenciación en T1 (supresión líquida) y en T2 (supresión grasa), con una visualización «en negativo» una respecto a la otra de las estructuras.*

Obtenidas de: Contrastes basados en gadolinio utilizados en resonancia magnética [590]

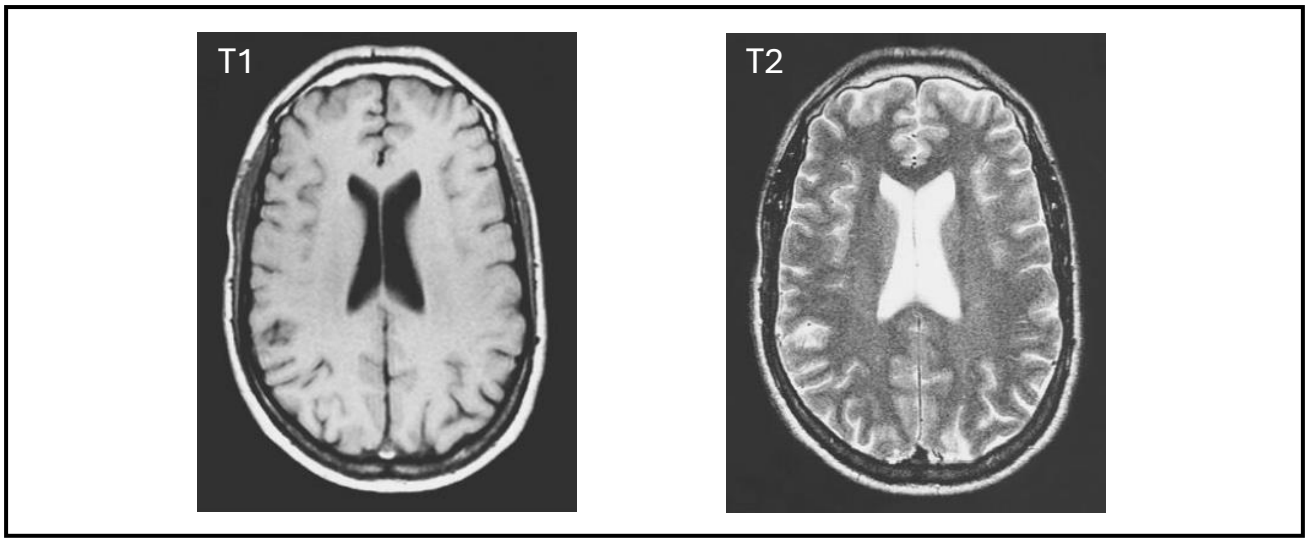

Figura 21 *RMN cerebral en corte transversal. Ambas imágenes pertenecen al mismo corte; sin embargo se puede observar las diferencias existentes debido a la secuencia utilizada. En la imagen de la izquierda, en T1, se puede apreciar la hipointensidad del LCR, así como la hiperintensidad de la sustancia gris. Por el contrario, en T2 (derecha) se ve como la sustancia blanca es hipointensa, al contrario de las estructuras antes descritas.*

Obtenidas de: Bases anatómicas del diagnóstico por imagen [553]

La RMN es capaz de identificar el trombo venoso debido a lo que se denomina «vacío de flujo», esto es, a diferencia del resto de líquidos de la cavidad craneal, en cualquiera de las potenciaciones dadas la sangre se verá hipointensa, por lo que de existir un trombo se identificaría con claridad [558, 591, 592] [Figura 22]. Y como en la TC, también existen signos directos e indirectos.

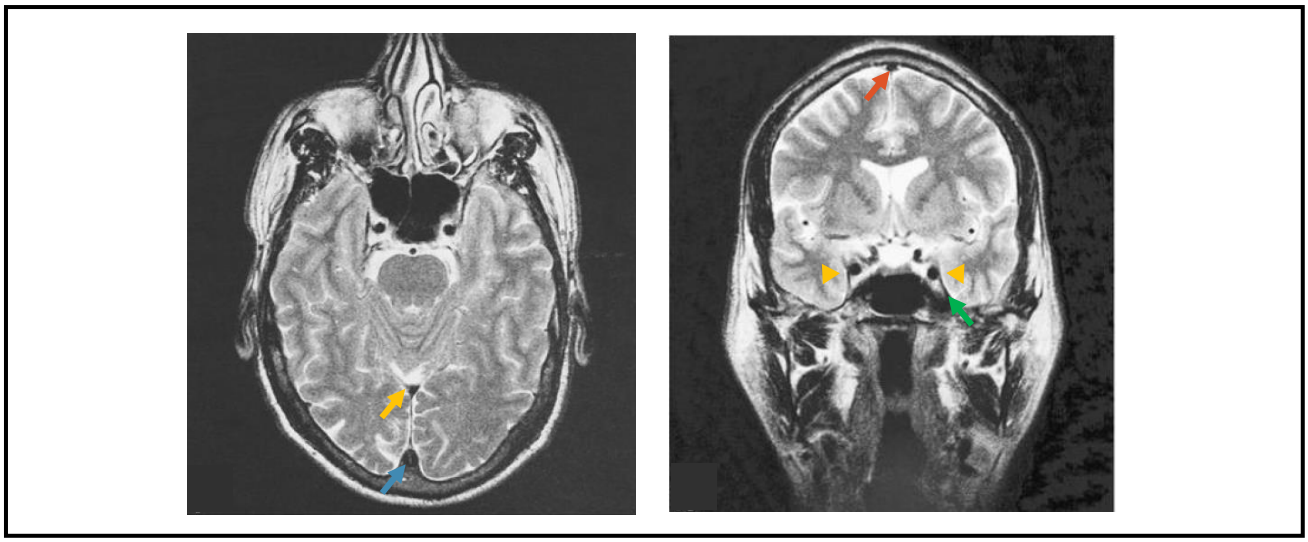

Figura 22 *RMN cerebral potenciada en T2. En ambas fotografías se puede observar los vasos venosos señalados con flechas. Véase cómo el LCR es hiperintenso, a diferencia del interior de los senos («signo del vacío de flujo»). Izquierda) Corte axial donde aparece el seno recto (amarilla) y seno sagital superior (azul). Derecha) Corte coronal donde se aprecian los senos sagital superior (roja) y cavernoso (verde) con las arterias carótidas en su interior (puntas de flecha).*

Obtenidas de: Bases anatómicas del diagnóstico por imagen [553]

+Signos directos

Existen dos signos clásicos en RMN para saber si se está o no ante un trombo: la ausencia de vacío de flujo y la ausencia de señal. La ausencia de vacío de flujo es la pérdida de la hipointensidad característica de los vasos venosos [593-595] [Figura 23]. Lo contrario es la ausencia de señal, donde se observará una señal hipointensa en el interior de los vasos al introducir contraste [596] [Figura 23].

+Signos indirectos

Son los mismos hallazgos descritos en el apartado homólogo de la TC. Existe un signo propio de la RMN, denominado «signo del cepillo», que se identifica como líneas paralelas hipointensas en T2, aunque solo aparece en el 14% de los casos [597] [Figura 23].

+Estadificación de la TSVC según RMN

Por lo general, toda RMN que se realice para una TSVC debe contener las secuencias T1 (con y sin contraste), T2, T2 FLAIR, difusión, T2*, y venografía Time-of-Flight (TOF). Esto es debido a que tanto el trombo como las lesiones adjuntas presenta una evolución que en RMN es mucho más sensible que en TC, y dependiendo del momento en que se realice la técnica los hallazgos se mostrarán de una forma u otra [599].

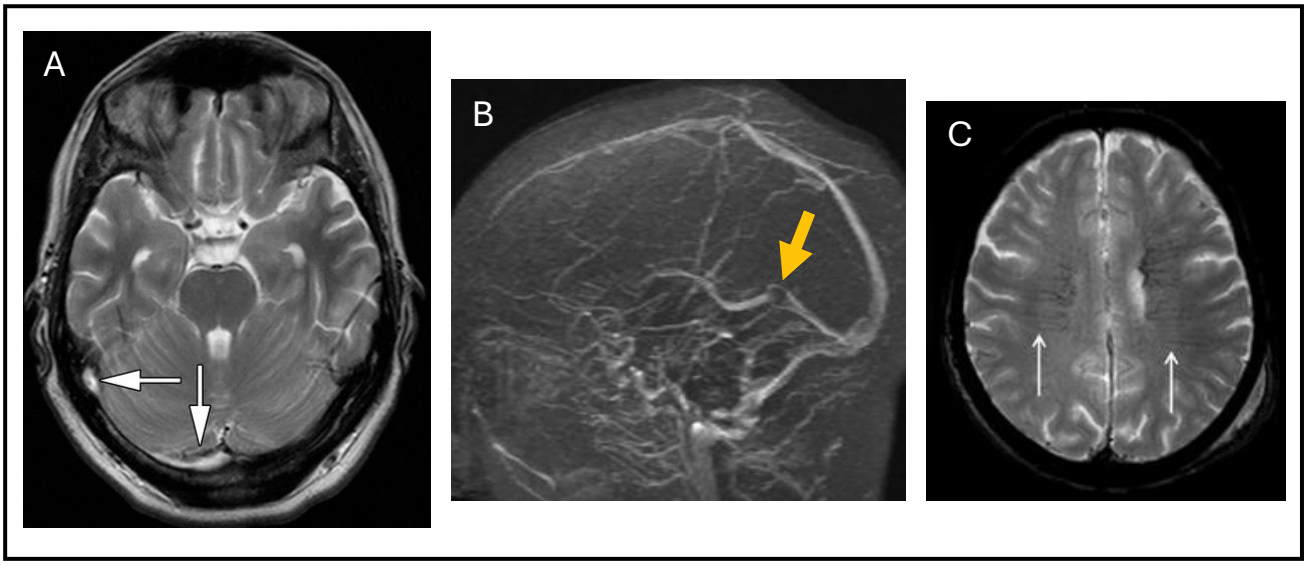

***Figura 23 A**) RMN (corte axial) ponderada en T2. Ausencia de «vacío de flujo» en seno transverso derecho (flechas blancas). Nótese el contenido hiperintenso en el seno derecho en comparación con el contralateral, de contenido hipointenso. B) Venografía-RMN TOF. Se observa una ausencia de señal (flecha amarilla) en el seno recto, equivalente a un trombo. C) RMN ponderada en T2. «Signo del cepillo» bilateral, por afectación venosa múltiple.*

Obtenidas de: Radiologic diagnosis of cerebral venous thrombosis: pictorial review, Brush Sign Is Associated with Increased Severity in Cerebral Venous, y Thrombosis Radiologic clues to cerebral venous thrombosis [579, 597, 598]

Independientemente de la etapa (radiológica, no clínica) en la que nos encontremos, la mejor secuencia para identificar de forma rápida la TSVC es T2*. Su sensibilidad en la fase aguda es del 90%, pero conforme avanza el tiempo ésta decae hasta el 40%; aun así, sigue siendo más alta en comparación con el resto de secuencias [600-602]. Hasta el mes hay en total cuatro etapas [121, 599, 603-606]:

- 1 (aguda, 1-5 días): trombo muy hipointenso en T2. Sin lesiones.
- 2 (subaguda, 6-15 días): trombo hiperintenso en T1 y T2/T2 FLAIR. Borramiento de surcos y desplazamiento de línea media.
- 3 (intermedia, 16-35 días): trombo isointenso en todas las potenciaciones. Edema.
- 4 (crónica, >35 días): trombo iso-hiperintenso en T2. Edema y hemorragia masivos.

Existe una técnica emergente que, a la vista de los resultados del artículo publicado por Wu et al. en 2021 y en base a las investigaciones de Yang et al de 2016, se erige como una forma de RMN capaz de diagnosticar TSVC crónica con muchos mejores resultados que el resto de secuencias hasta ahora descritas. La RMN de trombos de sangre negra (MRBTI por sus siglas en inglés) es una secuencia ponderada en T1 con ángulo variable que aísla a los trombos de las señales de fondo, dando lugar a una mejor resolución y una visualización más espacial y anatómica [607, 608].

Venografía por resonancia magnética

La venografía Time-of-Flight (TOF) es una RMN sin contraste eco-gradiente que utiliza tiempos de eco cortos y depende del flujo sanguíneo [609, 610]. Con esta técnica, el trombo se verá como una interrupción de flujo, debiéndose comparar con la secuencia T1 para confirmar la ausencia de vacío de flujo [558]. Sin embargo, la RMN TOF tiene limitaciones, como la dependencia del plano de proyección [572, 611].

Por otra parte, la venografía por RMN con contraste puede suplir los fallos anteriormente encontrados al contar con una mejor visualización de todo el sistema venoso cerebral. Aquí, en caso de trombo, la señal será hipointensa al no rellenarse el vaso con el contraste administrado. De esta forma, la venografía por RMN es claramente superior a la RMN basal, realizándose en aquellos casos en los que ésta última no es esclarecedora [612, 613] [Figura 24].

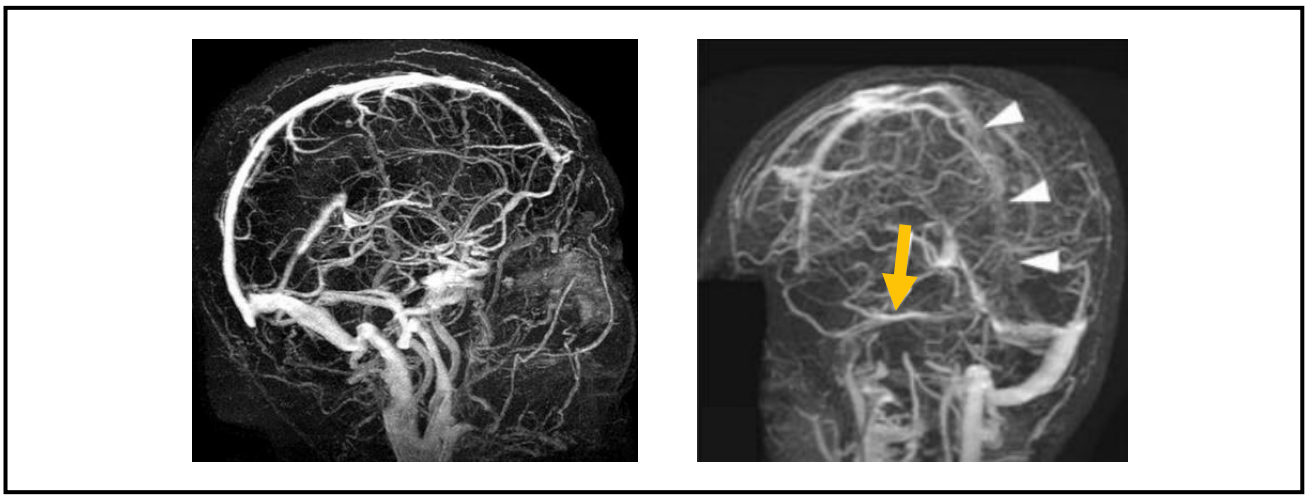

Figura 24 *Venografía por RMN con contraste. Izquierda) Imagen normal. Derecha) Ausencia de seno sagital superior posterior (puntas de flecha blancas), seno transverso derecho y vena yugular derecha compatible con TSVC. Obsérvese la aparición de circulación colateral (flecha amarilla).*

Obtenidas de: Imaging of cerebral venous thrombosis: Current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls, y Intracranial Venous System: Venography with Auto-triggered Elliptic Centric-ordered Sequence [572, 612]

Otras técnicas

+Arteriografía/angiografía convencional

La arteriografía en TSVC se utiliza cuando ni la TC ni la RMN en cualquiera de sus modalidades son capaces de diagnosticar esta trombosis o se tienen dudas al respecto, lo cual suele ocurrir en caso de afectación de venas corticales o estructuras profundas [614]. Para una correcta realización, deben cateterizarse ambas arterias carótidas, evitando así la posible asimetría que pudiera existir. A los 8 segundos ya se evidencia por completo el sistema dural cerebral, mostrándose como un defecto de repleción el interior de la

vena trombosada [614, 615] [Figura 25]. A pesar de su rapidez, no se considera actualmente de primera elección por ser más agresiva que el resto de técnicas [482].

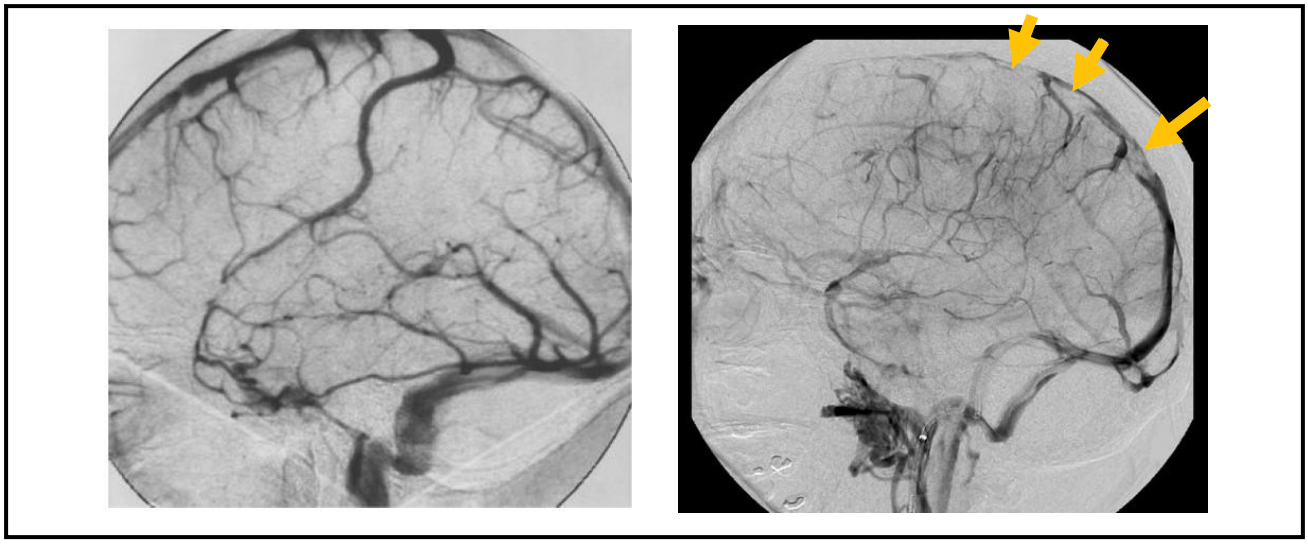

Figura 25 *Izquierda) Fase venosa de la arteriografía, donde se pueden identificar los senos venosos cerebrales con claridad. Derecha) Defecto de repleción del seno sagital superior y venas corticales (flechas amarillas). Compárese con la imagen de la izquierda para ver cómo efectivamente existe una falta de relleno del seno afectado.*

Obtenidas de: Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis, y Bases anatómicas del diagnóstico por imagen [88, 553]

+Ecografía transcraneal

La técnica que más información reporta es la ecografía transcraneal codificada por colores (sensibilidad 100% para los senos principales) con la que se puede visualizar, mediante contraste, la trombosis tanto al inicio como en el momento de la recanalización, así como fístulas venosas secundarias a la TSVC [616-620].

+Medicina nuclear

El uso de la imagenología nuclear para la detección de TSVC tiene un uso muy reciente, por lo que todavía no hay datos concluyentes acerca de su beneficio, así como de su valor estadístico [621, 622].

Errores comunes y desventajas

A pesar de los beneficios y las ventajas que suponen las técnicas descritas, cada una de ella tiene algún defecto o desventaja debe ser tomado en cuenta por el especialista a la hora del diagnóstico [Tabla 7].

Además de las debilidades de la tecnología, existen errores humanos muy frecuentes a la hora de la descripción de una imagen, recogidos por la bibliografía. Los errores más comunes vienen dados por la existencia de variaciones en la anatomía de los senos, sobre todo las que ocurren en las bifurcaciones, lo que da lugar a falsos positivos [623-625]. Otros fallos se dan también con asiduidad, como confundir colecciones intravasculares y otras intromisiones del espacio vascular, así como granulaciones aracnoideas, con trombos [596, 626].

	VENTAJAS	DESVENTAJAS
TC	• Disponible en Urgencias • Inmediata	• Radiación ionizante • Uso de contraste yodado
VENOGRAFÍA POR TC	• Similar a venografía por RMN • Gran detalle anatómico • Inmediata • No operador-dependiente • Sin artefactos por flujo • Útil en contraindicaciones de RMN	• Precisa de procesamiento • Uso de contraste yodado • Radiación ionizante • Artefactos por metal • Artefactos por hueso
RMN	• Mejor valoración que TC • Detección de etiología • No radiación	• Claustrofobia • No si mal estado general • Menor disponibilidad
VENOGRAFÍA POR RMN	• Mejor resultado combinada con RMN • Mayor detalle anatómico que TC • No radiación	• Poca disponibilidad • Claustrofobia • Alergia a contraste

Tabla 7 *Ventajas y desventajas de las distintas técnicas radiológicas. Como se puede observar, la TC tiene mayores desventajas que la RMN; sin embargo, también tiene ventajas que la hacen ser la pruebas de elección en Urgencias. La principal desventaja de la TC es la alergia a contraste, mientras que la de la RMN es su baja disponibilidad.*

Obtenida y modificada de: Actualización en el diagnóstico neurorradiológico de la trombosis venosa cerebral [573]

Otros aspectos

Además de conocer las técnicas y los hallazgos vistos en ellas con relación a la TSVC, existen otros aspectos que se deben conocer que van más allá.

Por una parte, saber que es el conjunto de las distintas pruebas las que dan el diagnóstico final, nunca una sola técnica, siendo las combinaciones más utilizadas son las de TC y venografía por RMN, y de ésta con RMN convencional [577, 627-629]. Otro aspecto importante es la economía, algo que afecta severamente a las decisiones diagnósticas. En 2019 se publicó un artículo que comparó a nivel de coste-

efectividad las técnicas más utilizadas. Los resultados mostraron que, aunque la venografía por RMN tenía un mayor índice de diagnósticos certeros, la técnica más costo-efectiva era la venografía por TC, ya que mostraron una mayor probabilidad de verdaderos positivos con el menor costo [630].

Resumen

En España, en 2021 se publicaron los resultados del estudio MOTIVATE, un estudio descriptivo (con datos de 2008 a 2017) cuyo objetivo fue analizar las características clínicas, manejo y tratamiento de la TSVC en diferentes centros del país. A continuación se expone una tabla resumen extraída de dicho artículo que da una aproximación de lo que se hace en cualquier punto de España respecto a la TSVC, concretamente en cuanto al diagnóstico [Tabla 8].

	Porcentaje (%)
Estudio imagenológico realizado	
TC simple	92
TC con contraste	56
Venografía por TC	42
Venografía por RMN	78,5
Arteriografía	14
Signos radiológicos en TC	
Signo del delta vacío	28,5
Hiperdensidad del seno afectado	22
Hiperdensidad de venas corticales	2
Edema	2
Hemorragia	13
Infarto venoso	6,6
Otros	17,5
Ausencia de signos	36
Signos radiológicos en RMN cerebral	
Ausencia de señal en seno afectado	23
Hiperintensidad del seno afectado	19
Edema	0
Hemorragia	2
Infarto venoso	1,3
Otros	33
Ausencia de signos	21,5

Signos radiológicos en arteriografía	
Ausencia de seno/vena/defecto intramural	9,8
Trombosis en sistema profundo	1,2
Congestión venosa	0,8
Otros	2,3
Localización de trombosis	
Seno sagital superior	12,5
Seno transverso	10,9
Seno cavernoso	3,5
Seno recto	2
Vena cortical	3,9
Vena yugular	0,8
Dos o más senos/venas	66,4

Tabla 8 *Variables obtenidas en el estudio MOTIVATE acerca de las pruebas radiológicas realizadas, los hallazgos obtenidos, y los senos/venas más afectados. Obsérvese que, a pesar de ser una buena prueba para el diagnóstico de la TSVC, la RMN simple no se realizó en ninguno de los centros estudiados, pasando directamente de hacerla a su variante venográfica.*

Obtenida de: Manejo de la trombosis venosa cerebral en España: estudio descriptivo MOTIVATE [631]

8. TRATAMIENTO

8.1 Introducción

El abordaje de la TSVC se puede dividir según el momento en el que se aplique; de esta manera, se distingue entre tratamiento agudo y post-agudo. No existen fármacos o técnicas concretas de cada etapa, pero sí un mayor beneficio de unos frente a otros. Y al igual que beneficios hay complicaciones surgidas de la utilización de estas terapias. Así, el manejo óptimo de la TSVC será aquel que tenga más beneficio con los menores efectos adversos.

8.2 Fase aguda

La meta primordial en esta etapa es la resolución del trombo y recanalización del seno, pero también evitar la propagación del coágulo y la aparición de vasos colaterales, así como eliminar el estado protrombótico subyacente [632].

Anticoagulación

La principal controversia respecto al tratamiento agudo en la TSVC viene dada por el riesgo de hemorragia temprana, por lo que el objetivo es administrar un fármaco que solucione la trombosis con el menor riesgo hemorrágico. Así, surgen dos cuestiones: ¿se debe anticoagular en la fase aguda, o no? Y en caso afirmativo, ¿qué fármaco sería mejor?

+Anticoagulación frente no anticoagular

Ante una trombosis venosa la primera opción siempre será anticoagular, siendo la heparina el fármaco más utilizado, apoyado incluso en guías clínicas [88, 118, 633]. Sin embargo, dichas recomendaciones no vienen dadas por estudios de calidad, sino por ensayos (en su mayoría unicéntricos) con muestras muy bajas.

Los dos estudios más referenciados en la literatura (y en los cuales se basan la mayoría de las recomendaciones) son el «ensayo de Berlín» [634] y el «ensayo de Holanda» [635], según los cuales tanto la heparina no fraccionada (HNF) como la HBPM serían tratamientos óptimos para la TSVC; sin embargo, ambos presentan errores metodológicos importantes como muestras escuetas sin aleatorización, paros antes de tiempo por excesiva mortalidad o utilización de escalas no validadas. A pesar de ello, un metaanálisis de 2001 que revisó estos ensayos dio por buenos los resultados con una reducción del riesgo absoluto de muerte/dependencia del 13% y del riesgo relativo del 54% indistintamente de la heparina usada [636]. Esto fue incluido en la guía de trombosis *European Federation of the Neurological Societies* de 2010 con una

recomendación B a pesar de no alcanzarse la significación estadística; se debe añadir que entre los principales creadores de dicha guía están los autores de los artículos antes citados [637]. Artículos posteriores pusieron en tela de juicio estos resultados, aunque siguieron recomendando la anticoagulación [638]. La última guía publicada de TSVC (*European Stroke Organisation*, de 2017) hace eco y recomienda tratar con cualquier heparina a dosis terapéuticas incluso con hemorragia al inicio del diagnóstico, pero con un nivel de evidencia IIIB [639].

+Heparina no fraccionada frente heparina de bajo peso molecular

La heparina resulta el fármaco de elección frente otros anticoagulantes debido a su rápida actuación, uso respaldado por varios ensayos controlados aleatorizados y series retrospectivas y prospectivas, (aunque sin una calidad estadística que apoye científicamente la evidencia) [640, 641]. Pero la duda surge ante cuál sería la heparina óptima.

Tres son los ensayos que en posteriores publicaciones se toman como referencia, de 2010, 2012 y 2015 [642-644]. Los tres avalan que la HBPM da mejores resultados que la HNF; sin embargo, o no tienen significación estadística (2010, 2012) o la muestra es muy baja (2015). No obstante, tanto la guía de TSVC de 2017 [639] como la publicada por BMJ en 2020 [645] recogen la recomendación de tratar con HBPM basadas en estos artículos, aunque con fuerza débil y bajo nivel de evidencia.

+Riesgo de hemorragia intracraneal

La hemorragia es una de las complicaciones esperadas tras el tratamiento anticoagulante. En el caso de la heparina, tanto HNF como HBPM, el riesgo de hemorragia postratamiento es muy bajo (<5%) [69, 634, 635, 639, 646-648], teniendo la HBPM un perfil de seguridad mayor que su homóloga intravenosa según un metaanálisis de 2018 [649].

+Tratamiento agudo en niños

Aunque con evidencia controvertida, el manejo es el mismo que en los adultos [650-652].

Terapia endovascular

Se trata de métodos indicados en aquellos casos en los que el paciente no mejora o empeora a pesar del tratamiento médico.

+Trombólisis química

Desde los años 70, la terapia trombolítica ha sido reclamada por algunos especialistas como la mejor terapia para aquellos que empeoran (incluso como tratamiento inicial) debido a la baja incidencia de complicaciones descritas, sobre todo con el uso de activador recombinante de plasminógeno (r-tPA en inglés) [653, 654]. De hecho, se recomienda la combinación de heparina con el r-tPA para mejores resultados [655, 656].

Sin embargo, la literatura actual no avala estas afirmaciones. Por una parte, una revisión Cochrane de 2004 se detuvo al no hallar ningún ensayo aleatorizado [657], y un metaanálisis de 2013 concluyó que los estudios disponibles tenían múltiples fallos de diseño [658]. De esta forma, aunque sea un método que se realiza, no está avalado científicamente.

+Trombectomía mecánica

En esta técnica se utiliza en la visualización y extracción directa del trombo a través de un catéter endovascular. Existen varias modalidades, entre las que destacan la trombectomía por aspiración directa, con stent Retriever®, con balón, angioplastia con balón y stent, y AngioJet® [659]; otra, el sistema INARI FlowTriever (avalada solo para la trombosis pulmonar) ya se está usando de forma experimental para el territorio cerebral [660]. Aunque con una calidad de evidencia baja, dos revisiones sistemáticas (de 2015 y 2017) concluyeron a favor de la trombectomía mecánica como una buena opción para aquellos con TSVC con deterioro neurológico y/o refractarios a tratamiento anticoagulante con una tasa de recanalización del 65-95% y un porcentaje de hemorragia del 10% [639, 661, 662].

+Combinación de terapias

Tanto la trombólisis química como la trombectomía mecánica se suelen utilizar de forma combinada. Dos metaanálisis de 2019 compararon la terapia combinada con la trombólisis en solitario, concluyendo que, aun con deficiencias, ambas son seguras [663, 664]. Otro, el TO-ACT (un ensayo clínico aleatorizado de 2020), debió suspenderse por fallos metodológicos [665, 666]. Sin embargo, dos metaanálisis de 2021 dudan de las bondades de la terapia combinada, e incluso por separado [667, 668].

+Indicaciones

Deberá utilizarse terapia endovascular solo cuando el paciente presente deterioro clínico o de conciencia evidente a pesar del tratamiento anticoagulante, y/o cuando se presente *de novo* una focalidad neurológica.

Sin embargo, estas recomendaciones son descritas como de clase IIb con un nivel de evidencia C, dejando la decisión de actuación enteramente al especialista [659].

Tratamiento de las complicaciones

Las complicaciones más frecuentes secundarias al tratamiento son la hipertensión intracraneal, las crisis comiciales, la infección y el estado proinflamatorio.

La hipertensión intracraneal aparece como consecuencia de hemorragias y/o edema, e inicialmente se deberá tratar con medidas generales como terapia osmótica, inducción a la hiperventilación, monitorización de la PIC y, en casos extremos, craneotomía descompresiva [637, 669-671]. En las crisis comiciales se prefiere el uso de valproato o levetiracetam por su menor interacción con los anticoagulantes, instaurándose el tratamiento solo si se presentan o se evidencia edema, infarto o hemorragia [672, 673].

8.3 Tratamiento a largo plazo

En esta fase el objetivo es asegurar la recanalización del seno y evitar la recurrencia. Por ello, el tratamiento deberá continuarse tras el alta hospitalaria como en el resto de trombosis venosas [674].

Fármaco de elección

Salvo circunstancias concretas, el paciente deberá recibir al alta terapia oral. Hoy en día existen dos grandes grupos de anticoagulantes orales: los dicumarínicos o antivitamina K (formados por acenocumarol y warfarina), y los anticoagulantes de acción directa (ACOD, conformados por rivaroxabán, edoxabán, dabigatrán y apixabán). Ambos presentan diferencias entre sí. Los dicumarínicos son los más conocidos por su antigüedad. Sin embargo, no se encuentra bibliografía que haga referencia a su eficacia en la TSVC previa a la aparición de los ACOD; esto podría explicarse debido a que, al ser los únicos anticoagulantes orales disponibles, no tenían comparación posible. Por el contrario, sí que hay numerosos artículos que los cotejan con los ACOD, en un intento de demostrar si pudieran ser tan eficaces como los dicumarínicos, dados los numerosos inconvenientes de éstos en cuanto a posología, interacciones y control.

Las guías CHEST de trombosis venosa no hacen eco de la TSVC hasta su última edición (2021). Y sin embargo, en esta versión no hacen referencia alguna a qué fármaco usar, limitándose a afirmar que no existen ensayos clínicos aleatorios que evalúen la eficacia de los ACOD [675]. En 2022, Yagui et al. publicaron en *Stroke* el ACTION-CV, un estudio retrospectivo multicéntrico con 845 pacientes en donde compararon warfarina con dabigatrán, apixabán y rivaroxabán [1051]; los resultados concluyeron que no

existieron apenas diferencias en cuanto a recurrencia y tasa de recanalización con warfarina o cualquiera de los ACOD, y que estos últimos (sin especificar) tenían menor tasa de hemorragias intracraneales [676]. También en 2022 se publicó un metaanálisis que analizaba la seguridad y eficacia de los ACOD frente los dicumarínicos, concluyendo que los primeros eran al menos tan seguros y eficaces que los segundos, con mayor tasa de recanalización [677].

En cuanto a los ACOD por separado, existen publicaciones que los analizan en la TSVC, aunque la mayoría son series de casos y estudios aislados. El más usado en los artículos es rivaroxabán, el cual parece tener una tasa de recanalización elevada, con una tasa de sangrado del 0-1% y un perfil de seguridad extenso, superior al de los dicumarínicos [678-683]. Dabigatrán es el segundo fármaco con más estudios de comparación con warfarina que, aunque parece tener una elevada tasa de recanalización y el bajo riesgo de recurrencia [684, 685], también tiene una elevada proporción de sangrado menor en comparación con otras terapias [686, 687]. No existen apenas estudios en solitario sobre apixabán y edoxabán [688, 689].

En definitiva, por los resultados de los estudios actuales, los ACOD parecen ser una mejor opción que los antagonistas de la vitamina K para el tratamiento a largo plazo de la TSVC. Sin embargo, aún se precisan ensayos aleatorizados de calidad para dar por buena esta afirmación.

Tratamiento a largo plazo en niños

Desde antes de la aparición de los ACOD, el tratamiento sugerido era bien con HBPM, bien con antagonistas de la vitamina K. Hoy día las guías y artículos de referencia aún no han introducido formalmente los inhibidores directos de la trombina/Xa, por lo que según la evidencia actual (aunque débil o moderada) en recién nacidos deberá usarse HBPM y en el resto de infantes dicumarínicos o ACOD como primeras opciones (rivaroxabán y dabigatrán tienen formulación para solución oral) [650, 690, 691]. Un análisis publicado en 2020 (estudio EINSTEIN-Jr) sugiere que rivaroxabán es mejor que warfarina, y otro de 2022 que es equivalente, aunque la tasa de sangrado sigue siendo más elevada con el ACOD [692, 693].

Casos especiales al elegir anticoagulante

Los pacientes oncológicos, en la mayoría de las ocasiones, precisan de profilaxis anticoagulante, o bien tratamiento activo por la presencia previa de una trombosis venosa, recomendándose en estos casos el uso de HBPM por encima de los dicumarínicos y fondaparinux [675, 692, 694]. Los ACOD no han mostrado superioridad frente la HBPM en cáncer [675, 695].

En caso de TSVC durante el embarazo, el tratamiento deberá realizarse con HBPM estando los antagonistas de la vitamina K (salvo presencia de válvula cardiaca protésica, en donde deberá realizarse

individualización del caso y un control estrecho) y los ACOD completamente contraindicados en este periodo [696-699].

Por último, si el paciente presentara insuficiencia renal, la terapia más segura sería con antagonistas de la vitamina K, intentando no usar ni HBPM ni ACOD.

Tratamiento a corto plazo frente a largo plazo

+Riesgo de recurrencia de TSVC tras el tratamiento

En otras trombosis venosas, como la de miembros inferiores o la pulmonar, el tratamiento anticoagulante dura una media de tres a 12 meses; este tiempo se establece en base al estudio de la recurrencia de estas trombosis [675]. Durante el tratamiento, la recurrencia de una TSVC es muy baja (2%) [531, 532], y tras la finalización de la terapia en un tiempo medio de 12 meses el riesgo se sitúa en el 1-4% (7% según otras series) [84, 531-534]. Con ello, algunos profesionales dudan de la eficacia de mantener la anticoagulación más allá de los 12 meses, aunque por la baja calidad de los estudios en los que se basa esta afirmación hay disparidad de opiniones [637, 639].

+Adecuación de la terapia anticoagulante

A la hora de iniciar el tratamiento anticoagulante y decidir la duración de éste se debe estratificar a los pacientes en grupos de riesgo, habiendo un total de tres: 1) TSVC no provocada; 2) TSVC provocada asociada a un factor de riesgo transitorio; y 3) TSVC recurrentes y/o provocada asociada a un factor de riesgo permanente [88, 700]. Teniendo en cuenta esta clasificación, según las guías y recomendaciones actuales, la duración de la terapia anticoagulante sería [637, 639, 675, 701, 702]:

- Grupo 1: dado que la causa es desconocida, la duración del tratamiento será de seis a doce meses, recomendándose seguimiento estrecho al menos durante un año posteriormente.
- Grupo 2: la causa, aunque conocida, es finita, por lo que se debe eliminar dicha causa y anticoagular durante tres a seis meses (dependiendo de lo que haya provocado la TSVC). En el caso de embarazadas deberá extenderse hasta ocho semanas postparto si tienen antecedente de ETEV.
- Grupo 3: como el factor desencadenante es perenne, con casi nula posibilidad de eliminarlo, la terapia deberá seguirse de forma indefinida, siendo solo suspendida bajo criterios y circunstancias muy estrictas.

Resumen

Atendiendo a lo expuesto anteriormente, en la Tabla 9 se muestran las conclusiones del tratamiento anticoagulante en la TSVC.

Tratamiento agudo	Tratamiento a largo plazo
Se debe iniciar anticoagulación ante la evidencia de una TSVC.	Aunque los ACOD parecen ser un buen anticoagulante para la TSVC, no se tiene todavía suficiente experiencia, recomendándose la toma de dicumarínicos o HBPM en algunos casos.
Salvo contraindicación, se deberá usar HBPM.	Se debe utilizar HBPM en los neonatos, y HBPM, antivitamina K o ACOD en el resto de infantes (rivaroxabán y dabigatrán tienen formulación para solución oral).
En niños se tratará de igual forma que en los adultos.	En pacientes oncológicos se recomienda utilizar HBPM
La terapia endovascular debe usarse solo si existe deterioro clínico severo y/o el tratamiento anticoagulante inicial no ha tenido el efecto deseado.	En embarazadas se debe usar HBPM. Los dicumarínicos y ACOD están contraindicados.
Deberán manejarse también las complicaciones, e incluso anticiparse a ellas.	Aunque se debe estratificar por grupos, el tratamiento anticoagulante deberá mantenerse durante una media de 3-12 meses después del alta.

Tabla 9 *Tabla resumen de las consideraciones para tener en cuenta en el tratamiento agudo y crónico de la TSVC.*

8.4 COVID-19

Por su transcendencia, se trata la terapia de la TSVC secundaria a COVID por separado.

Aun siendo una enfermedad que se ha visto asociada a trombosis venosas en territorios poco comunes [703], el tratamiento en la TSVC sigue siendo el mismo que en otros eventos trombóticos, con HBPM para la fase aguda y antivitamina K en la crónica, incluyéndose en el grupo de riesgo 2 en cuanto a duración de la terapia [135-137, 704, 705].

La vacunación del COVID se ha visto asociada a eventos cerebrovasculares (entre los que se incluye la TSVC), con una incidencia del 0,4% [706]. Actualmente existen tres tipos de vacunas contra la COVID autorizadas en España: de ARN mensajero (Pfizer® y Moderna®), de vectores virales (Janssen© y AstraZeneca), y de subunidades proteicas (Novovax©) [707], y, según los estudios publicados hasta el momento, las basadas en vectores virales parecen provocar más riesgo de TSVC que el resto [708]. También se han descrito series de casos en los que se han encontrado pacientes con TSVC y trombopenia autoinmune postvacunal, con una media de aparición de entre cinco y treinta días tras la vacunación. En estos casos, dado

que existen bajos niveles de plaquetas, el uso de heparina está contraindicado, debiéndose utilizar fondaparinux, dicumarínicos, o ACOD) [709-711]. Al no existir estudios a largo plazo sobre la duración del tratamiento, se intuye que éste debe mantenerse de igual forma que los incluidos en el grupo 2.

HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

Como se ha podido comprobar, la TSVC es una trombosis venosa que afecta a distintas edades y sexos. Una amplia amalgama de factores de riesgo pueden ser influencia para su aparición, llamando poderosamente la atención que no es necesaria una enfermedad grave subyacente para padecerlo. Si bien aparenta una baja incidencia en la población general, gracias al avance de las técnicas radiológicas cada día se diagnostican más; incluso se corrigen diagnósticos al inicio erróneos. Por ello, es muy probable que la frecuencia de la TSVC sea mucho mayor de la conocida actualmente. Sin embargo, la mayoría de la literatura encontrada al respecto proviene de países del área oriental (principalmente subcontinente indio y China), habiendo una relativa escasa referencia a esta entidad en comparación.

Y si sobre los aspectos generales de la TSVC hay escasa bibliografía, sobre su tratamiento y consecuencias de éste a corto y largo plazo la situación es alarmante. La última guía especializada que se hace eco de este asunto data de 2017, y siquiera la última guía CHEST (de 2021) hace referencia alguna. He aquí otra de las razones por las que nos vemos obligados a aportar más experiencia a la literatura y así ayudar a realizar una mejor terapéutica.

En la última década han surgido diversas terapias anticoagulantes que han dejado a los clásicos dicumarínicos (acenocumarol y warfarina) como tratamientos «de peor calidad» debido a los inconvenientes clínicos (efectos secundarios importantes, como las hemorragias, que pueden ser fatales), farmacológicos (interacciones alimenticias, estrecho margen terapéutico que precisa de seguimiento continuo) y socioeconómicos (desplazamientos frecuentes de la población a los centros de salud y hospitales para los controles, siendo un problema de importancia a causa del envejecimiento en alza). Estas terapias, conocidas como ACOD, han simplificado el tratamiento anticoagulante de forma radical. Sin embargo, en la actualidad no existen apenas estudios ni referencias en las guías sobre el uso de estos anticoagulantes, faltando bastante experiencia y evidencia sobre su uso en la TSVC a fecha de 2022. Nuestra intención es aportar experiencia al respecto con este proyecto.

Así, debido a la falta de evidencia actual, y debido a que las guías especializadas más novedosas (2017 y 2021) no aportan mayor experiencia, creemos que debe analizarse desde un punto de vista global la mejor terapia a seguir, y confirmar así si el tratamiento podría realizarse mejor o, al menos, de forma distinta con los mismos o menores efectos secundarios.

OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Describir el tratamiento anticoagulante agudo y a largo plazo recibido y las complicaciones posteriores acontecidas en el seguimiento (incluyendo recidiva, hemorragia y muerte) durante la terapia antitrombótica y tras ésta, durante los seis meses posteriores, en una cohorte de pacientes con TVSC recogidos en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA).

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estudiar las características basales sociodemográficas de los pacientes con TSVC en la población a analizar.
- Estudiar las manifestaciones clínicas objetivadas en el evento agudo de los pacientes seleccionados
- Estudiar la técnica diagnóstica utilizada para confirmar la TSVC.
- Describir el tipo de tratamiento recibido en la fase aguda y a largo plazo en la población a analizar.
- Describir las complicaciones posteriores al tratamiento anticoagulante durante el periodo de seguimiento.
- Estudiar el tipo de seno venoso cerebral afectado y su relación con las características sociodemográficas, clínica, técnica diagnóstica, tratamiento antitrombótico y complicaciones de los pacientes con TSVC de la población a analizar.
- Comparar los resultados obtenidos con los publicados en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. MATERIAL Y MÉTODOS

1.1 Fuentes documentales

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Los casos de este trabajo se han obtenido de la base de datos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), hospital de tercer nivel sito en la Región de Murcia (España). Este hospital abarca todas las especialidades del ámbito médico y quirúrgico, contando con los medios necesarios para el manejo diagnóstico y terapéutico de la TSVC.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

2.1 Estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal y unicéntrico de una base de datos retrospectiva.

2.2 Población de estudio y muestra

Se calculó el tamaño muestral a partir de la prevalencia media de la TSVC, en torno al 1%, con un intervalo de confianza del 95% y un margen de error absoluto dado de las distintas series internacionales y nacionales del 3%. Nuestra selección muestral resultó superior a la estimada en los cálculos. Se recogió una cohorte de pacientes diagnosticados de TSVC en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) desde 2000 hasta 2023.

2.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Para este estudio se incluyeron a pacientes de cualquier edad y sexo ingresados en el HCUVA entre el 01/01/2000 y el 31/12/2023 con diagnóstico objetivo de primer episodio de TSVC, independientemente de si hubiera recibido o no tratamiento anticoagulante tras el alta hospitalaria y con un periodo de seguimiento de seis meses.

A estos pacientes se les siguió mediante el historial registrado en el hospital hasta los seis meses posteriores al alta hospitalaria con relación al tratamiento anticoagulante recibido y las complicaciones acontecidas.

Criterios de exclusión

No se incluyeron a pacientes que no hubieran tenido un seguimiento mínimo. Tampoco se incluyeron los pacientes en los que no existiera una prueba complementaria que diagnosticara objetivamente la TSVC.

2.4 Pacientes y procedimientos

Para cuando finalizó la recogida de datos, del año 2000 al 2023 ingresaron un total de 127 pacientes con TSVC. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, fueron incluidos finalmente un total de 90 pacientes.

Estos fueron los procedimientos llevados a cabo en los pacientes seleccionados:

- En cada uno de ellos se apuntó el tratamiento usado tanto en la fase aguda como en la crónica.
- Se evaluaron las complicaciones surgidas durante la fase crónica, así como la tasa de retrombosis durante este periodo hasta los seis meses posteriores al alta hospitalaria.
- Se recogieron las características sociodemográficas de los pacientes.
- Se registraron cada uno de los factores de riesgo relacionados con la TSVC.
- Se registraron cada una de las comorbilidades presentes.
- Se registraron cada una de las técnicas diagnósticas utilizadas.

3. DEFINICIONES DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

En nuestro estudio se han utilizado los siguientes criterios para definir cada variable:

3.1 Paciente con trombosis venosa cerebral

Todo paciente diagnosticado de TSVC realizado a través de una prueba de imagen, independientemente del territorio o venas afectadas mientras pertenecieran al sistema venoso cerebral, dando comienzo de forma caudo-craneal en la vena yugular interna.

3.2 Edad

Se incluyeron a individuos de cualquier edad con diagnóstico de TSVC.

3.3 Sexo

Se incluyeron a individuos de ambos sexos, definidos como varón y mujer.

3.4 Factores de riesgo

Se incluyeron los factores de riesgo detectados en cada paciente introducido en el estudio en base a los descritos en el ISCVT de 2001 [Figura 13 de Introducción]. Puesto que el estudio es descriptivo y se basa en los pacientes seleccionados, estos factores de riesgo son extraídos de los mismos, y no al revés. Los parámetros medidos fueron:

- Cáncer: enfermedad neoplásica activa, con presencia de metástasis.
- Inmovilización: al menos 4 días o más en los últimos 2 meses por una causa no quirúrgica.
- Cirugía previa: realizada en los últimos 2 meses.
- Tratamiento hormonal: haber llevado tratamiento con estrógenos o progestágenos en los últimos 2 meses.
- Viaje de larga duración: aquel acontecido durante >6 h en las últimas 3 semanas.
- Embarazo o puerperio.
- Trombofilia: déficit de anticoagulantes naturales (Proteína S, Proteína C y Antitrombina), mutación del Factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina y/o resistencia a la proteína C activada, anticoagulante lúpico, anticuerpos anti cardiolipina (aCL) y/o anticuerpos antibeta 2 glicoproteina (aB2GPI).
- LES o SAF primarios: confirmado en el momento de la TSVC.
- Infección del SNC: activa y confirmada en el momento de diagnóstico o previo al evento de TSVC.
- TCE.
- No provocado o sin factor de riesgo.

3.5 Comorbilidades

Se define como comorbilidad a toda aquella patología presente en el paciente incluido en el estudio, recogiéndose también según a los descritos en el ISCVT de 2001, siendo:

- Hipertensión arterial (HTA).
- Diabetes mellitus (DM).
- Hiperlipemia.
- Tabaquismo activo.
- Fallo renal: definido como aclaramiento de creatinina <60 ml/min.
- Enfermedad isquémica cardiaca.
- Ictus.
- Demencia.
- Depresión.
- Enfermedad de Parkinson.
- Enfermedad tiroidea.
- Ninguna comorbilidad.

3.6 Manifestaciones clínicas

Se define como manifestación clínica a aquel signo o síntomas que acontece con relación a la TSVC y en el momento de aparición de ésta, no existiendo otra causa para justificarla. Aunque hay multitud de sintomatología asociada a este tipo de trombosis venosa, se han recogido según incluye el ISCVT. Éstas son:

- Cefalea.
- Náuseas y vómitos.
- Convulsiones.
- Alteraciones visuales.
- Síncope.
- Fiebre.
- Déficit neurológico focal.
- Alteración del estado mental.

3.7 Método diagnóstico

Se considera un método diagnóstico para TSVC a todo aquel que sea una prueba de imagen validada para el diagnóstico de esta trombosis. En este caso se incluyen la tomografía computarizada, la resonancia magnética y sus modalidades venográficas.

3.8 Tratamiento agudo

Es el tratamiento anticoagulante recibido dentro de los primeros 10 días tras el diagnóstico de la TSVC.

3.9 Tratamiento a largo plazo y duración

Es el tratamiento anticoagulante recibido al alta hospitalaria, independientemente del dado tras las 48 h del diagnóstico. Se recoge además durante cuánto tiempo se mantuvo dicha anticoagulación.

3.10 Complicaciones

En este trabajo se define «complicación» como la ocurrida desde el inicio del evento hasta seis meses posteriores al alta hospitalaria. Se recogen de forma observacional las encontradas en los pacientes incluidos en el estudio. Estas complicaciones se recogieron según las descritas en la literatura existente, y solo se describen las asociadas directamente con la TSVC, independientemente de si han recibido o no tratamiento anticoagulante. Estas son:

- Retrombosis: definida como nuevo evento de TSVC, TVP o EP.
- Hemorragia: acontecida durante el seguimiento del paciente en cualquier localización.
- Exitus: fallecimiento del paciente desde el diagnóstico de TSVC y durante el seguimiento por cualquier causa.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se presentaron como media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico y rango. Las variables cualitativas o categóricas, se expresaron como frecuencia (n) y porcentaje (%).

Se empleó la prueba de la Chi-cuadrado (X^2) y la prueba exacta de Fischer para la comparación de variables categóricas, según procediese. Para variables cuantitativas o continuas se empleó la prueba t, o los test no paramétricos de U Mann-Whitney y el testo de comparación de medianas, según correspondiese. Se estableció un nivel de significación $p < 0.05$.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS para Windows versión 25.0 (SPSS, Inc. Chicago, Illinois).

RESULTADOS

Dividido por apartados, se expone en cada uno primero un análisis descriptivo de las características de los pacientes, las pruebas diagnósticas realizadas, las manifestaciones clínicas dadas, el tratamiento y las complicaciones encontradas a posteriori de éste. Posteriormente, se muestra la relación entre las variables.

Características basales de los pacientes diagnosticados de TSVC

En la Tabla 10 se recogen las características basales de los pacientes incluidos en este estudio:

	Número de casos	%
Pacientes (n)	90	100
Datos demográficos		
Género (masculino)	33	36,7
Edad (en años, media, ± DE)	31,1 ± 22,4	-
Senos venosos afectados		
Sagital	26	28,9
Recto	7	7,8
Transverso	59	65,5
Sigmoideo	58	64,4
Cavernoso	8	8,9
Vena cerebral magna	5	5,6
Vena yugular interna	24	26,7
Factores de riesgo		
Ninguno	30	33,3
Neoplasia	6	6,7
Embarazo	1	1,1
Puerperio	2	2,2
Infecciones del SNC/vecindad	18	20
LES	1	1,1
SAF	6	6,7
Postquirúrgico	5	5,6

ACHO	23	25,6
TCE	5	5,6
Trombofilia	18	20
Viaje >6 h	0	-
Inmovilización	0	-
Comorbilidades		
Ninguno	42	46,7
Hipertensión arterial	5	5,6
Diabetes mellitus	7	7,8
Hiperlipemia	7	7,8
Tabaquismo	21	23,3
Cardiopatía isquémica	2	2,2
Fallo renal	1	1,1
Accidente cerebrovascular agudo	13	14,4
Demencia	0	-
Enfermedad de Parkinson	6	6,7
Enfermedad tiroidea	1	1,1
Método diagnóstico		
TC	42	46,7
RMN	29	32,2
Venografía	19	21,1
Manifestaciones clínicas		
Cefalea	41	45,6
Náuseas/vómitos	23	25,6
Convulsiones	14	15,6
Alteraciones visuales	18	20
Síncope	4	4,4
Fiebre	17	18,9
Déficit neurológico	22	24,4
Alteración del estado mental	26	28,9
Tratamiento		
Agudo		
No tratamiento	19	21,1
HNF	12	13,3
HBPM	59	65,6
Crónico		
No tratamiento	24	29,6

HBPM	27	34,3
AVK	38	35,9
ACOD	1	1,1
Duración (meses, media)	3,2	-
Trombofilia		
Déficit de proteína S	1	5,5
Déficit parcial de proteína S	1	5,5
Déficit De proteínas C y S	1	5,5
Déficit de proteína S + Ac. lúpico	1	5,5
Hiperhomocisteinemia leve + homocigosis para el gen MTHFR	1	5,5
Factor V Leiden	2	11,1
Factor V Leiden + Ac. lúpico	1	5,5
Hiperhomocisteinemia	3	16,7
Anticardiolipinas	4	22,2
Heterocigosis del gen de la protrombina + gen de la MTHFR	1	5,5
Factor V Leiden + gen de la protrombina	2	11,1
Complicaciones		
Ninguna	72	80
Hemorragia	15	16,6
Retrombosis	2	2,2
Exitus	3	3,3

Tabla 10 *Características basales de los pacientes incluidos en el estudio. DE: desviación estándar; SNC: sistema nervioso central: LES: lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolipídico; ACHO: anticonceptivos orales; TCE: traumatismo craneoencefálico; TC: tomografía computarizada; RMN: resonancia magnética; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; AVK: antivitamina K; ACOD: anticoagulante oral directo*

Sexo y edad

Se recogieron 57 mujeres (63,3%) y 33 hombres (36,7%) [Figura 26].

En cuanto a la edad, la media fue de 31,1 años, con una desviación estándar de 22,4 años y un rango de edad de 0 a 76 años. La mediana es 30,5 años y el rango intercuartílico 9,8 a 46 años [Tabla 11].

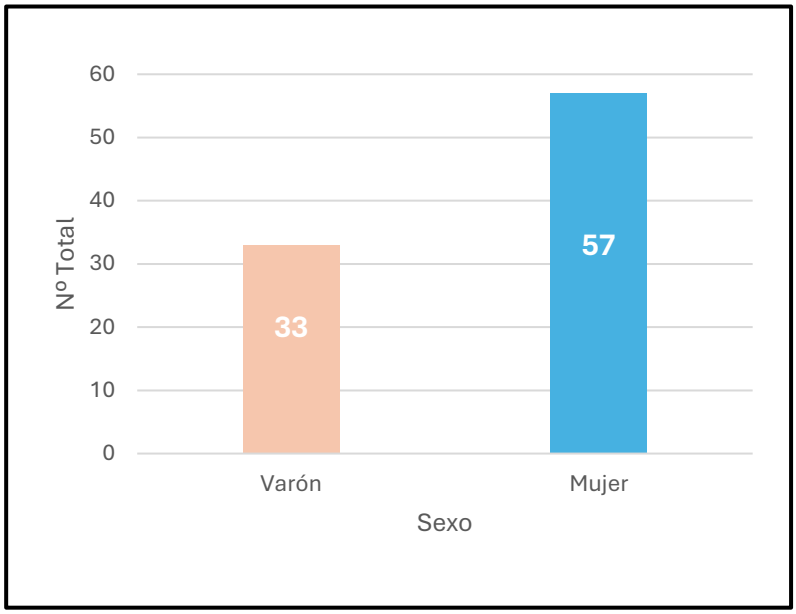

Figura 26 *Distribución por sexos de la TSVC en la muestra seleccionada.*

	Total (N=90)	Varón (N=33)	Mujer (N=57)	p
Media ± DE	31,1 ± 22,4	26,4 ±26,9	33,9±19	0,168
Mediana (rango intercuartílico)	30,5 (9,8-46)	14 (2-46,5)	36 (23,4-46)	0,382
Rango	0-76	0-76	0-70	-

Tabla 11 *Análisis de la dispersión de los datos respecto a la edad. p: diferencia entre varón y mujer*

En la Tabla 12 se recoge la relación entre seno venoso afectado y sexo:

	Varón (N=33)	%	Mujer (N=57)	%
Sagital (N=26)	8	24,2	18	31,6
Recto (N=7)	3	9,1	4	7
Transverso (N=59)	18	45,5	41	72,9
Sigmoideo (N=58)	22	66,7	36	63,2
Cavernoso (N=8)	6	28,2	2	3,5
Vena cerebral magna (N=5)	4	12,1	1	1,8
Vena yugular interna (N=24)	7	21,2	17	29,8

Tabla 12 *Relación entre el seno venoso afectado y el sexo. El número de senos venosos afectados suman más de 90 debido a que en los pacientes puede haber más de un seno afecto.*

Como se puede observar, existe una diferencia significativa entre la afectación de ciertos senos según ocurra en varón o en mujer. Así se ve en la comparación de los senos transversos, cavernosos y vena cerebral magna, donde la diferencia es considerable. El resto de senos no presentan diferencias valorables, siendo los resultados muy similares. En este caso, no se calcula la p debido al tamaño muestral y la gran cantidad de categorías incluidas.

Por otra parte, en la Tabla 13 se recoge la relación entre seno venoso y edad:

	EDAD		
	Media ± DE	**Mediana (rango intercuartílico)**	**Rango**
Sagital (N=26)	30,6±25,3	28 (1,8-52,3)	0-76
Recto (N=7)	19,4±19,2	23 (0-36)	0-44
Transverso (N=59)	30,6±22,3	29 (8-46)	0-76
Sigmoideo (N=58)	29±21,4	29 (6,5-44,5)	0-76
Cavernoso (N=8)	29,5±28,9	27 (1-58,3)	0-75
Vena cerebral magna (N=5)	7,4±12,2	0 (0-18,5)	0-28
Vena yugular interna (N=24)	25,6±19,1	27,5 (3,3-43,8)	0-52

Tabla 13 *Relación entre el seno venoso afectado y la edad. El número de senos venosos afectados suman más de 90 debido a que en los pacientes puede haber más de un seno afecto. DE: desviación estándar.*

La mediana se encuentra en aquellos pacientes que están en la tercera década de la vida con rangos de edad que suelen sobrepasar los 65 años. Mención aparte el caso de la vena cerebral magna, donde el rango de edad afectada no llega a los 30 años. Sin embargo, tanto la desviación estándar como los rangos nos muestran unas cifras bastante elevadas, habiendo una dispersión considerable.

Senos venosos afectados

Los senos más afectados fueron el seno transverso (59 casos, 65,5%), sigmoideo (58 casos, 64,4%), vena yugular interna (24 casos, 26,7%), sagital (26 casos, 28,9%), cavernoso (8 casos, 8,9%) y vena cerebral magna (5 casos, 5,6%).

La mayoría de los hallazgos correspondieron a distintas combinaciones de afectación de senos venosos, habiendo un total de 59 casos que presentó más de un seno afectado a la vez. Llama la atención que hubo dos casos en el que se describió la afectación completa del sistema venoso cerebral [Figura 27].

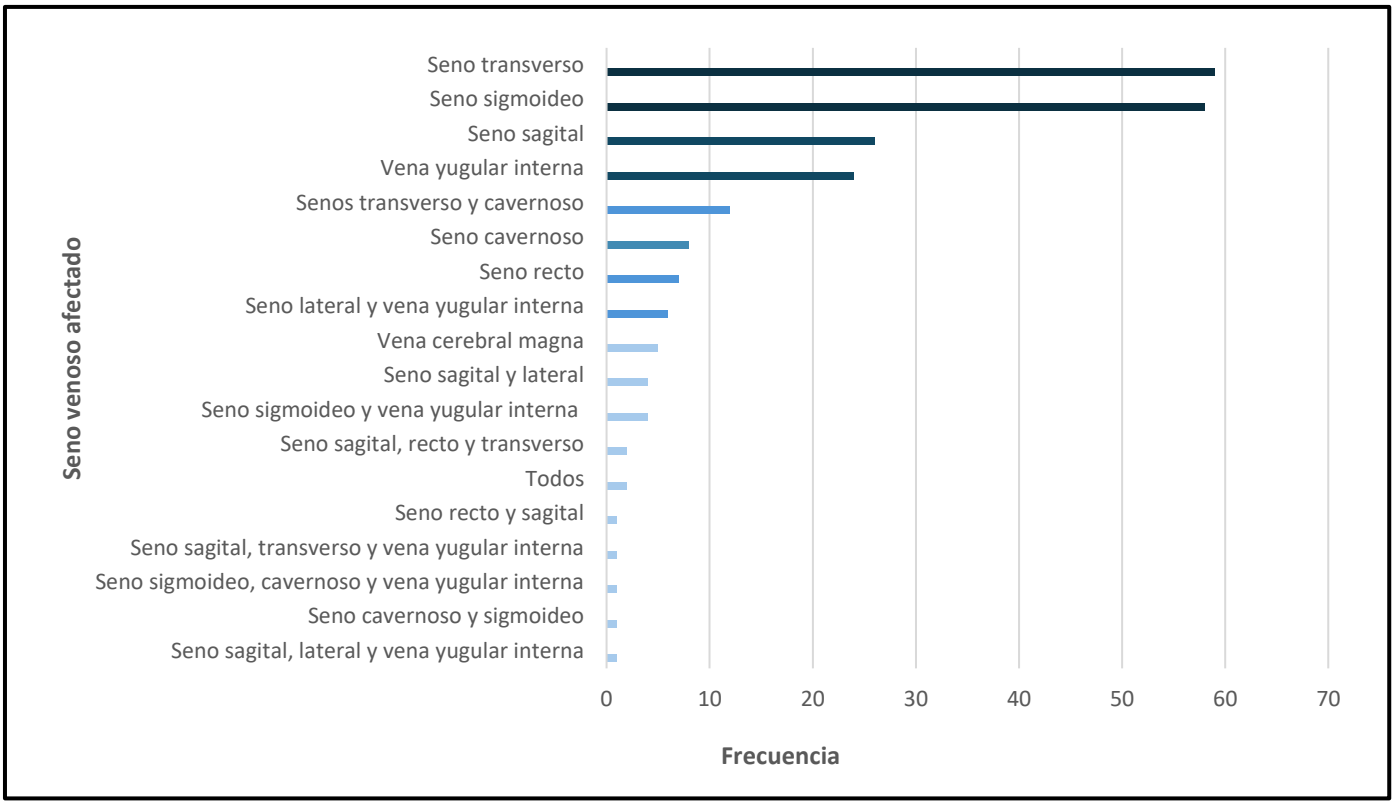

Figura 27 *Senos venosos afectados.*

Factores de riesgo

Se encontraron en el momento del diagnóstico de TSVC 30 casos (33,3%) sin ningún factor de riesgo para TSVC, sin embargo, una gran mayoría presentó algún factor de riesgo (60, 66,7%) [Tabla 14].

	Total (N=90)	**%**	**Varón (N=33)**	**%**	**Mujer (N=57)**	**%**	**p**
Ninguno	30	33,3	14	42,4	16	28,1	0,164
Neoplasia	6	6,7	2	6,1	4	7	0,615
Embarazo	1	1,1	-	-	1	1,8	-
Puerperio	2	2,2	-	-	2	2	-
Infecciones del SNC o vecindad	18	20	11	33,3	7	12,3	0,016
LES	1	1,1	0	-	1	1,8	0,444
SAF	6	6,7	1	3	5	8,8	0,293
Postquirúrgico	5	5,6	1	3	5	8,8	0,080
ACHO	23	25,6	-	-	23	40,4	-
TCE	5	5,6	4	12,1	1	1,8	0,039
Trombofilia	18	20	6	18,2	12	21	0,885

Viaje >6 h	0	0	0	-	0	-	-
Inmovilización	0	0	0	-	0	-	-

Tabla 14 *Factores de riesgo observados en este estudio. SNC: Sistema nervioso central; LES: Lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolipídico; ACHO: Anticonceptivos orales; TCE: traumatismo craneoencefálico. p: diferencia entre varón y mujer.*

En cuanto a los factores de riesgo concretos, se registraron 6 pacientes (6,7%) con cáncer activo (tres de mama y tres con leucemia aguda linfoblástica), 5 pacientes (5,6%) con cirugía en los 2 meses previos, 23 pacientes (25,6%) con tratamiento hormonal concomitante, 1 paciente embarazada (1,1%), 2 pacientes (2,2%) en el periodo de puerperio, 18 pacientes (20%) que tenían una trombofilia diagnosticada, 1 paciente (1,1%) con LES (sin SAF), 6 pacientes (6,7%) con SAF primario, 18 pacientes (20%) que tenían infección aguda locorregional concomitante y 5 pacientes (5,6%) que tuvieron TCE. En el caso de inmovilización mayor o igual a 4 días y viaje en avión de >6h en las últimas 3 semanas no hubo ningún paciente con esos factores de riesgo [Figura 28].

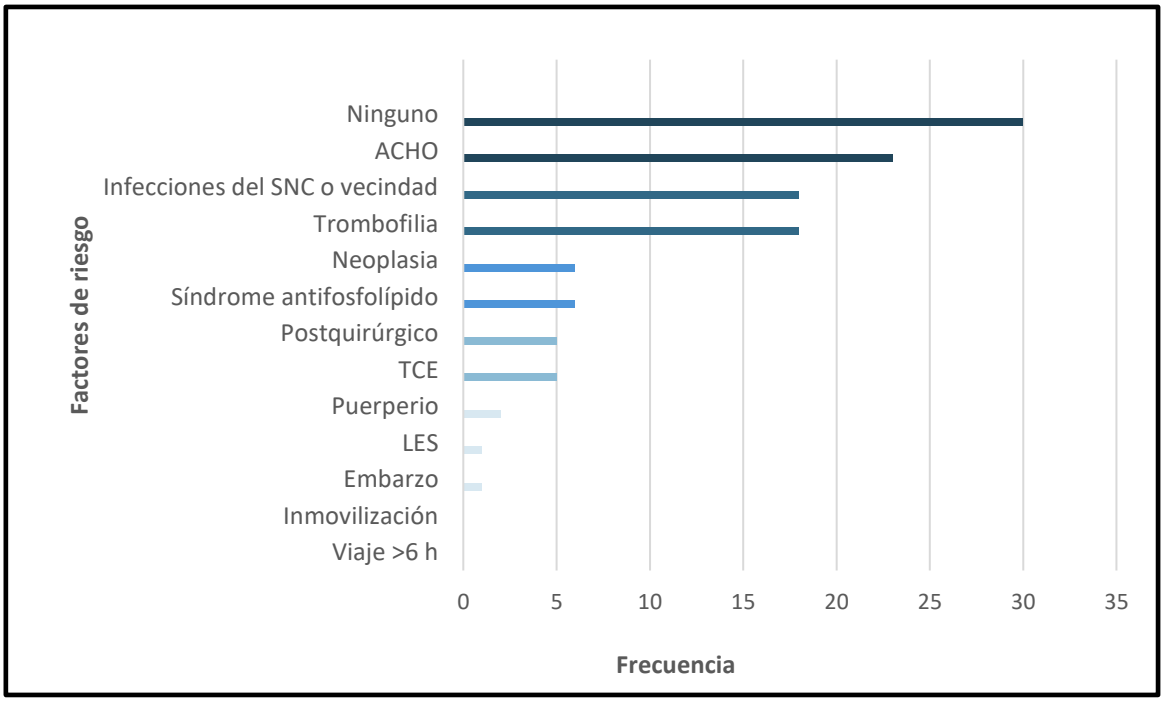

Figura 28 *Factores de riesgo encontrados en el estudio. SNC: Sistema nervioso central; LES: Lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolipídico; ACHO: Anticonceptivos orales; TCE: traumatismo craneoencefálico*

Analizando los datos de la tabla 14 se obtiene que hay una probable relación entre sexo y factores de riesgo en cuanto a la TSVC, encontrando que las infecciones del SNC y la trombofilia son los factores

más frecuentes en varones, mientras que en mujeres lo son la toma de ACHO y también la presencia de alguna trombofilia.

Las dos mujeres con TSVC durante el puerperio presentaron la trombosis a las dos y tres semanas, respectivamente. En la que ocurrió la TSVC en la tercera semana de puerperio se encontró también toma de anticonceptivos. Ambas mujeres tuvieron un parto vaginal.

Aunque se han clasificado como infecciones del SNC/vecindad, la totalidad de ellas tuvieron un origen externo. En los menores de 10 años, la mitad correspondieron a otitis medias complicadas, mientras que el resto a sinusitis. En los adultos, uno de los varones fue una otitis media complicada, siendo el resto sinusitis. Uno de los casos en los menores de 10 años, la TSVC ocurrió después de una intervención otológica a causa de la otitis media, complicada con mastoiditis, siendo probable que ambas causas contribuyeran a la formación del trombo.

En el caso del LES, la afectada tenía una superposición con SAF. La otra afectada de SAF, de 18 años, también tomaba ACHO (como anticoncepción).

Entre los postquirúrgicos, solo uno de ellos (el niño previamente mencionado) tenía además una infección concomitante. En el resto, la TSVC ocurrió dentro del primer mes de postoperatorio de intervenciones diversas.

Entre las mujeres que tomaron ACHO, seis casos tenían además una trombofilia: dos casos presentaban hiperhomocisteinemia, otros dos casos Factor V Leiden heterocigoto, otra paciente anticuerpos anticardiolipinas positivas, y un último caso una mutación del factor V Leiden con anticoagulante lúpico positivo. En las demás solo se encontraron los anticonceptivos como única causa al ingreso.

Las TSVC en los TCE ocurrieron dentro de la semana del traumatismo, no precisando de intervención quirúrgica ninguno de ellos previo al evento trombótico. El varón >65 años sí se encontró que presentaba una trombofilia (déficit de proteína S).

Por último, entre los portadores de trombofilias destacan el caso de la neoplasia concomitante, las que tomaron ACHO y el que sufrió un TCE, ya comentados. El resto fueron trombofilias aisladas, las cuales fueron hiperhomocisteinemia en dos varones y déficit parcial de proteína S e hiperhomocisteinemia en las dos mujeres restantes. Estos pertenecieron al grupo de 19-65 años. Respecto a las trombofilias, a los seis meses del diagnóstico y durante el proceso del estudio de trombofilia se detectaron dos casos nuevos: un niño de 10 años en el que se atribuyó la TSVC a una otitis media, teniendo además positividad para la mutación del factor V Leiden y mutación del gen de la protrombina; y una mujer de 26 años con hiperhomocisteinemia y homocigosis para la mutación del gen MTHFR, siendo la misma que tomó ACHO durante el puerperio. Solo hubo un caso (el portador de déficit de proteínas S) en el que se conocía la presencia de

una trombofilia por ETEV familiar; en el resto se diagnosticó después de la TVC. Todo ello se puede visualizar de una forma más detallada en las Tablas 15, 16 y 17.

	Número de pacientes (n=12)	%
Anticardiolipinas	1	8,3
Déficit parcial de proteína C y S	1	8,3
Déficit de proteína S	1	8,3
Déficit de proteína S + Ac. lúpico	1	8,3
Déficit parcial de proteína S	1	8,3
Factor V Leiden	1	8,3
Factor V Leiden + mutación G20210A	1	8,3
Heterocigosis de Factor V Leiden + Ac. lúpico	1	8,3
Hiperhomocisteinemia	3	25
Hiperhomocisteinemia + homocigosis del gen MTHFR	1	8,3

Tabla 15 *Descripción de trombofilia previa en aquellos pacientes en los que se conocía antes de la TSVC.*

	Número de pacientes (n=6)	%
Anticardiolipinas	3	8,8
Factor V Leiden	1	2,9
Factor V Leiden + mutación G20210A	1	2,9
Heterocigosis del gen de la protrombina + homocigosis del gen MTHFR	1	2,9

Tabla 16 *Descripción de trombofilia encontrada posteriormente a la TSVC al realizar el estudio de trombofilia.*

	Estudio realizado (n=34)	Estudio realizado y positivo (n=6)
Ninguno (n=30)	-	-
Neoplasia (n=6)	1	Factor V Leiden
Embarazo (n=1)	0	-
Puerperio (n=2)	1	Heterocigosis para gen de la protrombina + gen de la MTFHR
Infecciones del SNC o vecindad (n=18)	1	Factor V Leiden + mutación G20210A del gen de la protrombina
LES (n=1)	0	-
SAF (n=6)	3	Anticardiolipinas

Postquirúrgico (n=5)	0	Anticardiolipinas
ACHO (n=23)	3	Anticardiolipinas (n=1) Factor V Leiden (n=1) Heterocigosis para gen de la protrombina + gen de la MTFHR
TCE (n=5)	0	-

Tabla 17 *Relación entre los factores de riesgo y el estudio de trombofilia posterior a la TSVC. Se seleccionaron únicamente a los pacientes que no tenían una trombofilia previa (n=77).*

De entre los pacientes con factores de riesgo, 19 casos correspondieron a varones (57,6%) y 41 a mujeres (72%), existiendo prácticamente una proporción 1:2 varón: mujer.

En la Tabla 18 se observa en qué grupos de edades se encontraron los distintos factores de riesgo, independientemente del sexo:

	EDAD		
	Media ± DE	**Mediana (rango intercuartílico)**	**Rango**
Ninguno (n=30)	32,3±26,3	38 (2,8-47,8)	0-76
Neoplasia (n=6)	32,5±26,2	29 (11-57,8)	2-76
Embarazo (n=1)	29±0	29	29
Puerperio (n=2)	28±2,8	28 (26-50,1)	26-30
Infecciones del SNC o vecindad (n=18)	15,8±21,9	6 (17,3-23,3)	0-70
LES (n=1)	65±0	65	65
SAF (n=6)	39,3±17	36 (25,5-56)	18-65
Postquirúrgico (n=5)	43±26	45 (17-68)	10-68
ACHO (n=23)	32±8,3	29 (25-38)	18-46
TCE (n=5)	45±19,3	35 (30-65)	27-73
Trombofilia (n=18)	32,7±18,1	25 (20-46)	10-73

Tabla 18 *Relación entre edad y factores de riesgo. SNC: Sistema nervioso central; LES: Lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolipídico; ACHO: Anticonceptivos orales; TCE: traumatismo craneoencefálico*

Como se puede observar, la media de edad se localiza en la cuarta década de la vida, habiendo excepciones como las infecciones y el LES, donde la edad tiende a los extremos. No obstante, el rango es muy amplio en todos los parámetros medidos, por lo que no se puede hablar de una edad en donde sea más frecuente uno u otro factor de riesgo.

En la Tabla 19 se observa la relación entre la afectación de senos venosos y factores de riesgo:

	Sagital (n=26)	%	Recto (n=7)	%	Transverso (n=59)	%	Sigmoideo (n=58)	%
Ninguno (n=30)	14	53,8	3	42,9	16	27,1	12	20,7
Neoplasia (n=6)	1	3,8	0	-	6	10,2	5	8,6
Embarazo (n=1)	1	3,8	0	-	1	1,7	1	1,7
Puerperio (n=2)	1	3,8	0	-	2	3,4	2	3,4
Infecciones del SNC o vecindad (n=18)	3	11,5	1	14,3	11	18,6	16	27,6
LES (n=1)	0	-	0	-	1	1,7	1	1,7
SAF (n=6)	1	3,8	0	-	4	6,8	4	6,9
Postquirúrgico (n=5)	0	-	0	-	3	5,1	3	5,2
ACHO (n=23)	5	19,2	2	28,6	20	33,9	19	32,8
TCE (n=5)	2	7,7	1	14,3	1	1,7	0	-
Trombofilia (n=18)	1	3,8	1	14,3	11	18,6	10	17,2

Tabla 19 *Relación entre seno afectado y los factores de riesgo encontrados en nuestra muestra. El número de senos venosos afectados suman más de 90 debido a que en los pacientes puede haber más de un seno afecto. SNC: Sistema nervioso central; LES: Lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolipídico; ACHO: Anticonceptivos orales; TCE: traumatismo craneoencefálico*

	Cavernoso (n=8)	%	Vena cerebral magna (n=5)	%	Vena yugular interna (n=24)	%
Ninguno (n=30)	5	62,5	2	40	4	16,7
Neoplasia (n=6)	0	-	0	-	2	8,3
Embarazo (n=1)	0	-	0	-	0	-
Puerperio (n=2)	0	-	0	-	1	4,2
Infecciones del SNC o vecindad (n= 18)	2	25	2	40	7	29,2
LES (n=1)	0	-	0	-	0	-
SAF (n=6)	0	-	1	20	1	4,2
Postquirúrgico (n=5)	0	-	0	-	1	4,2
ACHO (n=23)	0	-	1	-	9	37,5
TCE (n=5)	0	-	1	20	1	4,2
Trombofilia (n=18)	1	12,5	0	-	5	20,8

Tabla 19 (continuación) *Relación entre seno afectado y los factores de riesgo encontrados en nuestra muestra. El número de senos venosos afectados suman más de 90 debido a que en los pacientes puede haber más de un seno afecto. SNC: Sistema nervioso central; LES: Lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolipídico; ACHO: Anti-conceptivos orales; TCE: traumatismo craneoencefálico*

Lo más frecuente fue no encontrar ningún factor de riesgo. Esto se observó más en el seno sagital (53,8%), seguido de los cavernosos (62,5%). De entre los que sí presentaron algún factor de riesgo, los senos más afectados fueron el sigmoideo y la vena yugular interna, sobre todo entre los que tomaron ACHO o tuvieron una infección del SNC.

Comorbilidades

Se recogieron las comorbilidades recogidas en la Tabla 20:

	Total (N=90)	%	Varón (n=33)	%	Mujer (n=57)	%	p
Ninguno	42	46,7	16	48,5	26	45,6	0,792
Hipertensión arterial	5	5,6	2	6,1	3	5,3	0,874
Diabetes mellitus	7	7,8	3	9,1	4	7	0,723
Hiperlipemia	7	7,8	5	15,2	2	3,5	0,047
Tabaquismo	21	23,3	5	15,2	16	28,1	0,163
Cardiopatía isquémica	2	2,2	1	3	1	1,8	0,692
Fallo renal	1	1,1	1	3	0	-	0,186
Accidente cerebrovascular agudo	13	14,4	3	9,1	10	25	0,272
Demencia	0	-	-	-	-	-	-
Enfermedad de Parkinson	6	6,7	1	3	5	8,8	0,293
Enfermedad tiroidea	1	1,1	0	-	1	1,8	0,444

Tabla 20 *Comorbilidades observadas en este estudio. p: diferencia entre varón y mujer.*

Así, se obtuvo que, de 90 pacientes, 42 (46,7%) no tenía ninguna enfermedad de base, mientras que los 48 restantes (53,3%) presentaba al menos una comorbilidad asociada.

Hubo 21 pacientes (23,3%) con tabaquismo activo, 13 pacientes (14,4%) con un accidente cerebrovascular previo, 7 pacientes (7,8%) con diabetes mellitus, 7 pacientes (7,8%) con hiperlipemia en tratamiento con estatinas, 6 pacientes (6,7%) con enfermedad de Parkinson, 5 pacientes (5,6%) con HTA, 2 pacientes (2,2%) con cardiopatía isquémica, 1 paciente (1,1%) con fallo renal, 1 paciente (1,1%) con enfermedad tiroidea y ninguno con demencia [Figura 29].

Desglosando los datos por sexo, hubo 16 varones (48,5%) y 26 mujeres (45,6%) que no tenían comorbilidades. Se encontró a 11 varones (12,2%) y 18 mujeres (20%) que solo tenía una comorbilidad; por otra parte, hubo 6 varones (6,7%) y 13 mujeres (14,4%) con más de una enfermedad de base.

Al observar la Tabla 20, se puede ver cómo entre los varones destaca la hiperlipemia y en las mujeres en tabaquismo. De entre el resto de comorbilidades destaca el alto número de accidentes cerebrovasculares agudos ocurridos frente a otras enfermedades.

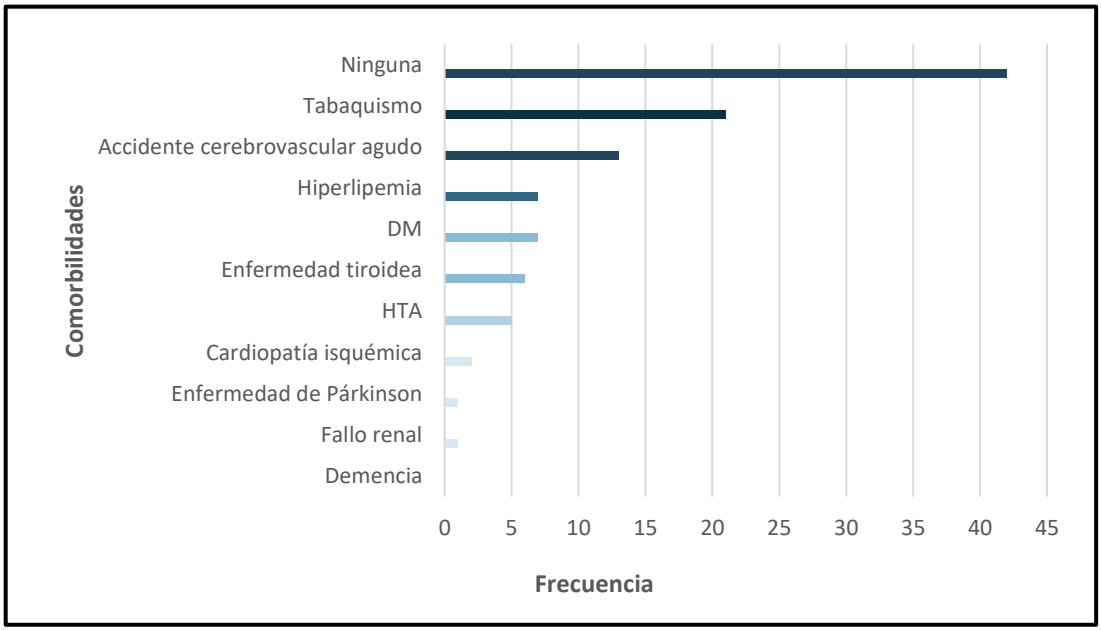

Figura 29 *Comorbilidades encontrados en el estudio. HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus*

En la Tabla 21 se observa en qué grupos de edades se encontraron las distintas comorbilidades, independientemente del sexo:

	Media ± DE	Mediana (rango intercuartílico)	Rango
Ninguno (n=42)	19,3±20,6	46,7	16
Hipertensión arterial (n=5)	61±12,9	5,6	2
Diabetes mellitus (n=7)	49,1±14,2	7,8	3
Hiperlipemia (n=7)	45,1±26	7,8	5
Tabaquismo (n=21)	34,7±9,3	23,3	5
Cardiopatía isquémica (n=2)	61,5±13,4	2,2	1
Fallo renal (n=1)	76	1,1	1
Accidente cerebrovascular agudo (n=13)	44,8±22,4	14,4	3
Demencia (n=0)	-	-	-
Enfermedad de Parkinson (n=6)	40,7±19,9	6,7	1
Enfermedad tiroidea (n=1)	57	1,1	0

Tabla 21 *Relación entre edad y comorbilidades encontrados en nuestra muestra.*

A diferencia de como ocurría en los factores de riesgo, las comorbilidades ofrecieron una mayor dispersión, teniendo también una mayor edad media (en torno los 50 años).

En la Tabla 22 se recoge la relación entre las distintas comorbilidades de los pacientes de la muestra y los senos venosos afectados:

	Sagital (n=26)	%	Recto (n=7)	%	Transverso (n=59)	%	Sigmoideo (n=58)	%
Ninguno (n=42)	13	50	4	57,1	27	45,8	32	55,2
Hipertensión arterial (n=5)	0	-	0	-	3	5	2	3,4
Diabetes mellitus (n=7)	2	7,7	0	-	3	5	2	3,4
Hiperlipemia (n=7)	2	7,7	0	-	3	5	4	6,9
Tabaquismo (n=21)	7	27	3	42,8	13	22	11	19
Cardiopatía isquémica (n=2)	2	7,7	0	-	2	3,4	1	1,7
Fallo renal (n=1)	0	-	0	-	1	1,7	1	1,7
Accidente cerebrovascular agudo (n=13)	1	3,8	0	-	11	18,7	7	12
Demencia (n=0)	0	-	0	-	0	-	0	-
Enfermedad de Parkinson (n=6)	1	3,8	0	-	0	-	0	-
Enfermedad tiroidea (n=1)	1	3,8	0	-	3	5	1	1,7

Tabla 22 *Relación entre seno afectado y las comorbilidades encontrados en nuestra muestra. El número de senos venosos afectados suman más de 90 debido a que en los pacientes puede haber más de un seno afecto.*

	Cavernoso (n=8)	%	Vena cerebral magna (n=5)	%	Vena yugular interna (n=24)	%
Ninguno (n=42)	4	50	3	60	14	58,3
Hipertensión arterial (n=5)	2	25	0	-	1	4,2
Diabetes mellitus (n=7)	0	-	0	-	0	-
Hiperlipemia (n=7)	1	12,5	0	-	2	8,3
Tabaquismo (n=21)	1	12,5	1	20	5	28,8
Cardiopatía isquémica (n=2)	0	-	0	-	1	4,2
Fallo renal (n=1)	0	-	0	-	0	-
Accidente cerebrovascular agudo (n=13)	1	12,5	1	20	1	4,2
Demencia (n=0)	0	-	0	-	0	-

Enfermedad de Parkinson (n=6)	0	-	0	-	0	-
Enfermedad tiroidea (n=1)	0	-	0	-	0	-

Tabla 22 (continuación) *Relación entre seno afectado y las comorbilidades encontrados en nuestra muestra. El número de senos venosos afectados suman más de 90 debido a que en los pacientes puede haber más de un seno afecto.*

Como ocurría con los factores de riesgo, en los pacientes con TSVC no fue más frecuente la presencia de comorbilidades. Entre los que sí tuvieron alguna comorbilidad, la afectación fue muy similar, salvo en el seno recto (que se ve más afectado entre los fumadores, 42,8%) y la vena cerebral magna (entre los que padecieron un accidente cerebrovascular agudo, 20%).

Método diagnóstico

La técnica más utilizada fue la TC. Este fue el método diagnóstico elegido en 42 casos (46,6%), seguida de la RMN con 29 (32,2%) y la venografía con 19 (21,1%) [Figura 30].

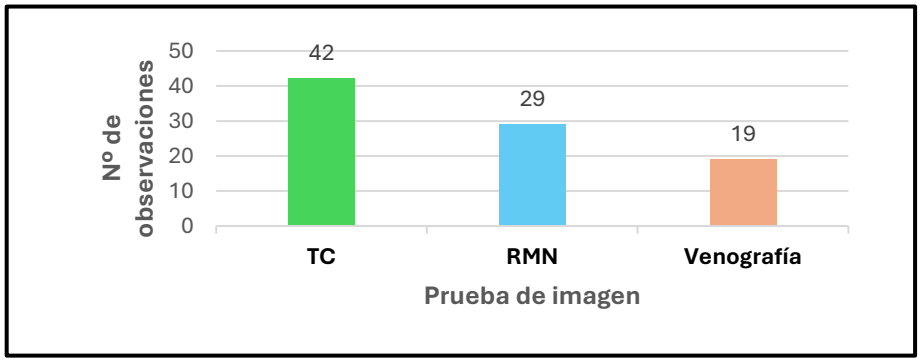

Figura 30 *Técnicas diagnósticas utilizadas como primera opción ante la sospecha de una TSVC. TC: tomografía computarizada; RMN: resonancia magnética*

En la Tabla 23 se recoge los datos encontrados en nuestro estudio acerca de los métodos diagnósticos por imagen utilizados:

	Total (N=90)	**%**	**Varón (n=33)**	**%**	**Mujer (n=57)**	**%**
TC	42	46,6	10	30,3	32	56,1
RMN	29	32,2	14	42,4	15	26,3
Venografía	19	21,1	9	27,3	10	17,5

Tabla 23 *Pruebas diagnósticas realizadas en este estudio. TC: tomografía computarizada; RMN: resonancia magnética*

En la Tabla 24 se recoge la relación entre las técnicas utilizadas y la afectación de senos venosos:

	TC (n=42)	%	RMN (n=29)	%	Flebo/Arteriografía (n=19)	%
Sagital (n=26)	13	31	8	27,6	5	26,3
Recto (n=7)	5	12	2	6,7	0	-
Transverso (n=59)	29	69	21	72,4	9	47,3
Sigmoideo (n=58)	27	64,2	19	35,5	12	63,1
Cavernoso (n=8)	2	4,8	4	13,8	2	10,5
Vena cerebral magna (n=5)	2	4,8	2	46,7	1	5,3
Vena yugular interna (n=24)	12	2/,5	7	24,1	5	26,3

Tabla 24 *Relación entre el seno afectado y el método diagnóstico. El % hace referencia al porcentaje de diagnóstico de trombosis del seno en cuestión con la prueba determinada. El número de senos venosos afectados suman más de 90 debido a que en los pacientes puede haber más de un seno afecto. TC: tomografía computarizada; RMN: resonancia magnética.*

Siendo la TC la primera técnica diagnóstica realizada en todos los casos, la afectación del seno recto fue la más fácilmente identificada, solo precisando un paciente la realización de una RMN para la confirmación de TSVC. En el resto de pacientes la TC fue insuficiente, debiéndose realizar otras técnicas para el diagnóstico final, sobre todo en los afectados por trombosis de seno sigmoideo, donde 10 pacientes (25%) fueron sometidos a flebografía.

Manifestaciones clínicas

En las historias clínicas se recogieron los siguientes síntomas y signos [Tabla 25]:

	Total (N=90)	%	Varón (n=33)	%	Mujer (n=57)	%
Cefalea	41	45,6	7	21,2	35	61,4
Náuseas/vómitos	23	25,6	6	18,2	17	29,8
Convulsiones	14	15,6	6	18,2	9	15,8
Alteraciones visuales	18	20	4	12,2	14	24,6
Síncope	4	4,4	1	3	3	5,2
Fiebre	17	18,9	11	33,3	6	10,2
Déficit neurológico	22	24,4	6	18,2	16	28
Alteración del estado mental	26	28,9	5	15,5	21	36,8

Tabla 25 *Clínica encontrada en los pacientes incluidos en este estudio.*

De esta forma se encontró que los 90 pacientes incluidos en el estudio tuvieron al menos una manifestación de la TSVC en forma de signo o síntoma, no habiendo ninguno asintomático.

Las manifestaciones clínicas de los 90 pacientes con TSVC del HCUVA fueron las siguientes: 41 pacientes tuvieron cefalea (45,6%), náuseas/vómitos 23 pacientes (25,6%), convulsión 14 pacientes (15,6%), alteración visual 18 pacientes (20%), síncope 4 pacientes (4,4%), 17 pacientes tuvieron fiebre (18,9%), déficit neurológico focal 22 pacientes (24,4%) y 26 pacientes alteración del estado mental (28,9%) [Figura 31].

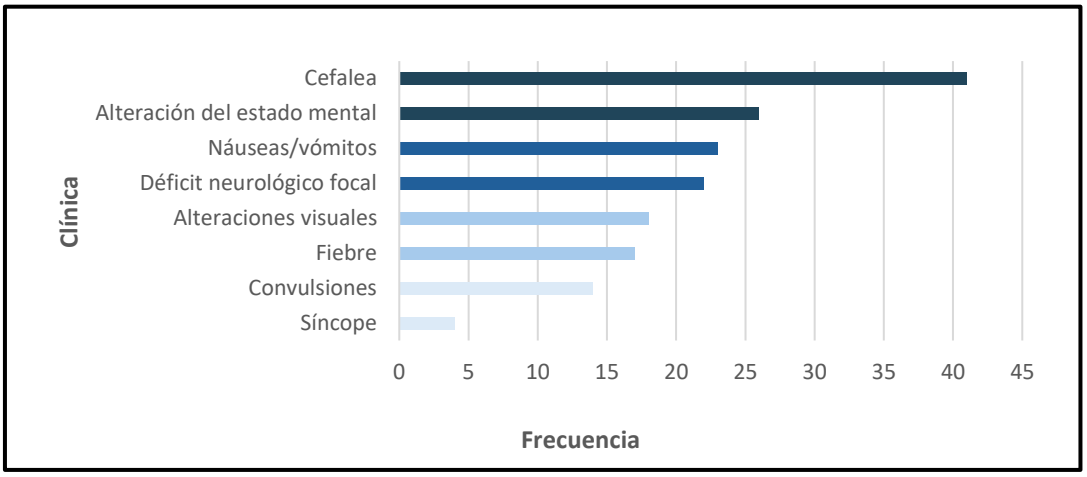

Figura 31 *Signos y síntomas de los pacientes con TSVC.*

En la Tabla 26 se relaciona el seno venoso afectado con la clínica encontrada:

	Sagital (n=26)	%	Recto (n=7)	%	Transverso (n=59)	%	Sigmoideo (n=58)	%
Cefalea (n=41)	12	46,2	1	14,3	29	49,2	30	51,7
Náuseas/vómitos (n=23)	4	15,4	2	28,6	16	27,1	19	32,8
Convulsiones (n=14)	6	23,1	1	14,3	9	15,3	9	15,5
Alteraciones visuales (n=18)	6	23,1	0	-	12	20,3	7	12,1
Síncope (n=4)	0	-	0	-	3	5,1	3	5,2
Fiebre (n=17)	2	7,7	1	14,3	10	16,9	16	27,6
Déficit neurológico focal (n=22)	10	38,5	4	57,1	13	22	12	20,7
Alteración del estado mental (n=26)	6	23,1	4	57,1	19	32,2	13	22,4

Tabla 26 *Relación entre el seno afectado y la clínica. El número de senos venosos afectados suman más de 90 debido a que en los pacientes puede haber más de un seno afecto.*

	Cavernoso (n=5)	%	Vena cerebral magna (n=3)	%	Vena yugular interna (n=11)	%
Cefalea (n=41)	2	25	1	20	14	58,3
Náuseas/vómitos (n=23)	1	12,5	0	0	10	41,7
Convulsiones (n=14)	1	12,5	2	40	3	12,5
Alteraciones visuales (n=18)	4	50	0	-	4	16,7
Síncope (n=4)	0	-	0	-	0	-
Fiebre (n=17)	2	25	2	40	7	29,2
Déficit neurológico focal (n=22)	1	12,5	1	1	4	16,7
Alteración del estado mental (n=26)	1	12,5	1	1	9	37,5

Tabla 26 (continuación) *Relación entre el seno afectado y la clínica. El número de senos venosos afectados suman más de 90 debido a que en los pacientes puede haber más de un seno afecto.*

En ambas tablas se puede observar cómo hay sintomatología que ocurre de forma más frecuente con la afectación de un seno más que otro. Según estos datos, cuando se presenta cefalea es más probable tener una afectación de la vena yugular interna (58,3% de los casos) y de la vena cerebral magna cuando se evidencia fiebre (40%). También se puede ver que hay síntomas más inespecíficos, como el síncope, donde su porcentaje de afectación es muy pequeño. Igualmente, se debe afirmar que otros, como las náuseas/vómitos, son también inespecíficos y tienen una distribución mayor, aunque están ausentes en la trombosis de vena cerebral magna. En el mismo sentido, la fiebre también se manifiesta de manera global, aunque con mayor presencia en la trombosis de vena cerebral magna.

Tratamiento

El tratamiento anticoagulante se divide en fase aguda (en los primeros días tras el diagnóstico de la TSVC) y fase a largo plazo (a partir de los 10 días y tras el alta hospitalaria).

Tratamiento agudo

Se registraron tres opciones terapéuticas inmediatas tras el diagnóstico de TSVC: heparina no fraccionada, HBPM (concretamente, enoxaparina en todos los casos), y ausencia de tratamiento anticoagulante. En este último caso se desconoce cuál fue la causa que llevó a la no administración de tratamiento de una forma objetiva, aunque de las historias clínicas se puede intuir que fue una decisión tomada en base a la extensión (poca afectación) y la clínica (escasa y de carácter leve).

Teniendo en cuenta esto, se encontró que 19 pacientes (21,1%) no recibieron tratamiento alguno tras el diagnóstico, a 12 (13,3%) se les administró heparina sódica y que 59 (65,5%) fueron tratados con HBPM. No se registró ningún paciente con otro tratamiento agudo diferente a los anteriores (ninguno recibió trombólisis, fondaparinux o toma de ACOD) [Figura 32].

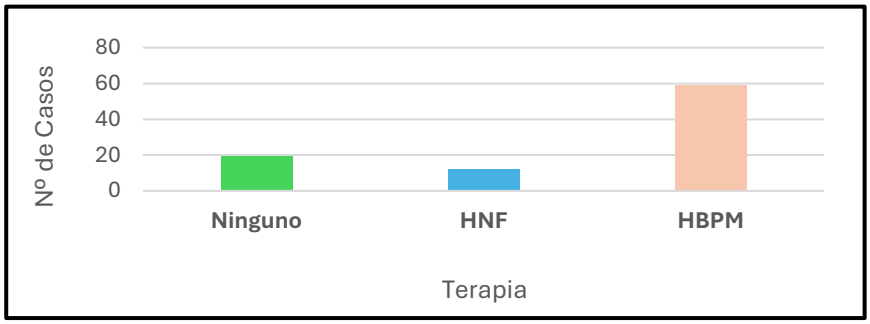

Figura 32 *Tratamiento agudo tras el diagnóstico de TSVC. HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular*

De entre los que no tuvieron tratamiento inicial, 8 casos (42,1%) fueron varones y 11 (57,9%) mujeres. De los que recibieron heparina no fraccionada, no hubo ningún varón, siendo el total (100%) mujeres. Por último, hubo 25 varones (42,4%) y 34 mujeres (57,6%) que se trataron con HBPM. Nótese que la HBPM fue el fármaco más utilizado.

En la Tabla 27 se expone la relación entre el tratamiento agudo recibido y el seno venoso afectado:

	No tratamiento (n=19)	**%**	**HNF (n=12)**	**%**	**HBPM (n=59)**	**%**	**p**
Sagital (n=26)	3	15,8	4	33,3	19	32,2	0,365
Recto (n=7)	2	10,5	2	16,7	3	5,1	0,347
Transverso (n=59)	9	47,4	11	91,7	139	66,1	0,040
Sigmoideo (n=58)	10	52,6	9	75	39	66,1	0,404
Cavernoso (n=8)	5	26,3	0	0	3	5,1	0,009
Vena cerebral magna (n=5)	1	5,3	0	0	4	6,8	0,645
Vena yugular interna (n=24)	3	15,8	4	33,3	17	28,8	0,458

Tabla 27 *Relación entre el seno afectado y el tratamiento agudo usado. El número de senos venosos afectados suman más de 90 debido a que en los pacientes puede haber más de un seno afecto. HNF: heparina no fraccionada. HBPM: heparina de bajo peso molecular. p: diferencia entre tratamientos*

Como se puede observar, la HBPM es la terapia más usada independientemente del seno afectado, aunque cuando éste es el cavernoso, se prefiere no tratar en lugar que tratar. Llama la atención que la HNF se usa más cuando el seno afectado es el recto, aunque sigue siendo poco utilizada. Teniendo en cuenta esto, solo existe relación seno/tratamiento cuando se afectan los senos transverso y cavernoso, prefiriéndose no tratar en el caso de éste.

Otra relación que se obtuvo fue la existente entre los factores de riesgo y el tratamiento anticoagulante utilizado [Tabla 28]:

	No tratamiento (n=19)	%	HNF (n=12)	%	HBPM (n=59)	%	p
Ninguno (n=30)	8	42,1	3	25	19	32,2	0,587
Neoplasia (n=6)	1	5,3	1	8,3	4	6,8	0,944
Embarazo (n=1)	0	-	0	-	1	1,7	0,767
Puerperio (n=2)	0	-	0	-	2	3,4	0,584
Infecciones del SNC o vecindad (n= 18)	6	31,6	1	8,3	11	5,1	0,262
LES (n=1)	1	5,3	0	-	0	-	0,151
SAF (n=6)	1	5,3	1	8,3	4	6,8	0,944
Postquirúrgico (n=5)	3	15,8	0	-	2	3,4	0,081
ACHO (n=23)	0	-	7	58,3	16	27,1	0,001
TCE (n=5)	2	10,5	0	-	3	5,1	0,444
Trombofilia (n=18)	0	-	4	33,3	9	15,3	0,035

Tabla 28 *Relación entre tratamiento y los factores de riesgo encontrados en nuestra muestra. SNC: Sistema nervioso central; LES: Lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolipídico; ACHO: Anticonceptivos orales; TCE: traumatismo craneoencefálico*

Se puede observar que solo se encontró relación entre tratamiento y el haber tomado ACHO previamente o padecer una trombofilia, siendo la HBPM el fármaco más usado.

Tratamiento a largo plazo

Se registraron 4 opciones terapéuticas: ninguna, HBPM (enoxaparina), AVK y ACOD. No hubo un tratamiento más frecuente que otro, con similar número de uso: 24 (26,7%) casos no recibieron terapia alguna, 27 (30%) fueron tratados con HBPM, 38 (42,2%) con AVK y 1 con ACOD (1,1%) [Figura 33].

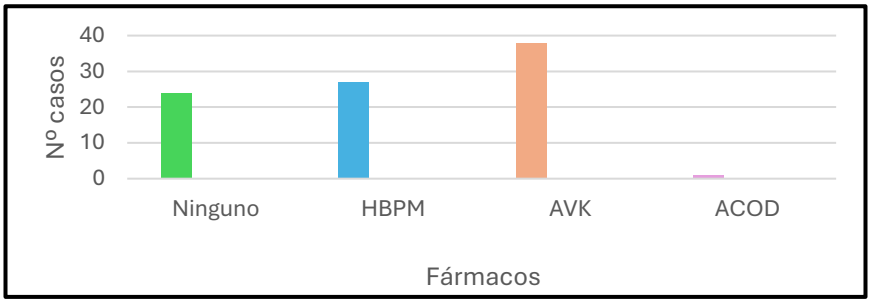

Figura 33 *Tratamiento crónico usado al alta hospitalaria. HBPM: heparina de bajo peso molecular; AVK: antivitamina K; ACOD: anticoagulante oral directo.*

Así, 9 varones (37,5%) frente a 15 mujeres (62,5%) no tuvo tratamiento posterior alguno, 12 hombres (44,4%) y 15 mujeres (55,5%) recibieron HBPM, 12 varones (31,2%) y 26 mujeres (68,4%) marcharon a domicilio con AVK, y 1 mujer fue tratada con ACOD.

Se puede observar cómo, aunque con cifras muy similares, los AVK son los fármacos más utilizados en la post-hospitalización. Aun así, llama la atención el grupo «No tratamiento», grupo de pacientes que destaca también en el tratamiento agudo. Se debe resaltar también el tímido uso de los ACOD, registrándose solo un caso (que fue apixabán).

En la Tabla 29 se expone la relación entre el tratamiento a largo plazo recibido y el seno venoso afectado:

	No tratamiento (n=24)	**%**	**HBPM (n=27)**	**%**	**AVK (n=38)**	**%**	**ACOD (n=1)**	**%**	**p**
Sagital (n=26)	7	29,2	10	37	9	23,7	0	-	0,365
Recto (n=7)	2	8,3	3	11,1	1	2,6	1	100	0,347
Transverso (n=59)	11	45,8	18	66,7	30	78,9	0	-	0,040
Sigmoideo (n=58)	11	45,8	20	74,1	27	71,1	0	-	0,404
Cavernoso (n=8)	5	20,8	1	3,7	2	5,3	0	-	0,009
Vena cerebral magna (n=5)	1	4,2	2	7,4	2	5,3	0	-	0,645
Vena yugular interna (n=24)	4	16,7	8	29,6	12	31,6	0	-	0,458

Tabla 29 *Relación entre el seno afectado y el tratamiento crónico usado. El número de senos venosos afectados suman más de 90 debido a que en los pacientes puede haber más de un seno afecto. HBPM: heparina de bajo peso molecular; AVK: antivitamina K; ACOD: anticoagulante oral directo.*

Según se puede observar en la Tabla 29, los AVK son el tratamiento más frecuentemente utilizado independientemente del seno trombosado. Como ocurría en el tratamiento agudo, únicamente se encuentra relación seno/tratamiento en la afectación de los senos transverso y cavernoso. Y de igual forma, también se prefiere no tratar cuando se afecta el seno cavernoso.

Al igual que en el apartado anterior, se relacionó el tratamiento a largo plazo con los factores de riesgo [Tabla 30]:

	No tratamiento (n=24)	%	HBPM (n=27)	%	AVK (n=38)	%	ACOD (n=1)	%	p
Ninguno (n=30)	11	45,8	8	29,6	10	26,3	1	100	0,587
Neoplasia (n=6)	1	4,2	2	7,4	3	7,9	0	-	0,944
Embarazo (n=1)	0	-	1	3,7	0	-	0	-	0,767
Puerperio (n=2)	0	-	0	-	2	5,3	0	-	0,584
Infecciones del SNC o vecindad (n= 18)	5	20,8	8	29,6	5	13,2	0	-	0,262
LES (n=1)	1	4,2	0	-	5	13,2	0	-	0,151
SAF (n=6)	1	4,2	0	-	5	13,2	0	-	0,944
Postquirúrgico (n=5)	4	16,7	0	-	1	2,6	0	-	0,081
ACHO (n=23)	1	4,2	9	33,3	13	34,2	0	-	0,001
TCE (n=5)	3	12,5	1	3,7	1	2,6	0	-	0,444
Trombofilia (n=18)	0	-	3	11,1	10	26,3	0	-	0,035

Tabla 30 *Relación entre tratamiento y los factores de riesgo encontrados en nuestra muestra. SNC: Sistema nervioso central; LES: Lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolipídico; ACHO: Anticonceptivos orales; TCE: traumatismo craneoencefálico*

Nuevamente solo se encontró relación entre tratamiento y factores de riesgo en aquellos que habían tomado ACHO o padecían una trombofilia. En este caso, los fármacos más usados fueron los AVK. Hay que destacar que el único paciente en el que se usó ACOD no tenía factor de riesgo.

Duración del tratamiento a largo plazo

Para la obtención de este parámetro se revisaron las historias clínicas de seguimiento en consultas externas (con una media de 3 meses para Hematología y la evaluación de trombofilia y 6 meses para las especialidades que realizaron el seguimiento), aceptándose una determinada fecha cuando se daba por finalizada la terapia y se suspendía el fármaco. La duración se midió en meses, mostrándose por sexo y según el tipo de tratamiento recibido.

De los 90 sujetos del estudio, en 33 casos (36,7%) no se pudo valorar la duración del tratamiento anticoagulante, bien por defunción (3 casos, 3,3%), bien por falta de información al respecto (30 casos, 33,3%). Así, la duración del tratamiento anticoagulante la hemos valorado en los 57 pacientes restantes (63,3%).

La duración mínima del tratamiento anticoagulante tras el alta (a largo plazo) fue de 15 días, mientras que la máxima fue de 24 meses.

De esta forma, se obtuvieron 2 pacientes con 15 días de tratamiento, 1 paciente con 1 mes, 1 paciente con 2 meses, 16 pacientes con 3 meses, 1 paciente con 4 meses, 10 pacientes con 6 meses, 2 pacientes con 9 meses, 1 paciente con 10 meses, 3 pacientes con 12 meses, 2 pacientes con 14 meses, 1 paciente con 24 meses. Se debe exponer que existe otra duración, nombrada como «indefinida», en donde se incluyó a aquellos pacientes a los que, por sus circunstancias, se les mantuvo la anticoagulación de forma crónica por más de dos años [Tabla 31].

	Total (N=40)
Media ± DE	5,8 ± 4,2
Mediana	3,5
Rango intercuartílico	1,5-14

Tabla 31 *Análisis de la dispersión de la duración del tratamiento. Se han excluido a los de tratamiento «indefinido» por no poderse calcular.*

En total, de los 57 casos que sí se conoce la duración de la terapia, 20 fueron varones (35,1%) y 37 mujeres (65%).

La HBPM fue el medicamento más usado en la cohorte de 3 meses, con un total de 15 casos frente a uno en el que se utilizó AVK.

Pasando a los 6 meses de terapia, la mayoría de los casos fueron tratados con AVK (5 pacientes), mientras que el resto lo fueron con HBPM (4 casos) y ACOD (1 caso).

Por último, los pacientes en los que se mantuvo el tratamiento de forma indefinida, dos fueron tratados con HBPM y 14 con AVK [Figura 34].

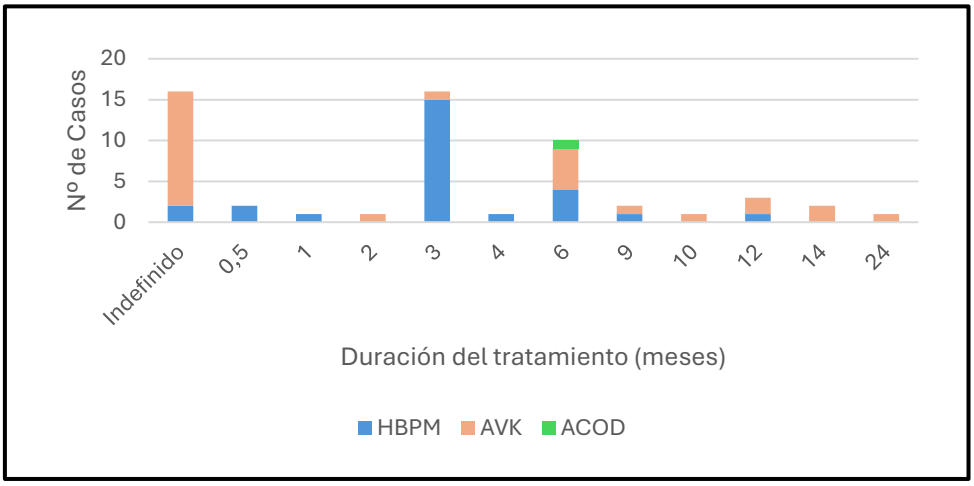

Figura 34 *Tratamiento anticoagulante recibido y tiempo durante el que se utilizó en el subgrupo que se conoce la duración del medicamento. HBPM: heparina de bajo eso molécula; AVK: antivitamina K; ACOD: anticoagulantes orales directos.*

En cuanto a la relación entre la duración de la terapia anticoagulante y el seno afectado, puede verse en las Tablas 32 y 33. Como se puede observar, no se encontraron diferencias resaltables.

	Sagital (n=26)	**Recto (n=7)**	**Transverso (n=59)**	**Sigmoideo (n=58)**	**Cavernoso (n=8)**	**Vena cerebral magna (n=5)**	**Vena yugular interna (n=24)**
Duración (media ± DE)	3,91 ± 4,3	6,2 ± 4,5	3,2 ± 4,3	6,3 ± 4,2	11 ± 3,6	5,3 ± 3,6	9,2 ± 4,6

Tabla 32 *Relación entre el seno afectado y la duración del tratamiento anticoagulante*

	Sagital (n=26)	**%**	**Recto (n=7)**	**%**	**Transverso (n=59)**	**%**	**Sigmoideo (n=58)**	**%**
Duración ≥3 meses (n=52)	14	53,8	7	71,4	36	62,1	39	67,2
Duración ≥6 meses (n=28)	5	19,2	2	28,6	19	32,2	20	34,5
Duración desconocida (n=16)	3	11,5	0	-	11	18,6	11	19

Tabla 33 *Relación entre el seno afectado y la duración del tratamiento anticoagulante por meses*

	Cavernoso (n=8)	**%**	**Vena cerebral magna (n=5)**	**%**	**Vena yugular interna (n=24)**	**%**
Duración ≥3 meses (n=52)	3	37,5	4	80	17	70,8

Duración ≥6 meses (n=28)	1	12,5	1	20	9	37,5
Duración desconocida (n=16)	1	12,5	1	20	5	20,8

Tabla 33 *(continuación) Relación entre el seno afectado y la duración del tratamiento anticoagulante por meses*

Estudio de trombofilia

Hubo 44 pacientes (48,9%) a los que no se les hizo estudio de trombofilia tras el diagnóstico de TVSC.

De entre los 46 pacientes a los que sí se les realizó el estudio de trombofilia hubo 16 (34,7%) que tuvieron un resultado positivo.

Los pacientes a los que sí se les realizó estudio de trombofilia pero dio resultado negativo fueron un total de 29 pacientes (63%).

Complicaciones

Tras el alta hospitalaria y la continuación del tratamiento a largo plazo (a priori), en el seguimiento se encontró que 72 casos (80%) no tuvieron ninguna complicación, 16 (17,8%) tuvieron una sola y 2 personas (2,2%) presentaron más de una [Figura 35].

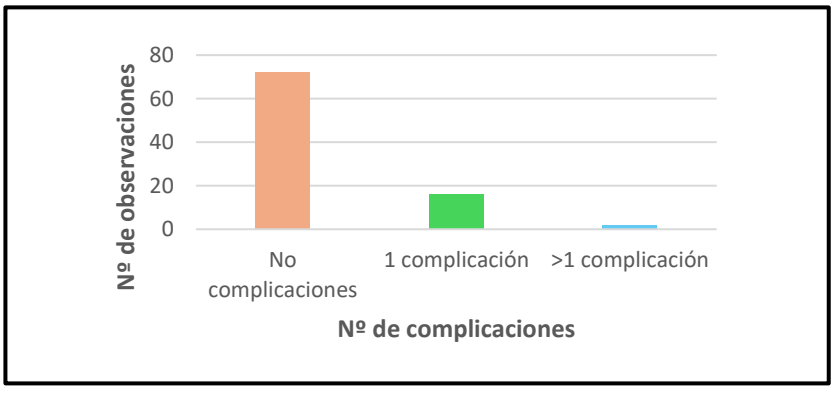

Figura 35 *Presencia de complicaciones tras el alta hospitalaria en la muestra escogida.*

Se encontraron las siguientes complicaciones entre los 18 casos que tuvieron al menos una complicación: hemorragia cerebral, retrombosis y exitus.

De entre las complicaciones recogidas 2 (11,1%) fueron en forma de recidiva trombótica, 15 (83,3%) en forma de sangrado. Desglosando el tipo de sangrado no hubo ninguno a nivel gastrointestinal, 12 (80%) fueron hemorragia intracraneal y 2 (13,3%) en forma de hematoma. [Figura 36].

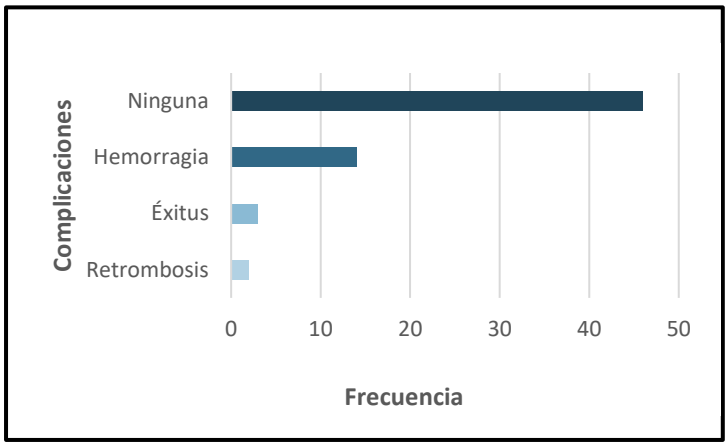

Figura 36 *Complicaciones encontrados en el estudio.*

En la Tabla 34 se puede observar la relación dada entre la complicación ocurrida y el tratamiento agudo elegido:

	Hemorragia mayor (n=15)	Días hasta hemorragia mayor	Recidiva trombótica (n=2)	Días hasta recidiva	Defunción (n=3)	Días hasta defunción
No tratamiento (n=19)	3 (20,0%)	0, 5 y 7	0	-	2 (66,7%)	0 (n=2)
HNF (n=12)	4 (26,7%)	5, 16, 74 y 80	0	-	0	-
HBPM (n=59)	8 (53,3%)	2 (n=2), 7 (n=2), 18, 72, 85 y 165	2 (100%)	25 y 28	1 (33,3%)	5

Tabla 34 *Relación entre el tratamiento agudo y las complicaciones observadas en este estudio.*

La hemorragia mayor encontrada en todos los casos fue cerebral y siempre después de haber diagnosticado la TSVC, nunca en el mismo. Hubo 3 casos de hemorragia en pacientes no tratados, de los cuales 2 resultaron en defunción. Entre los tratados, una defunción relacionada con hemorragia ocurrió en un caso tratado con HBPM (a las 48 h del inicio de la terapia anticoagulante).

Por otra parte, las recidivas trombóticas ocurrieron solo entre aquellos que fueron tratados con HBPM, y todas se localizaron en el circuito venoso cerebral. Sin embargo, no deben ser tomadas como una deficiencia de la terapia debido a que ocurrieron mas allá de las 48 h.

En la Tabla 35 se encuentra la relación obtenida entre tratamiento a largo plazo y complicaciones:

	Hemorragia mayor (n=15)	Días hasta hemorragia mayor	Recidiva trombótica (n=2)	Días hasta recidiva	Defunción (n=3)	Días hasta defunción
No tratamiento (n=24)	5 (33,3%)	0, 5 (n=3) y 7	0	-	3 (100%)	0 (n=2) y 5
HBPM (n=27)	7 (46,7%)	16, 18, 72, 74, 80, 85, 165	0	-	0	-
AVK (n=38)	3 (20,0%)	5, 7 (n=2)	2 (100%)	25 y 28	0	-
ACOD (n=1)	0	-	0	-	0	-

Tabla 35 *Relación entre el tratamiento a largo plazo y las complicaciones observadas en este estudio.*

Como ocurría en el caso del tratamiento agudo, todas las hemorragias fueron cerebrales. Resaltar que la mayoría sucedieron en aquellos pacientes que fueron tratados con HBPM (7 pacientes). Dos de estos casos ocurrieron dentro del primer mes de tratamiento, mientras que el resto aconteció entre los 3 y 6 meses. Sin embargo, también hay que destacar que 5 pacientes tuvieron una hemorragia sin llegar a recibir tratamiento anticoagulante tras las 48 h del diagnóstico, lo que no deja de ser un número significativo de casos que, además, terminaron en exitus (siendo los mismos casos que en la Tabla 34).

En cuanto a las recidivas (también todas dentro del sistema venoso cerebral), los dos únicos casos ocurrieron dentro del primer mes en los pacientes tratados con AVK, siendo los mismos que se describían en la Tabla 34.

Aunque se han comentado anteriormente, se debe indicar que los 2 de los 3 casos de exitus acontecidos ocurrieron en pacientes que no recibieron tratamiento anticoagulante alguno.

En la Tabla 36 se puede ver la relación entre los senos venosos trombosados y las complicaciones ocurridas en el tiempo total recogido:

	Sagital (n=26)	%	Recto (n=7)	%	Transverso (n=59)	%	Sigmoideo (n=58)	%
No complicaciones (n=72)	17	65,4	5	71,4	48	81,3	50	86,2
Hemorragia mayor (n=15)	8	30,8	1	14,3	10	17	8	13,8
Retrombosis (n=2)	1	3,9	0	-	1	1,7	0	-

Exitus (n=3)	2	7,7	1	14,3	1	1,7	1	1,7

Tabla 36 *Relación entre el seno afectado y la complicación acontecida. El número de senos venosos afectados suman más de 90 debido a que en los pacientes puede haber más de un seno afecto.*

	Cavernoso (n=8)	**%**	**Vena cerebral magna (n=5)**	**%**	**Vena yugular interna (n=24)**	**%**
No complicaciones (n=72)	8	100	5	100	21	87,5
Hemorragia mayor (n=15)	0	-	0	-	3	11
Retrombosis (n=2)	0	-	0	-	0	-
Exitus (n=3)	0	-	0	-	0	-

Tabla 36 (continuación) *Relación entre el seno afectado y la complicación acontecida. El número de senos venosos afectados suman más de 90 debido a que en los pacientes puede haber más de un seno afecto.*

Ninguno de los afectos de TVSC de los senos cavernosos o la vena cerebral magna tuvo complicaciones asociadas. Por otra parte, destaca la afectación del seno sagital con un gran porcentaje de casos con complicaciones, siendo también el que presenta mayor número de hemorragia.

Si, por el contrario, se toman los datos hasta 3 meses desde el diagnóstico, los resultados obtenidos son los mostrados en la Tabla 37.

	Sagital (n=26)	**%**	**Recto (n=7)**	**%**	**Transverso (n=59)**	**%**	**Sigmoideo (n=58)**	**%**
Hemorragia mayor (n=15)	7	26,9	1	14,3	10	17	8	13,8
Retrombosis (n=2)	1	3,9	0	-	1	1,7	0	-
Exitus (n=3)	2	7,7	1	14,3	1	1,7	1	1,7

Tabla 37 *Relación entre el seno afectado y la complicación acontecida en un tiempo de observación de 3 meses. El número de senos venosos afectados suman más de 90 debido a que en los pacientes puede haber más de un seno afecto.*

	Cavernoso (n=8)	**%**	**Vena cerebral magna (n=5)**	**%**	**Vena yugular interna (n=24)**	**%**
Hemorragia mayor (n=15)	0	-	0	-	3	11
Retrombosis (n=2)	0	-	0	-	0	-

Exitus (n=3)	0	-	0	-	0	-

Tabla 37 (continuación) *Relación entre el seno afectado y la complicación acontecida en un tiempo de observación de 3 meses. El número de senos venosos afectados suman más de 90 debido a que en los pacientes puede haber más de*

Como se puede ver, no existen grandes diferencias entre este tiempo de observación y el completo, habiendo tan solo un caso menos de hemorragia mayor. El evento hemorrágico que se añade en la Tabla 35 ocurrió a los 165 días desde el diagnóstico.

Aplicando esta misma relación con los factores de riesgo se obtiene la Tabla 38.

	Hemorragia mayor (n=15)	**%**	**Recidiva (n=2)**	**%**	**Exitus (n=3)**	**%**
Ninguno (n=30)	6	20	1	3,3	1	3,3
Neoplasia (n=6)	1	16,7	0	-	0	-
Embarazo (n=1)	0	-	0	-	0	-
Puerperio (n=2)	0	-	0	-	0	-
Infecciones del SNC o vecindad (n= 18)	1	5,6	0	-	0	-
LES (n=1)	0	-	0	-	0	-
SAF (n=6)	0	-	0	-	0	-
Postquirúrgico (n=5)	0	-	0	-	0	-
ACHO (n=23)	5	21,7	1	4,3	1	4,3
TCE (n=5)	2	40	0	-	1	20
Trombofilia (n=18)	2	11,1	0	-	0	-

Tabla 38 *Relación entre los factores de riesgo y las complicaciones acontecidas.*

Según los datos anteriores, los pacientes con TCE tuvieron mayor probabilidad de hemorragia que el resto con hasta un 40% de los casos, aunque también destacan aquellas mujeres que tomaron ACHO. Por otra parte, destaca el caso de la paciente que tomó ACHO y tuvo una recidiva de la trombosis a nivel cerebral, pues no se encontró trombofilia alguna y la única causa aparente de la TSVC fue la toma del fármaco.

También se obtiene lo propio aplicándolo a las comorbilidades [Tabla 39].

	Hemorragia mayor (n=15)	%	Recidiva (n=2)	%	Exitus (n=3)	%
Ninguno (n=42)	8	19	0	-	2	4,8
Hipertensión arterial (n=5)	1	20	0	-	0	-
Diabetes mellitus (n=7)	1	14,3	1	14,3	0	-
Hiperlipemia (n=7)	2	28,6	0	-	0	-
Tabaquismo (n=21)	2	9,5	1	4,8	1	4,8
Cardiopatía isquémica (n=2)	0	-	0	-	0	-
Fallo renal (n=1)	1	100	0	-	0	-
Accidente cerebrovascular agudo (n=13)	1	7,7	1	7,7	0	-
Demencia (n=0)	0	-	0	-	0	-
Enfermedad de Parkinson (n=6)	1	16,7	0	-	0	-
Enfermedad tiroidea (n=1)	1	100	0	-	0	-

Tabla 39 *Relación entre comorbilidades y complicaciones acontecidas.*

En esta tabla cruzada destaca la hiperlipemia como posible factor incremental en el número de hemorragia, aunque en conjunto no hubo mucha relación entre las comorbilidades y los eventos adversos acontecidos.

DISCUSIÓN

Variables demográficas

Los datos extraídos del análisis de la muestra (90 casos) revelaron preponderancia del sexo femenino sobre el masculino en cuanto a incidencia de la TSVC, con una proporción 2:1 (57 casos en mujeres y 33 en hombres). Esto se correlaciona con la bibliografía existente, en la cual, según la última actualización del ISCVT, existiría una proporción 3:1 con una mayoría femenina [59, 83].

En cuanto a la edad, los datos mostraron que la media se situaba en los 31,1 ± 22,4 años para un rango de 0-76 años. Ambas cifras concuerdan con lo publicado en la literatura, en donde la edad media se sitúa en los 39,1 años y los mayores de 65 años ocupan una proporción mínima en comparación con la juventud [59, 83, 88].

Así, se podría afirmar que la TSVC tiene preferencia por las mujeres y las edades jóvenes.

En relación con el tipo de seno venoso afectado, en la literatura no se encuentra al sexo como un elemento diferenciador de la afectación de uno u otro seno, aunque sí que se hacen múltiples referencias a los que afectan a las mujeres como grupo más numeroso en este contexto. Para Coutinho et al. [89], el seno venoso más afectado es el sagital (62-72%), seguido del transverso (40-45%). Nuestro estudio sí que diferenció entre sexos, encontrando desigualdad entre varones y mujeres. Esto podría explicarse debido a ciertos factores dependientes de sexo que se relacionan también con el tipo de seno afectado. Por otra parte, en nuestra muestra fueron los senos transverso y sigmoideo los más implicados en ambos sexos, existiendo diferencias con la bibliografía.

En nuestra serie, con un rango de edad entre 0 y 76 años, en todos los senos (a excepción de la vena cerebral magna) la mediana de afectación fue en torno a los 25 años. Sin embargo, no podemos comparar nuestros resultados con los de otros autores debido a la ausencia de estudios que involucren edad y tipo de seno venoso cerebral afectado.

Senos venosos afectados

El seno venoso cerebral más afectado en nuestra serie fue el seno transverso (65,5%), seguido del sigmoideo (64,4%). En la literatura, la preponderancia recae en el seno sagital [489-493], ocupando en nuestra muestra un tercer puesto con el 28,9% de los casos. Sin embargo, en la bibliografía existente solo se hace referencia a la trombosis de los senos venosos cerebrales como elementos únicos y separados del resto de la anatomía. La realidad nos dice que, con bastante frecuencia, en la TSVC se ven afectados distintos senos cerebrales

a la vez. Atendiendo a esta premisa, los casos recogidos siguen mostrando preferencia por la trombosis única del seno transverso, aunque en el quinto puesto ya se encuentra la primera combinación con la afectación del seno transverso y cavernoso.

Factores de riesgo

Según el ISCVT, se identificó al menos un factor de riesgo en el 85% de la población adulta general con TSVC, siendo los >65 años los que estaban más libres de presentar alguno (37%) frente al resto de adultos (10%) [58, 83, 88]. En el caso de los niños, tanto el IPSS como el *Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry* [124, 125] encontraron la presencia de al menos un factor de riesgo en el 91 y 98% de los casos, respectivamente. Nuestro estudio tuvo resultados similares a los de la literatura científica, con un 66,7% de casos globales con al menos un factor de riesgo y solamente un 33,3% sin factor de riesgo. La mediana de edad se situó en la treintena, al igual que señala la bibliografía.

La bibliografía señala al sexo como un elemento importante a la hora de visualizar la existencia o no de factores de riesgo, con dominancia en la mujer con un 65% de casos en mujeres adultas que tenían al menos un factor de riesgo según el estudio prospectivo realizado en 2019 por Idiculla et al. [83, 123]. El sexo se encuentra en nuestro estudio también como un factor diferenciador, con una clara predominancia del sexo femenino sobre el masculino en cuanto a la presencia de al menos un factor de riesgo (95% frente a 55%, respectivamente)

De los factores de riesgo identificados por el ISCVT [83], los más frecuentes independientemente de la edad fueron los estados protrombóticos, los ACHO, el embarazo y puerperio, las neoplasias y las alteraciones del SNC. En consonancia, nuestros resultados mostraron una mayor presencia de los ACHO como factor predisponente a la TSVC (25,6%), seguido de las infecciones del SNC (20%) y las trombofilias (20%). El embarazo quedó relegado a un 1,1%, mientras que el puerperio a un 2,2%.

El ASCVT cifra en 43,02% los casos de TSVC debida a sinusitis, convirtiendo a ésta como la infección más frecuentemente asociada a la trombosis venosa cerebral por delante de la meningitis (10,46%) [86, 127], tal y como señalan nuestros resultados.

Un 25,6% de las mujeres de nuestra muestra tomaron ACHO previa a la aparición de TSVC. Sin embargo, dichos resultados deben ser tomados con cautela, ya que no en todas las ocasiones los fármacos fueron la única causa. Dos casos tenían, además, SAF (uno de los factores de riesgo reconocidos en la literatura, sobre todo en su asociación con la toma de ACHO [202-205]), otra era puérpera, otras dos restantes presentaban hiperhomocisteinemia, y dos más una mutación del factor V Leiden. En una revisión sistemática publicada en 2015 por Amoozegar et al. [159], la mayor realizada hasta hoy sobre TSVC y la toma de ACHO, afirma que la toma de estos fármacos aumenta hasta 22 veces la probabilidad de TSVC,

mucho más que de cualquier otra trombosis venosa, lo cual podemos evidenciar también en este estudio. Sin embargo, también señalan que no pueden diferenciar los casos de un solo factor (únicamente toma de ACHO) de los multifactoriales, ya que los informes clínicos en los que se basa este metaanálisis no lo especifican.

Las neoplasias tienen un papel demostrado en la ETEV, incluyendo la TSVC. Ejemplo de ello son los tumores del SNC. La probabilidad de tener una TSVC en el primer año es hasta del 20% (sobre todo los meningiomas parasagitales, gliomas y glioblastomas) [222-226]. Las neoplasias hematológicas (especialmente la leucemia) también presentan una alta incidencia de TSVC, siendo el sistema venoso cerebral el primer implicado en este tipo de pacientes. Así lo constata un metaanálisis publicado en 2006 [369] que revisó 17 estudios prospectivos sobre pacientes con LLA, observando incluso cómo el evento trombótico aumentaba en la fase de inducción de quimioterapia y con dosis bajas del fármaco. Sobre el resto de neoplasias apenas hay literatura que la asocie con la TSVC [227, 360-364]. En relación con la edad, la TSVC en neoplasias es menos frecuente en niños que en adultos según varias revisiones publicadas en distintas partes del mundo (Estados Unidos, Turquía y Reino Unido) [351-353]. Nuestra muestra no es ajena a la bibliografía existente. Obtenemos una frecuencia similar a los datos publicados en la literatura, con un 6,7% de los afectados (7,6-8,1% según algunas series [74, 83]. No obstante, ninguno fue del SNC, encontrando, además, una similitud entre los casos de neoplasias sólidas y hematológicas (tres resultaron cáncer de mama y otros tres LLA).

Las trombofilias el tercer factor de riesgo más frecuente con un 20%, por detrás del tratamiento contraceptivo y las infecciones del SNC. En cambio, para la literatura, los estados protrombóticos son la primera causa de TSVC en el mundo [83], donde la mutación del factor V de Leiden es la más frecuentemente encontrada. Así lo afirman sendos metaanálisis, de 2011 y 2013 respectivamente [233, 234], aunque una revisión bibliográfica publicada por Crous-Bou et al. en 2016 [235] habla de «diferencias étnicas claras», aseverando que esta mutación es mucho más frecuente en las etnias caucásicas que en las negroides, sugiriendo además que podría haber un «sesgo etnocentrista». Fuere como fuere, en este estudio todas las trombofilias testadas se encontraron con una proporción similar en nuestros pacientes (8,3%). Y como se vio anteriormente, en la mayoría de los casos no fueron etiología única, estando presente junto a otros factores (sobre todo en mujeres, en donde puede explicarse por la toma de ACHO). En la población de nuestro estudio todos los pacientes fueron caucásicos. Cuestiones raciales aparte, lo que sí que llama realmente la atención es que la totalidad de los pacientes que tenían o se diagnosticaron a posteriori de una mutación procoagulante fueron adultos. Se desconoce por qué no hay niños en el grupo de estos hallazgos, cuando la literatura señala hasta un 60% de afectados [674-676].

Un estudio de casos y controles multicéntrico en embarazadas y puérperas publicado en 2019 [138] dio como resultado que este grupo de población tenía un riesgo 3,5 veces mayor de padecer una TSVC que

las mujeres no embarazadas de edad similar, sobre todo en el postparto. El ISCVT opina de forma parecida, así como las series de casos publicadas por Cantu-Brito y Skidmore et al. [83, 139, 140] y la revisión bibliográfica presentada por Majersik et al. en 2017 [141] donde el autor encontró que la TSVC en embarazadas/puérperas representaba hasta el 43% de todos los ACV. En nuestra serie solo un 1,1% ocurrió en gestantes y un 2,2% en puérperas; además, una de ellas tomó ACHO, siendo esta circunstancia la única equivalente con la literatura publicada. No es posible averiguar la razón exacta de esta circunstancia, cuando el resto de factores de riesgo estudiados concuerdan en mayor o menor medida con la bibliografía; quizá porque series de otros estudios tengan factores de riesgo distintos que haga que las embarazadas y puérperas sean más frecuentemente afectadas con la TVSC.

Más frecuentes que las secundarias al proceso de gestación fueron las relacionadas con factores mecánicos, en este caso las TSVC posterior a una cirugía y a un TCE (5,6% ambos). Al examinar más detalladamente nuestros resultados, llama la atención que hay cinco casos relacionados con cirugías de diversa índole en nuestra población (y no únicamente del SNC). No deja de ser llamativo el hecho de que, si atendemos a los datos del ISCVT (2,7%) [83], la cirugía ocupa un papel menor dentro de los factores de riesgo que deberían asociarse a la TSVC, ofreciendo nuestros hallazgos una proporción mayor a la referida en la literatura. Este dato nos motiva a evaluar en futuros estudios acerca de la causa de esta mayor casuística y sus probables mejoras. Pero llama aun más la atención que quizás Dickersin [154] tuviera razón al exponer que «el 89% de los estudios con resultados negativos y el 91,7% de los […] resultados sin interés no fueron enviados a publicación», siendo una cuestión también ratificada por Miyahira y Joober en sendas publicaciones [154, 155] donde afirman que los metaanálisis y grandes estudios deben estar sometidos bajo lupa por la razón anterior. Todo ello unido a que la cirugía es una especialidad que tiende a expresar sus logros y no tanto sus fallos, existe la posibilidad de que la cirugía de cualquier parte de la economía corporal pueda tener una relación con la TSVC. En la misma tesitura encontramos al TCE que, aun raro como causa de TSVC, se asume que es una «asociación clásicamente infravalorada» como señalan Grageon et al. en su serie de casos de 2013 [154]. Aquí nos encontramos con cuatro casos, todos ellos ocurridos dentro de la primera semana y sin necesidad de cirugía. Pero vuelve a estar sobre la mesa la cuestión del infradiagnóstico, más si se tiene en cuenta el metaanálisis publicado en 2020 en World Neurosurgery [157], que terminó por evidenciar con la revisión de 13 artículos que el TCE se relacionaba directamente con la TSVC (sobre todo si había fracturas del macizo craneal concomitantes y una edad elevada). Desconocemos el tipo exacto de TCE, pues no era un dato relevante en el momento de la recolección de datos.

Dejamos en último lugar las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias, pues apenas tuvieron relevancia en nuestro estudio a pesar de lo que se puede encontrar en la literatura. Según ésta, se ha descrito en numerosas ocasiones que la TSVC es la primera manifestación del LES (sobre todo en niños) [200, 201, 335-335] y que su asociación con el SAF posiblemente sea más frecuente de lo que se ha estado publicando [204, 205]. Por otra parte, algunos autores como Vinokur [208] o Panicker [209], o estudios como el

VENOST de Turquía (2019) [341], hacen hincapié en la importancia de la TSVC en la enfermedad de Behçet, así como Taous et al [216]. lo hacen sobre la EII. Nada de esto es aplicable a nuestra muestra. Así, se encontraron un caso de LES (1,1%) y seis de SAF (6,7%), datos similares a los aportados en la bibliografía, en donde se manejan cifras en torno al 3% para ambas situaciones.

En cuanto a la correlación entre factores de riesgo y tipo de seno venoso afectado, no existe literatura que haga hincapié en esta circunstancia.

Comorbilidades

Nuestra muestra dio como resultado una mayoría de casos con la presencia de al menos una enfermedad de base (53,3%), en su mayoría mujeres (54,3%). Lo que más llamó la atención en estos resultados fue la edad en la que se encontraron las enfermedades, pues no hubo tantos ancianos como se esperaba (aunque la mediana es de 50 años) y sí niños (cuando éstos debían ser inexistentes). Como explicación está la posibilidad de un sesgo de verificación: en los niños la presencia de patologías de base es rara, por lo que la sola existencia de una enfermedad es recogida en la historia clínica; sin embargo, en los ancianos puede ser tanta la información que ésta se obvie o se pierda en ingresos sucesivos.

Se obtuvo que las comorbilidades concomitantes a la TSVC más frecuentes fueron el tabaquismo, la enfermedad cerebrovascular y la hiperlipemia. Si se dividen los resultados por «factores de riesgo cardiovascular» (lo cual tiene sentido en cuanto a que la TSVC no deja de ser una enfermedad que afecta a la circulación sanguínea) y «enfermedades generales», nos encontramos con lo siguiente: los factores de riesgo cardiovascular fueron localizados (en orden de mayor a menor frecuencia) como tabaquismo, hiperlipemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial; por otra parte, entre las enfermedades generales siguen siendo la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad de Parkinson las más frecuentes, mientras que la enfermedad tiroidea y el fallo renal las menos encontradas.

Como ocurría en el apartado anterior, no existen artículos que expongan la relación entre las comorbilidades como aspecto global y la afectación de un seno venoso cerebral concreto. Nuevamente no se pueden comparar los datos con la literatura.

Método diagnóstico

La literatura existente y nuestra muestra seleccionada coinciden en que la TC craneal es la prueba más utilizada. Si bien no hay datos del porcentaje de uso, ya que los artículos publicados se centran más en los hallazgos encontrados, podemos aportar el obtenido en nuestro estudio, que ronda el 50%.

La Sociedad Española de Neurorradiología estipula que, a pesar de que la RMN debería ser la técnica de primera elección, ésta no debe usarse si conlleva un retraso significativo para la terapia, el paciente no es colaborador o se encuentra inestable, y/o no existe un equipo mínimamente capacitado [589]. Sin embargo, esto queda en el plano teórico. En el ámbito hospitalario, la TC debe ser la primera prueba que realizar ante una sospecha de TSVC dada su amplia disponibilidad, debiendo quedar la RMN para los casos sospechosos en los que la TC es negativa o no se puede realizar. A pesar de todo ello, nuestros resultados no mostraron una gran diferencia de RMN (32,2%) con respecto a la TC (46,6%), un porcentaje muy superior al que se podría esperar.

En el 21,1% de los casos se llegó al diagnóstico de TSV mediante flebografía. La flebografía es un técnica que se usa de forma suplementaria a las dos anteriores en un segundo e incluso en un tercer tiempo si se precisara [612, 613]. Y todo ello a pesar de que, según el análisis económico de Hedderich et al. publicado en 2019 [630], la venografía por TC es la técnica más costo-efectiva, pero su disponibilidad limita su utilización.

Habiendo recabado la información necesaria, no existe en la literatura una preferencia por sexo en cuanto a la prueba a realizar. Sin embargo, en nuestra muestra sí que hay una diferencia llamativa entre hombres y mujeres. Centrándonos en los adultos, solo hubo dos varones a los que se les realizó una RMN mientras que la misma técnica se les hizo a nueve mujeres.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las publicaciones coinciden en que la clínica, el sexo y la edad están relacionados. La cefalea parece ser la manifestación más frecuente, especialmente en mujeres [89], seguido de las náuseas y los vómitos [429]. En nuestra población, las mujeres fueron las que tuvieron mayor presencia sintomatológica (81%), resaltándose la cefalea muy por encima de los varones (35 casos frente a 7). Respecto a la edad, la cefalea parece ser también preponderante en los <65 años, siendo en los mayores de dicha edad las alteraciones del estado mental [432]. En consonancia está nuestra muestra, que señala que la cefalea fue la manifestación clínica más frecuente, con un 45,6%. seguida de las alteraciones del estado mental y déficit neurológico, con un 28,9% y un 24,4% respectivamente, destacando la somnolencia como forma de presentación, lo que también está en conformidad a las publicaciones realizadas al respecto [454-456].

Llama la atención el asunto de las convulsiones, pues según la bibliografía es la única forma de presentación que se ha demostrado relacionada con la TSVC [430], mientras que en nuestra cohorte resultó en una menor proporción. También destacan las náuseas y vómitos, que se relegan a una proporción menor que en lo descrito en la literatura, ya que según la serie publicada en 2021 por Song et al. de 325 pacientes

[430], la incidencia de convulsiones fue del 42,5%, mientras que en la nuestra tan solo se observó en el 15,6% de los casos.

En los pacientes recogidos en este estudio se obtuvo la clínica encontrada según la afectación de cada seno venoso, evidenciándose que cierta sintomatología ocurre con mayor frecuencia en la afectación de unos senos determinados. De esta forma, la trombosis del seno sagital da como lugar mayoritariamente a cefalea (al igual que la del seno transverso, sigmoideo y vena yugular interna), la del seno recto a un déficit neurológico focal y alteración del estado mental, la del cavernoso a alteraciones visuales, y la de la vena cerebral magna a fiebre y convulsiones. La explicación de esto viene dada por su anatomía, y es que los senos sagital, lateral (trasverso y sigmoideo) y la vena yugular interna son los que más sangre recogen en el sistema venoso cerebral, por lo que su trombosis daría lugar a mecanismos que terminan provocando hipertensión intracraneal y, con ello, cefalea. Por otra parte, el seno recto es un seno profundo, afectando a estructuras más sensibles y complejas cuya afectación daría lugar a afectación de la consciencia y a déficit focales más precisos. Diversos autores han descrito hallazgos similares a esta muestra. El estudio prospectivo de 2012 de Timoteo et al. [440] señaló que la cefalea es lo más habitual a encontrar en los senos laterales, en consonancia con nuestros hallazgos. También van den Bergh en 2005 [458] señaló que, cuando el seno recto se trombosa, es muy frecuente que aparezcan alteraciones de las funciones cerebrales superiores, así como déficits focales de tipo sentido-motor.

Sin embargo, otras de nuestras observaciones son dispares con respecto a los hallazgos descritos en la literatura. Mientras que aquí se encuentra que la trombosis de seno sagital se manifiesta primordialmente como cefalea, autores como Mehvari [451], Daqqaq [491] o Goggin [492] señalan que la afectación de este seno da lugar a una sintomatología indistinguible a priori de un ictus isquémico, siendo la cefalea algo anecdótico [490].

Tratamiento

La terapia anticoagulante utilizada en la TSVC es la que conforma el núcleo de este trabajo. Desde un inicio se dividió en dos grupos: «agudo» o aquel usado en las primero días tras el diagnóstico, y «a largo plazo» o aquel dado en un tiempo posterior y tras la hospitalización.

No tratados

Tanto en el grupo de «tratamiento agudo» como de «tratamiento a largo plazo» apareció la variable «no tratamiento» (21,1% y 26,7%, respectivamente). La existencia de éste podría ser entendible en el grupo de terapia a largo plazo, pues si la TSVC tenía poca extensión o se trató de un hallazgo casual o con poca

significación clínica, ante la ausencia de una bibliografía que formule las directrices a seguir es lógico pensar que el/la médico encargada del paciente decidiera no continuar con la anticoagulación en estos supuestos. La TSVC no es introducida hasta 2021 en algunas guías importantes (como la de la ACCP) y, a pesar de ello, no da indicaciones sobre el manejo de esta trombosis [675]. Existen en la literatura otras referencias a la terapia anticoagulante en la TSVC, como el estudio retrospectivo de 2022 ACTION-CV [676], que comparó warfarina con diversos ACOD y no vio diferencias, o el metaanálisis de Nepal et al. del mismo año [677] que revisó 17 artículos e igualó en seguridad y eficacia a los dicumarínicos con los ACOD, pero ninguno contesta a la pregunta «¿tratar o no tratar?». Es por esta circunstancia que no se hace comprensible la existencia de pacientes no tratados, incluso aplicando la misma conjetura que con la terapia a largo plazo (poca extensión y clínica mínima o ausente), en el grupo de «tratamiento agudo». Ante cualquier trombosis venosa, incluso en situaciones excepcionales como un mayor riesgo de sangrado al introducir la terapia anticoagulante, debería de primar la opción de tratar. Esto lo evidencian varios artículos de revisión bibliográfica [88, 118, 633], los ensayos de Berlín y Holanda [634, 635] (que, aun con sus deficiencias metodológicas, fueron ratificados por un metaanálisis de 2001 publicado por Stam et al. [636]), e incluso la revisión Cochrane de 2011 publicada por Coutinho et al. [638], la cual criticó el anterior metaanálisis de 2001 y, aun así, siguió recomendando la anticoagulación frente a no anticoagular. Además, la última guía completa sobre TSVC publicada (2017), de la *European Stroke Organization* [639], recomienda explícitamente tratar, independientemente de la terapia utilizada e incluso habiendo sangrado. A favor de quien decidió no anticoagular a los afectados se puede alegar que la guía más robusta sobre terapia en TSVC no se publicó hasta 2017, por lo que a los pacientes previos a esta fecha se les podría haber aplicado protocolos en base a los conocimientos descritos. Sin embargo, como se puede comprobar, previamente existía una literatura (incluyendo dos revisiones Cochrane que abarcan todo el periodo temporal muestral) sobre la que apoyarse y que, a diferencia de lo que ocurría en el momento de post-hospitalización, sí intentaban responder a la pregunta «¿tratar o no tratar?». A pesar de ello, hay que tener en cuenta que la opción de «no tratar» pudo basarse también en la situación clínica concreta, como la presencia de una hemorragia intracraneal importante (contraindicación para anticoagular) o una deficiente situación clínica del paciente, y no solo en protocolos estandarizados.

Si atendemos al sexo, las mujeres (28,8%) recibieron más la opción «no tratamiento» que los hombres (18,8%), tanto en la fase aguda como en la post-hospitalización. Aunque éstas sean más que los varones, la proporción alcanza a más de la mitad, no pudiendo identificar la razón exacta que llevó a esta decisión.

Tratados

Los pacientes que sí recibieron tratamiento anticoagulante, como se explicó al inicio, se deben dividir en dos grupos, «agudos» y «a largo plazo».

+Tratamiento agudo

Dentro de los tratamientos agudos de nuestra muestra, los dos fármacos utilizados fueron la HNF y la HBPM, con una gran diferencia en cuanto a su frecuencia de uso. Y es que, globalmente, la HBPM se administró cuatro veces más que su homóloga no fraccionada. Ambas heparinas llevan varios años en el mercado con una amplia experiencia por parte de los/as profesionales, por lo que una posible reciente introducción del fármaco no cabe como hipótesis que explique esta diferencia. Sí podría serlo el manejo más sencillo de la HBPM, así como su fácil administración (no dependiente de la vía intravenosa ni de controles para medir niveles del fármaco) [640, 641]. Por otro lado, es conocido su elevado perfil de seguridad, avalado incluso en un metaanálisis de 2018 publicado por Al-Rawaji et al. [649] que incluyó cuatro ensayos clínicos aleatorizados y encontró menos mortalidad y discapacidad con la HBPM que con la HNF. Si hipotetizamos que esta diferencia podría deberse a los datos recogidos en la bibliografía existente en cuanto a recomendaciones de tratamiento, esta opción también podría ser válida. Es cierto que en el periodo de recogida de datos solo hay publicados ensayos clínicos que, si bien avalan a la HBPM como el fármaco de elección, tienen una calidad estadística más que dudosa [642-644]; no obstante, tanto la guía de TSVC de 2017 [639] como una revisión bibliográfica de 2020 (aunque en su título se autodenomine como «guía», no lo es) [645] siguen recomendando la HBPM frente a la HNF como tratamiento inicial en la TSVC. Entre sexos no hubo apenas diferencias con el tratamiento con HBPM (57,6% en mujeres y 42,4% en varones), sí existiendo disparidad en el brazo de HNF, siendo más frecuente en mujeres adultas que en varones (en cuyo caso su uso fue nulo), justificación que desconocemos. Con la edad tampoco hay contraste en cuanto al uso de HBPM y en lo que a proporciones se refiere. Aunque la literatura no haga distinción entre HNF y HBPM con relación a la edad [650-652], en nuestro caso no hubo ningún niño tratado con HNF, así como tampoco ningún anciano. La explicación quizás sea dada por el ajuste de dosis tan fino que precisa la HNF en niños frente al de la HBPM y el posible aumento de riesgo de hemorragia en los ancianos al tener la función renal más alterada que los adultos.

+Tratamiento a largo plazo

En este caso, a pesar de llevar en circulación desde principios del siglo XXI (en 2002 se aprobó dabigatrán) [715], solo se identificó un ACOD (apixabán) como terapia a largo plazo en muestra, siendo la HBPM y los AVK los fármacos más utilizados. Nosotros encontramos un uso del 30% de HBPM, del 42,2% de AVK

y del 1,1% de ACOD. Esto contradice lo que recomiendan las guías de práctica clínica, ya que se prefiere encarecidamente el uso de la vía oral frente a otras vías de administración, como la subcutánea [639]. Sin embargo se debe recordar que estos resultados hacen referencia al cómputo global ya que, si se desglosan por edad, los niños conforman la mitad de los casos en los que se utilizó HBPM. Hasta 2020, los ACOD no fueron aceptados como terapias seguras y efectivas en los niños [650, 691], y, hasta entonces, la HBPM (para recién nacidos) y los dicumarínicos (resto de niños) eran los fármacos recomendados [690]. Incluso prefiriéndose la vía oral y siendo segura, muchos pediatras prefieren la HBPM por no tener que seguir controles estrictos y presentar un mejor perfil de seguridad, encontrando en la muestra solo un caso de un niño al que se le pautó AVK. No obstante, en la mayoría de los pacientes adultos el fármaco más utilizado fue el acenocumarol.

Duración del tratamiento

El tiempo de mantenimiento de un fármaco viene dado por muchos factores, por lo que el/la profesional no tiene que aferrarse a un protocolo de forma estricta, debiendo individualizar la terapia seleccionada con cada paciente. En el caso de la trombosis venosa, el tratamiento es en muchas ocasiones finito, aunque con diferencias en cuanto a su conclusión.

En términos generales, la duración del tratamiento de cualquier trombosis venosa no debe superar los 12 meses, sobre todo por su baja recurrencia si el evento que la ocasionó no se repite una vez retirada la anticoagulación [84, 531-534, 637, 639, 675]. Pero siendo específicos, la literatura estratifica en grupos de riesgo los casos individuales de TSVC para recomendar una duración u otra del tratamiento anticoagulante en base a la causa que provocó dicha trombosis. Tres son los grupos resultantes: sin causa conocida, causa conocida pero transitoria, y causa conocida y permanente o recurrente. Así, la duración será al menos de 6 a 12 meses en el grupo 1, de 3 a 6 meses en el grupo 2 e indefinido en el grupo 3 [88, 637, 639, 675, 700-702].

Sin embargo, aunque la bibliografía dé en este caso unas pautas muy claras de lo que se debe hacer, no parecen aplicarse en nuestra muestra. Se debe aclarar que, además, en 33 casos no se pudo saber la duración del tratamiento, ya sea por defunción o por falta de información en las historias clínicas, quedándonos con 57 pacientes de 90 para analizar.

La media de duración de la terapia anticoagulante fue de 5,8 meses, lo que ya indica que el tratamiento posiblemente se usó por debajo del tiempo establecido. Con ello, aparentemente, no parecieron seguir las recomendaciones establecidas por las distintas guías y estudios. Una explicación posible para ello es que se siguieran la práctica clínica comentada anteriormente de individualizar cada caso y el carácter retrospectivo del estudio, que impide conocer los motivos que llevaron a una duración determinada del

tratamiento anticoagulante. Las principales variables que influyen en la decisión de continuar o frenar la anticoagulación son los factores de riesgo asociados (posibles causantes de la TSVC) y las complicaciones aparecidas al iniciar el tratamiento.

Salvando los que tomaron tratamiento durante 0,5 y 2 meses (en los que se desconoce el motivo del cese aunque se sabe que fue esa duración), en el caso de 4 meses hubo una crisis comicial y en el de 12 meses el trombo persistió a pesar de la terapia. Como se puede comprobar, excepto en los dos primeros, en el resto sí que se intentó seguir las recomendaciones de la literatura, aunque quizás el caso que se trató durante 12 meses debió pasarse del grupo 2 (el paciente tuvo una otitis) al grupo 3 al no resolver el trombo.

El grueso de los casos se puede dividir entre los que presentaban un factor de riesgo transitorio (grupos de tratamiento 1 y 2) y los que lo tenían permanente. Entre los transitorios se encontró la toma de ACHO, las infecciones del SNC y el TCE. La duración media de tratamiento en estos pacientes fue de 6 meses para los ACHO y 3 para el resto. Por otra parte, entre los permanentes hubo neoplasia, SAF y trombofilia. En ellos, como era de esperar (grupo de tratamiento 3), la terapia anticoagulante se mantuvo mayoritariamente de forma indefinida, aunque hubo algunos casos en los que se limitó a 3 meses por complicaciones asociadas.

Llama la atención que, de los pacientes tratados durante tres meses, solo uno recibió terapia oral (AVK), siendo tratados el resto con HBPM. No se encontró ninguna razón para ello. Es cierto que hay mayoría de infantes en esta cohorte, lo que no es una excusa, ya que como se sabe pueden ser tratados con AVK (incluso hoy día con ACOD) [650, 690-693], pero también es cierto que solo hubo un afectado de neoplasia (en donde se prefiere la terapia subcutánea a la oral [675, 692, 694]) y ninguna embarazada (donde los dicumarínicos y ACOD están prohibidos [696-699]), por lo que incluso a expensas del análisis anterior, no hay razón alguna que justificara la actuación seguida en este subgrupo de pacientes.

Complicaciones

En el ámbito clínico se han encontrado diversas complicaciones debidas a la TSVC y/o su tratamiento, aunque en las publicaciones solo se hace referencia a las más comunes: accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico), crisis convulsiva y estatus epiléptico, recidiva de la trombosis y edema cerebral e hipertensión intracraneal. También se podría considerar a la infección del SNC a posteriori del diagnóstico como consecuencia del proceso hospitalario (terapias endovasculares, colocación de sistemas para monitorizar la PIC…) [83, 86, 429, 430, 431, 500, 501, 516-519]. Nuestra muestra, dado el tema de este trabajo, recoge únicamente el accidente cerebrovascular hemorrágico, la recidiva y el exitus.

Aunque sea algo que se recoge en series de casos y no hay ningún estudio aleatorizado de calidad que se haga eco de ello, las complicaciones en la TSVC son frecuentes de encontrar. En la serie de 260

pacientes recogida por Affi et al. [501], aproximadamente un 70% de los casos tuvo alguna de las complicaciones antes señaladas. No parece que esto se refleje en nuestros resultados, en donde más de la mitad de los casos (80%) no tuvo ninguna complicación, encontrándose solo en el 20% restante. Teniendo en cuenta esto, hay que señalar que los datos referentes a las complicaciones (en su consideración global) encontradas en la literatura hacen referencia a las encontradas en el momento del diagnóstico, mientras que las nuestras son descritas una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, por lo que la comparación podría no ser del todo certera.

También las series de casos resaltan que la mayor proporción de complicaciones ocurrió en mujeres, con una porcentaje entre el 50-60% [501-510]. Igual en nuestra serie, donde las mujeres supusieron el 67% de los afectados por alguna complicación. Sin embargo, no se encuentran publicaciones que se centren en la diferencia entre sexos con relación a las complicaciones sucedidas.

Según algunas publicaciones de series, la hemorragia sería una complicación relativamente frecuente, encontrándose en torno al 30-40% de los casos con TSVC [83, 501, 507]. Esto es, claro, en el momento del diagnóstico.

Si se focaliza la atención en las hemorragias ocurridas tras el inicio del tratamiento anticoagulante, la situación cambia. Según registros de casos, como el VENOPORT [69] o metaanálisis como el de Al Rawahi et al. [649], la incidencia de hemorragia mayor al comenzar terapia anticoagulante con HNF o HBPM es muy baja (2 de 142 pacientes en el caso de VENOPORT, y en el metaanálisis no se reportó ningún caso de hemorragia debido a anticoagulación con HNF o HBPM). Esto es de esperar debido a que este tratamiento disminuiría la presión intracraneal al disolver el trombo (principal causa de hemorragia). En el caso de la anticoagulación tomada al largo plazo (pudiendo ser HBPM, un AVK o un ACOD), los ACOD parecen ser más seguros que los dicumarínicos en cuanto a ocurrencia de hemorragia mayor, aunque todavía no hay estudios de calidad que comparen ambos fármacos [677]. Tampoco existen artículos que busquen la relación entre la toma de HBPM o dicumarínicos y la aparición de hemorragia. La incidencia de hemorragias asociadas al uso de dicumarínicos en el ámbito de la TSVC no está claramente establecida en la literatura actual. Posiblemente, este déficit de publicaciones sea debida a la valoración de riesgo-beneficio en cuanto a que durante largo tiempo no ha habido más tratamiento que los dicumarínicos. Se espera que, en un futuro, se realicen estudios de calidad que comparen los dicumarínicos con los ACOD en este contexto para valorar el verdadero riesgo de hemorragia.

Nuestro estudio reportó 15 casos con hemorragia mayor, siendo la totalidad intracraneal. En la fase aguda se reportaron 4 casos entre los tratados con HNF y 8 entre los tratados con HBPM. Sin embargo, atendiendo a las definiciones dadas previamente, solo hubo una hemorragia intracraneal ocurrida dentro de las primeras 48 h (con HBPM), ocurriendo el resto más allá de este tiempo pero ya iniciado la terapia a largo plazo (incluyendo el periodo puente, que varía en cada paciente). Entre los que no recibieron

tratamiento agudo, no hubo ninguna hemorragia dentro de las primeras 48 h [Tabla 34]. Por otra parte, en los que tuvieron tratamiento a largo plazo, hubo siete casos entre los que continuaron con HBPM y tres con AVK; el único que fue tratado con un ACOD (apixabán) no tuvo hemorragia alguna [Tabla 35]. A estos hay que añadirles los casos ocurridos más allá de las 48 h y en menos de una semana, siendo de uno en cada tratamiento. Como se puede comprobar, los resultados obtenidos se ajustan a los publicados, con escasos eventos hemorrágicos entre lo que recibieron tratamiento inicial y los que recibieron un anticoagulante oral para la terapia a largo plazo. También, en acuerdo con la literatura, la hemorragia fue el evento adverso más frecuentemente encontrado.

Los senos venosos cerebrales más relacionados con la aparición de hemorragia en la TSVC es una cuestión que depende de las series, ya que no hay revisiones que describan esta circunstancia. En la serie de Affi et al. antes citada [501], la trombosis del seno sagital fue la que se asoció con mayor aparición de hemorragias. Así lo es también en la revisión bibliográfica realizada por Rebolledo-García et al. [507], donde añade al seno lateral (sigmoideo y transverso) también como implicado. Otros, como Peragallo et al. [158] señalan a los senos corticales y lateral como los más relacionados con la aparición de hemorragia en la TSVC. Por nuestra parte, como para Affi y Rebolledo-García, el seno sigmoideo es también el que aparentemente se asocia con mayor hemorragia, tanto en el tiempo total de recogida de datos como a los 3 meses. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en nuestro caso la hemorragia ocurre una vez iniciada la terapia anticoagulante.

Hubo dos pacientes (ambas mujeres) que presentaron una recidiva se su TSVC al mes del diagnóstico de la TSVC. Se han publicado numerosos estudios tanto prospectivos como retrospectivos (alguno basado en el ISCVT, como el de Miranda et al. de 2010 [532]) que sitúan la recurrencia de la TSVC con tratamiento anticoagulante entre el 1 y el 4%, límite en el que se encuentra nuestra tasa (2,2%), por lo que podemos afirmar que estamos dentro de la normalidad. En el momento de la retrombosis, ambas pacientes estaban en tratamiento con un AVK.

En la TSVC, la mortalidad ronda el 12% de todos los casos [520-524], mientras que en nuestra muestra se obtuvo una cifra baja: 3,3% (tres casos). Dos de estos pacientes tuvieron de forma concomitante hemorragia cerebral, por lo que se entiende la literatura cuando dice que hemorragia es predictor de mortalidad [83, 522, 525. Girot et al. publicaron en 2007 [529] un artículo que analizaba los resultados del ISCVT en busca de predictores de mortalidad, encontrando que la hemorragia era el más importante y relacionado, con hasta un 21% de morbimortalidad y exitus a los seis meses.

CONCLUSIONES

- Los pacientes con TSVC de la muestra seleccionada del HCUVA presentan unas características similares a otros registros internacionales.

- Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con TSVC son la cefalea, las alteraciones del estado mental y las náuseas/vómitos.

- La técnica diagnóstica utilizada de forma predominante para el diagnóstico de TSVC fue la tomografía computarizada cerebral.

- En este estudio, los senos venosos cerebrales más afectados fueron el transverso y el sagital.

- El tratamiento más utilizado en la fase aguda fue la HBPM, mientras que los AVK lo fueron a largo plazo.

- Durante el periodo de seguimiento de los pacientes de la muestra seleccionada hubo un número escaso de complicaciones, siendo la más frecuente la hemorragia (todas cerebrales).

- Las recidivas de trombosis (también todas cerebrales) ocurrieron en 1 de cada 9 casos, no asociándose a una terapéutica concreta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anning ST. The historical aspects of venous thrombosis. Med Hist. 1957;1(1):28–37.

2. Wood KE. A history of pulmonary embolism and deep venous thrombosis. Crit Care Clin. 2009;25(1):115–31, viii.

3. Shapiro SS. Treating thrombosis in the 21st century. N Engl J Med. 2003;349(18):1762–4

4. Laín Entralgo P. Historia de la medicina / P. Laín Entralgo. Alicante: Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes, 2014. [Internet]. [Último acceso el 4 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.cervantesvirtual.com/obra/historia-de-la-medicina/

5. Brenner B. Did Jesus Christ die of pulmonary embolism? J Thromb Haemost. 2005;3(9):2130–1.

6. Rehman H. Did Jesus Christ die of pulmonary embolism? A rebuttal. J Thromb Haemost. 2005;3(9):2131–3.

7. Rodríguez Lucas R, Bañón Matéu A. Úlcera venosa recurrente. Aplicación de terapia compresiva multicapa. Enferm Dermatol. 2009; 3(7):30–4.

8. Galanaud J-P, Laroche J-P, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. J Thromb Haemost. 2013;11(3):402–11.

9. Mahdizadeh S, Khaleghi Ghadiri M, Gorji A. Avicenna's Canon of Medicine: a review of analgesics and anti-inflammatory substances. Avicenna J Phytomed. 2015;5(3):182–202.

10. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. Pathophysiol Haemost Thromb. 2002;32(5–6):209–12.

11. Dexter L, Folch-Pi W. Venous thrombosis. An account of the first documented case. JAMA. 1974;228(2):195–6.

12. Louis A. Extraits de l'éloge de Jean-Louis Petit, lus dans la séance publique de l'Académie royale de chirurgie du 26 mai 19750 par A. Louis. Ann Chir. Junio de 2001; 126 (5): 475-81.

13. Owen CA Jr. Historical account of tests of hemostasis. Am J Clin Pathol. 1990;93(4 Suppl 1): S3-8.

14. Vázquez FJ. Reseña histórica de la enfermedad tromboembólica venosa. Org.ar [Internet]. [Último acceso el 25 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/11017_PAG%20103-104_HI%203-8%20resena%20historica.pdf

15. Flute PT. Coagulation and fibrinolysis after injury. J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol). 1970; 4:102–9.

16. Hunter J, Ottley D, Palmer JF, Bell T, Babington GG, Home E, et al. The works of John Hunter, F.r.s. with notes. Longman, Rees, Orme, Brown, Green, and Longman; 1837. [Internet]. [Último acceso el 25 de octubre de 2019]. Disponible en: https://books.google.es/books?id=LzBAAQAAMAAJ

17. Davis DD. An essay on the proximate cause of the disease called phlegmasia dolens. Med Chir Trans. 1823;12(Pt 2):419-572.7.

18. Mazumdar PM. Johannes Müller on the blood, the lymph, and the chyle. Isis. 1975;66(232):242–53.

19. Goldenfarb PB, Cathey MH, Zucker S, Wilber P, Corrigan JJ Jr. Changes in the hemostatic mechanism after myocardial infarction. Circulation. 1971;43(4):538–46.

20. Dunia CG. ¿Solo la tríada de Virchow? Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter. 2015;31(4):337–9.

21. Pacheco GO. Lecciones de anatomía patológica general para estudiantes de Medicina y Odontología. DM; 2005. [Internet]. [Último acceso el 27 de octubre de 2019]. Disponible en: https://books.google.es/books?id=W2f_GAAACAAJ

22. Carrier M, Soff G, Le Gal G. Treatment of venous thromboembolism in cancer. historical perspective and evolving role of the direct oral anticoagulants. Cancer Treat Res. 2019; 179:103–15.

23. Bouillaud S, Bouillaud J. De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. Arch Gen Med. 1823;1(2):188-204.

24. Buller HR, Van Doormaal FF, Van Sluis GL, Kamphuisen PW. Cancer and thrombosis: From molecular mechanisms to clinical presentations. J Thromb Haemost. 2007;5(SUPPL. 1):246–54.

25. Malone PC, Agutter PS. The aetiology of deep venous thrombosis. Qjm. 2006;99(9):581–93.

26. Malone PC, Agutter PS. The aetiology of deep venous thrombosis: A critical, historical and epistemological survey. Dordrecht, Países Bajos: Springer; 2010.

27. Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris / par A. Trousseau. Wellcome Collection. [Internet] [Último acceso el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://wellcomecollection.org/works/wzzcdh2f

28. Metharom P, Falasca M, Berndt MC. The history of armand trousseau and cancer-associated thrombosis. Cancers (Basel). 2019;11(2):2–5.

29. Nobel Prize in Physiology or Medicine 1943. Nobelprize.org. [Internet]. [Último acceso el 3 de diciembre de 2019]. Disponible en: https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1943/dam/lecture/

30. Parapia LA. History of bloodletting by phlebotomy. Br J Haematol. 2008;143(4):490–5.

31. Vera K. C, Blu F. A, Torres H. M. Sanguijuelas, parásitos presentes ayer y hoy. Rev Chil infectología. 2005;22(1):32–7.

32. Derganc, M.; Zdravic, F. (1961-01). «Venous congestion of flaps treated by application of leeches». Plastic and Reconstructive Surgery 27 (1): 83

33. Whitaker IS, Rao J, Izadi D, Butler PE. Historical article: Hirudo medicinalis: Ancient origins of, and trends in the use of medicinal leeches throughout history. Br J Oral Maxillofac Surg. 2004;42(2):133–7.

34. Vera K. C, Blu F. A, Torres H. M. Sanguijuelas, parásitos presentes ayer y hoy. Rev Chilena Infectol. 2005;22(1).

35. Hoffer A. The discovery of heparin. J Orthomol Med. 1993;8(3):133.

36. Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. Circulation. 1994;89(1):432–49.

37. Murray GDW, Best CH. The use of heparin in thrombosis. Ann Surg. 1938;108(2):163–77.

38. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. Lancet. 1960;1(7138):1309–12.

39. Allen EV, Barker NW, Waugh JM. A preparation from spoiled sweet clover: [3,3′ -Methylene-bis-(4-hydroxycoumarin)] which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood: A clinical study. J Am Med Assoc. 1942; 120(13):1009.

40. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. Circulation. 1959;19(1):97–107.

41. Wright IS, Prandoni A. The dicoumarin 3,3′ -methylene-bis-(4-hydroxycoumarin): Its pharmacologic and therapeutic action in man. J Am Med Assoc. 1942;120(13):1015.

42. Deykin D. Antithrombotic therapy in historical perspective. Am J Cardiol. 1990;65(6):2C-6C.

43. Grand B. Historia del descubrimiento de los agentes antitrombóticos clásicos: aspirina, heparina y anticoagulantes orales. Una serendipia con perseverancia. Hematología. 2018; Volumen 22(Enero-Abril 2018):95–102.

44. Sneader W. Blood and Biological Products. En: Drug Discovery. A history. Chichester, Inglaterra: John Wiley & Sons, Ltd; 2005. 269–86.

45. Baglin T, Keeling D. Management of Venous Thromboembolism. Postgraduate Haematology. Wiley; 2015. p. 830–7.

46. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl): e44S-e88S.

47. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol Supl. 2013; 13:33–41.

48. Berkovits A, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales: actualización. Rev Chil Cardiol. 2017;36(3):254–63.

49. He Q, Sze C-Y, Shum T-Y, Hao G, Wong N-YB, Sin T-H, et al. Comparing clinical outcomes of NOACs with warfarin on atrial fibrillation with Valvular heart diseases: a meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19(1):113.

50. Cuker A, Burnett A, Triller D, Crowther M, Ansell J, Van Cott EM, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. Am J Hematol. 2019;94(6):697–709.

51. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383(9921):955–62.

52. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. BMJ. 2017; j5058.

53. Elhadi AM, Kalb S, Perez-Orribo L, Little AS, Spetzler RF, Preul MC. The journey of discovering skull base anatomy in ancient Egypt and the special influence of Alexandria. Neurosurg Focus. 2012;33(2): E2.

54. Patchana T, Zampella B, Berry JA, Lawandy S, Sweiss RB. Superior sagittal sinus: A review of the history, surgical considerations, and pathology. Cureus. 2019;11(5): e4597.

55. Gowers WR. A manual of diseases of the nervous system. J Nerv Ment Dis. 1887;14(2):123–5.

56. Martin E. Concise Medical Dictionary. 9a ed. Martin E, editor. Londres, Inglaterra: Oxford University Press; 2015.

57. Alves B/. O/. DeCS – Descritores em Ciências da Saúde. Bvsalud.org. [Internet]. [Último acceso el 9 de diciembre de 2019]. Disponible en: https://decs.bvsalud.org/es/

58. Rosa Salazar V, Monreal Bosch M (dir). Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en lugares inusuales. Trabajo fin de máster. Murcia: Universidad Católica de Murcia, 2016.

59. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. Am J Prev Med. 2010;38(4 Suppl): S495-501.

60. Hufnagle JJ, Tadi P. Neuroanatomy, brain veins. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [Internet] [Último acceso el 14 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546605/

61. Uddin MA, Haq TU, Rafique MZ. Cerebral venous system anatomy. J Pak Med Assoc. 2006;56(11):516–9.

62. Okudera T, Huang YP, Fukusumi A, Nakamura Y, Hatazawa J, Uemura K. Micro-angiographical studies of the medullary venous system of the cerebral hemisphere. Neuropathology. 1999;19(1):93–111.

63. Egemen E, Solaroglu I. Anatomy of cerebral veins and Dural sinuses. En: Primer on Cerebrovascular Diseases. Elsevier; 2017. p. 32–6.

64. Pabst R, Putz RV, Sobotta J. Sobotta atlas de anatomia humana - Tomo 1. Editorial Medica Panamericana; 2006.

65. Rouvière H, Delmas A. Rouvière, H., Anatomía Humana Descriptiva, topográfica y funcional, 11ª ed. 2005. Últ. Reimpr. 2006. Masson; 2005. Vol. 1

66. Folgueira A, Acuña M. Senos venosos durales. Laboratorio de Neuroanatomía. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. [Internet]. [Último acceso el 16 de enero de 2020]. Disponible en: https://fmed.uba.ar/sites/default/files/2019-01/Senos%20venosos_0.pdf

67. Rouvière H, Delmas A. Rouvière, H., Anatomía Humana Descriptiva, topográfica y funcional, 11ª ed. 2005. Últ. Reimpr. 2006. Masson; 2005. Vol. 4

68. Netter FN. Sección 1. Cabeza y cuello. En: Netter FN, Atlas de anatomía humana. 7ª Ed. Barcelona: Masso; 2019

69. Ferro JM, Correia M, Pontes C, Baptista MV, Pita F. Cerebral vein and Dural sinus thrombosis in Portugal: 1980–1998. Cerebrovasc Dis. 2001;11(3):177–82.

70. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med. 2005;352(17):1791–8.

71. Janghorbani M, Zare M, Saadatnia M, Mousavi SA, Mojarrad M, Asgari E. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in adults in Isfahan, Iran: frequency and seasonal variation. Acta Neurol Scand. 2008;117(2):117–21.

72. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study: A cross-sectional study. Stroke. 2012;43(12):3375–7.

73. Bousser M-G, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. Lancet Neurol. 2007;6(2):162–70.

74. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis: An update. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019;19(10):74.

75. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Registro de Altas de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. Gob.es. [Internet] [Último acceso el 25 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm

76. Mak W, Mok KY, Tsoi TH, Cheung RT, Ho SL, Chang CM. Cerebral venous thrombosis in Hong Kong. Cerebrovasc Dis. 2001;11(3):282–3.

77. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral venous sinus thrombosis incidence is higher than previously thought: A retrospective population-based study: A retrospective population-based study. Stroke. 2016;47(9):2180–2.

78. Wasay M, Bakshi R, Bobustuc G, Kojan S, Sheikh Z, Dai A, et al. Cerebral venous thrombosis: analysis of a multicenter cohort from the United States. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2008;17(2):49–54.

79. Souirti Z, Messouak O, Belahsen F. Cerebral venous thrombosis: a Moroccan retrospective study of 30 cases. Pan Afr Med J. 2014; 17:281.

80. Fall AO, Proulle V, Sall A, Mbaye A, Ba PS, Diao M, et al. Risk factors for thrombosis in an african population. Clin Med Insights Blood Disord. 2014; 7:1–6.

81. Mogere E, Olunya DO. Multiple cerebral venous sinus thrombosis: Case report. Ann Afr Surg. 2009;2(1).

82. Onyambu, C. K., Muriithi, I. M., & Ngare, S. M. (2010). Cerebral venous sinus thrombosis: a report of two cases. East African Medical Journal, 87(5), 220–224.

83. Ferro, J. M., Canhão, P., Stam, J., Bousser, M.-G., Barinagarrementeria, F., & ISCVT Investigators. (2004). Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT): Results of the international study on cerebral vein and Dural sinus thrombosis (ISCVT). Stroke; a Journal of Cerebral Circulation, 35(3), 664–670.

84. Dentali F, Poli D, Scoditti U, Di Minno MND, De Stefano V, Siragusa S, et al. Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study: <I>Long term outcome of CVT patients</i>. J Thromb Haemost. 2012;10(7):1297–302.

85. Danwang C, Mazou TN, Tochie JN, Tankeu R, Bigna JJ. Global epidemiology and patterns of cerebral venous thrombosis: a systematic review and meta-analysis protocol. BMJ Open. 2018;8(4): e019939.

86. Wasay M, Kaul S, Menon B, Dai AI, Saadatnia M, Malik A, et al. Asian study of cerebral venous thrombosis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019;28(10):104247.

87. Ichord R. Cerebral Sinovenous Thrombosis. Front Pediatr. 2017 Jul 27; 5:163

88. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42(4):1158–92.

89. Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Cantú C, Bousser M-G, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. Stroke. 2009;40(7):2356–61.

90. Capecchi M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. J Thromb Haemost. 2018;16(10):1918–31.

91. Dlamini N, Billinghurst L, Kirkham FJ. Cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis in children. Neurosurg Clin N Am. 2010;21(3):511–27.

92. Holzhauer S, Heller C, Ralf K, Karim K, Anne K, Karin K, et al. Cerebral venous thrombosis in neonates, children and adolescents; Results from the German pediatric surveillance unit for rare pediatric diseases (ESPED). Blood. 2016;128(22):420–420.

93. Luo Y, Tian X, Wang X. Diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis: A review. Front Aging Neurosci. 2018; 10:2.

94. Dox IG, Melloni BJ, Eisner GM. El gran Harper Collins ilustrado. Diccionario médico. Madrid: Marban libros, 2011

95. Pérez Arellano, JL. Fisiopatología general de la hemostasia (I). Principios generales y exploración. En: Sisinio de Castro. Manual de patología general. 6ª ed. Barcelona: Masson, 2006

96. Guyton AC, Hall JE. Hemostasia y coagulación sanguínea. En: Guyton AC. Tratado de Fisiología Médica. 11ª ed. Barcelona: Elsevier, 2008

97. Fusaro M, Gallieni M, Rizzo MA, Stucchi A, Delanaye P, Cavalier E, et al. Vitamin K plasma levels determination in human health. Clin Chem Lab Med. 2017;55(6):789–99.

98. Mammen EF. Pathogenesis of venous thrombosis. Chest. 1992;102(6):640S-644S.

99. Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. Br J Surg. 1957;45(191):209–36.

100. Yamada N, Hanzawa K, Ota S, Nakamura M, Sato K, Ikura M, et al. Occurrence of deep vein thrombosis among hospitalized non-surgical Japanese patients. Ann Vasc Dis. 2015;8(3):203–9.

101. Gallus AS. Prevention of venous thrombosis with small, subcutaneous doses of heparin. JAMA. 1976;235(18):1980.

102. Grandi FC, Sandercock P, Miccio M, Salvi RMN. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. Stroke. 2005;36(5):1102–3.

103. Zhang D, Li F, Li X, Du G. Effect of intermittent pneumatic compression on preventing deep vein thrombosis among stroke patients: A systematic review and meta-analysis. Worldviews Evid Based Nurs. 2018;15(3):189–96.

104. Dizon MAM, De Leon JM. Effectiveness of initiating deep vein thrombosis prophylaxis in patients with stroke: An integrative review: An integrative review. J Neurosci Nurs. 2018;50(5):308–12.

105. Myllynen P, Kammonen M, Rokkanen P, Böstman O, Lalla M, Laasonen E. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute spinal cord injury: a comparison with nonparalyzed patients immobilized due to spinal fractures. J Trauma. 1985;25(6):541–3.

106. Piran S, Schulman S. Thromboprophylaxis in patients with acute spinal cord injury: A narrative review. Semin Thromb Hemost. 2019;45(2):150–6.

107. Mackiewicz-Milewska M, Jung S, Kroszczyński AC, Mackiewicz-Nartowicz H, Serafin Z, Cisowska-Adamiak M, et al. Deep venous thrombosis in patients with chronic spinal cord injury. J Spinal Cord Med. 2016;39(4):400–4.

108. Herbert JM, Bernat A, Maffrand JP. Importance of platelets in experimental venous thrombosis in the rat. Blood. 1992; 80(9):2281–6.

109. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(S3): S276–84.

110. Blann AD. How a damaged blood vessel wall contibutes to thrombosis and hypertenasion. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003;33(5–6):445–8.

111. Morales Olivas FJ, Estañ Yago L. Conceptos nuevos sobre el sistema renina angiotensina. Hipertens Riesgo Vasc. 2010; 27(5):211–7.

125. Bertina RMN. Genetic approach to thrombophilia. Thromb Haemost. 2001;86(1):92–103.

113. Poredos P, Jezovnik MK. Endothelial dysfunction and venous thrombosis. Angiology. 2018;69(7):564–7.

114. Line BR. Pathophysiology and diagnosis of deep venous thrombosis. Semin Nucl Med. 2001;31(2):90–101.

115. Polgar J, Matuskova J, Wagner DD. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. J Thromb Haemost. 2005;3(8):1590–6.

116. Zhang Y, Zhang Z, Wei R, Miao X, Sun S, Liang G, et al. IL (interleukin)-6 contributes to deep vein thrombosis and is negatively regulated by miR-338-5p. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(2):323–34.

117. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. Clin Rheumatol. 2020;39(9):2529–43.

118. Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2015;13: S238–44.

119. Gotoh M, Ohmoto T, Kuyama H. Experimental study of venous circulatory disturbance by dural sinus occlusion. Acta Neurochir (Wien). 1993;124(2–4):120–6.

120. Piazza G. Cerebral venous thrombosis. Circulation. 2012;125(13):1704–9.

121. Guenther G, Arauz A. Trombosis venosa cerebral: aspectos actuales del diagnóstico y tratamiento. Neurologia. 2011;26(8):488–98.

122. Pérez Pérez A, Calvo Porqueras B, Porta Etessam J, Jorquera Moya M. Hipopresión de líquido cefalorraquídeo como causa de trombosis de una vena cortical. Neurologia. 2016;31(9):648–9.

123. Idiculla PS, Gurala D, Palanisamy M, Vijayakumar R, Dhandapani S, Nagarajan E. Cerebral venous thrombosis: A comprehensive review. Eur Neurol. 2020;83(4):369–79.

124. Ichord RN, Benedict SL, Chan AK, Kirkham FJ, Nowak-Göttl U, International Paediatric Stroke Study Group. Paediatric cerebral sinovenous thrombosis: findings of the International Paediatric Stroke Study. Arch Dis Child. 2015;100(2):174–9.

125. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. N Engl J Med. 2001;345(6):417–23.

126. Khan F, Algherbawe M, Abonof S, Kamal H, Khan M, Elzouki A-N. Clinical characteristics and outcome of cerebral venous sinus thrombosis: A 4-year Hospital-based study from 2008 to 2011. Libyan J Med Sci. 2017;1(2):36.

127. Kethireddy N, Sama S. Cerebral sinus venous thrombosis in the setting of acute mastoiditis. Cureus. 2019;11(2): e4023.

128. Plewa MC, Tadi P, Gupta M. Cavernous sinus thrombosis. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [Internet]. [Último acceso el 10 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448177/

129. De Smet K, Claus P-E, Alliet G, Simpelaere A, Desmet G. Lemierre's syndrome: a case study with a short review of literature. Acta Clin Belg. 2019;74(3):206–10.

130. Tellería Martín A, Jiménez Urra I, Susperregui Insausti I, Ramos Castro J, Gutiérrez Oliver A. Síndrome de Lemierre. Med Intensiva. 2005;29(8):441–4.

131. Leite J, Ribeiro A, Gonçalves D, Sargento-Freitas J, Trindade L, Duque V. Cerebral venous thrombosis as rare presentation of herpes simplex virus encephalitis. Case Rep Infect Dis. 2019; 2019:7835420.

132. Lal A, Dhamne MC, Hui AC, Ahmad A. Herpes simplex virus (HSV) encephalitis in a young man: an unusual course. BMJ Case Rep. 2018;2018.

133. Vedani M, Toubas O, Hentzien M, Brunet A, Andreoletti L, Bani-Sadr F. Cerebral venous thrombosis: a rare complication of herpes simplex encephalitis. J Neurovirol. 2020;26(1):114–7.

134. Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A global threat to the nervous system. Ann Neurol. 2020;88(1):1–11.

135. Vinayagam S, Sattu K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. Life Sci. 2020;260(118431):118431.

136. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID‐19. J Thromb Haemost. 2020;18(9):2103‐9.

137. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(8):889–91.

138. Silvis SM, Lindgren E, Hiltunen S, Devasagayam S, Scheres LJ, Jood K, et al. Postpartum period is a risk factor for cerebral venous thrombosis: A Case-control study. Stroke. 2019;50(2):501–3.

139. Cantu-Brito C, Arauz A, Aburto Y, Barinagarrementeria F, Ruiz-Sandoval JL, Baizabal-Carvallo JF. Cerebrovascular complications during pregnancy and postpartum: clinical and prognosis observations in 240 Hispanic women: Cerebrovascular complications in pregnancy and puerperium. Eur J Neurol. 2011;18(6):819–25.

140. Skidmore FM, Williams LS, Fradkin KD, Alonso RJ, Biller J. Presentation, etiology, and outcome of stroke in pregnancy and puerperium. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2001;10(1):1–10.

141. Majersik JJ. Inherited and uncommon causes of stroke. Continuum (Minneap Minn). 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):211–37.

142. Greer IA. 1 Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thrombo-embolism in obstetrics and gynaecology. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1997;11(3):403–30.

143. Sood SL, James AH, Ragni MV, Shapiro AD, Witmer C, Vega R, et al. A prospective study of von Willebrand factor levels and bleeding in pregnant women with type 1 von Willebrand disease. Haemophilia. 2016;22(6): e562–4.

144. Sharief LT, Lawrie AS, Mackie IJ, Smith C, Peyvandi F, Kadir RA. Changes in factor XIII level during pregnancy. Haemophilia. 2014;20(2): e144-8.

145. Arias Gómez M. Catástrofes derivadas de las técnicas complementarias de diagnóstico neurológico. Neurologia. 2010; 25:61–7.

146. Sillero Sánchez M, Rodriguez Fernandez N, Sánchez Vera L, Gómez González B, Asencio Marchante JJ. Trombosis venosa cerebral tras punción lumbar y tratamiento corticoideo a dosis elevada. Neurologia. 2014;29(5):315–6.

147. Kate MP, Thomas B, Sylaja PN. Cerebral venous thrombosis in post-lumbar puncture intracranial hypotension: case report and review of literature. F1000Res. 2014; 3:41.

148. Bienfait HP, Gijtenbeek JMM, van den Bent MJ, de Bruin HG, Voogt PJ, Pillay M. Cerebral venous and sinus thrombosis with cerebrospinal fluid circulation block after the first methotrexate administration by lumbar puncture. Neuroradiology. 2002;44(11):929–32.

149. Casado Menéndez I, Fernández Uría D, Jiménez Blanco L. Trombosis venosa cerebral como complicación tras una punción lumbar diagnóstica. Rev Neurol. 2011;52(04):252.

150. Aidi S, Chaunu MP, Biousse V, Bousser MG. Changing pattern of headache pointing to cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and intravenous high-dose corticosteroids. Headache. 1999;39(8):559–64.

151. Agrawal D, Naik V. Postoperative cerebral venous infarction. J Pediatr Neurosci. 2015;10(1):5–8.

152. Tan AP. Postoperative unilateral internal cerebral vein thrombosis with venous watershed infarcts: Case report and review of the literature. World Neurosurg. 2020; 138:158–62.

153. Nakase H, Shin Y, Nakagawa I, Kimura R, Sakaki T. Clinical features of postoperative cerebral venous infarction. Acta Neurochir (Wien). 2005;147(6):621–6; discussion 626.

154. Miyahira Arakaki J. El sesgo de publicación en medicina. Rev Medica Hered. 2013;7(2).

155. Joober R, Schmitz N, Annable L, Boksa P. Publication bias: what are the challenges and can they be overcome? J Psychiatry Neurosci. 2012;37(3):149–52.

156. Grangeon L, Gilard V, Ozkul-Wermester O, Lefaucheur R, Curey S, Gerardin E, et al. Management and outcome of cerebral venous thrombosis after head trauma: A case series. Rev Neurol (Paris). 2017;173(6):411–7.

157. Bokhari R, You E, Bakhaidar M, Bajunaid K, Lasry O, Zeiler FA, et al. Dural venous sinus thrombosis in patients presenting with blunt traumatic brain injuries and skull fractures: A systematic review and meta-analysis. World Neurosurg. 2020; 142:495-505.e3.

158. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: A systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2013;122(2):380–9.

159. Amoozegar F, Ronksley PE, Sauve R, Menon BK. Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: a systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2015; 6:7.

160. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(3):CD010813.

161. Casey FE. Anticonceptivos orales. Manual MSD versión para profesionales. 2023. [Internet]. [Último acceso el 7 de octubre de 2023].

Disponible en: https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/planificaci%C3%B3n-familiar/anticonceptivos-orales

162. Plu-Bureau G, Sabbagh E, Hugon-Rodin J. Hormonal contraception and vascular risk: CNGOF Contraception Guidelines. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018;46(12):823–33.

163. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. Arch Intern Med. 2000;160(1):49–52.

164. Cushman M, Kuller LH, Prentice R. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. J Vasc Surg. 2005;41(3):559–60.

165. Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. Metabolism. 2014;63(8):989–94.

166. Testex prolongatum [prospecto]. Madrid: Agencia española del medicamento y productos sanitarios; 2020. [Internet]. [Último acceso el 2 de febrero de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/19207/FT_19207.html

167. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med. 2000;160(6):809–15.

168. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States: VTE in Ambulatory US Cancer Patients. Cancer. 2013;119(3):648–55.

169. Debbie Jiang MD, Alfred Ian Lee MD. Thrombotic risk from chemotherapy and other cancer therapies. Cancer Treat Res. 2019; 179:87–101.

170. Nasser NJ, Fox J, Agbarya A. Potential mechanisms of cancer-related hypercoagulability. Cancers (Basel). 2020; 12(3):566.

171. EMA - European Medicines Agency. Anexo I ficha técnica o resumen de las características del producto 1: Ramucirumab. 2006;1–27. [Internet]. [Último acceso el 4 de febrero de 2020]. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_es.pdf

172. Agencia del Medicamento. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ramucirumab (Cyramza®) en cáncer gástrico. Gob.es. [Internet]. [Último acceso 4 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ramucirumab-Cyramza.pdf

173. Li A, Wu Q, Warnick G, Li S, Libby EN, Garcia DA, et al. The incidence of thromboembolism for lenalidomide versus thalidomide in older patients with newly diagnosed multiple myeloma. Ann Hematol. 2020;99(1):121–6.

174. Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. Blood Rev. 2019; 33:24–32.

175. Oppelt P, Betbadal A, Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. Vasc Med. 2015;20(2):153–61.

176. Couturier M-A, Huguet F, Chevallier P, Suarez F, Thomas X, Escoffre-Barbe M, et al. Cerebral venous thrombosis in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma during induction chemotherapy with l-asparaginase: The GRAALL experience: Incidence, Risk Factors, and Management of CNS Thrombosis. Am J Hematol. 2015;90(11):986–91.

178. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. J Clin Oncol. 2011;29(25):3466–73.

179. Seng SM, Liu Z, Chiu S, Proverbs-Singh T, Sonpavde G, Choueiri TK, et al. Risk of venous thromboembolism in cancer patients treated with cisplatin: A systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2012;30(15_suppl): e21016–e21016.

180. Tully CM, Apolo AB, Zabor EC, Regazzi AM, Ostrovnaya I, Furberg HF, et al. The high incidence of vascular thromboembolic events in patients with metastatic or unresectable urothelial cancer treated with platinum chemotherapy agents: VTE in Urothelial Cancer. Cancer. 2016;122(5):712–21.

181. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358(1):36–46.

182. Miroddi M, Sterrantino C, Simmonds M, Caridi L, Calapai G, Phillips RS, et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab). Int J Cancer. 2016;139(10):2370–80.

183. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Oncol. 2012;23(7):1672–9.

184. Gervaso L, Montero AJ, Jia X, Khorana AA. Venous thromboembolism in breast cancer patients receiving cyclin-dependent kinase inhibitors. J Thromb Haemost. 2020;18(1):162–8.

185. Ramot Y, Nyska A, Spectre G. Drug-induced thrombosis: an update. Drug Saf. 2013;36(8):585–603.

186. Wen FK, Millar J, Oberst-Walsh L, Nashelsky J. Clinical Inquiry: Is megestrol acetate safe and effective for malnourished nursing home residents? J Fam Pract. 2018;67(2):112–3.

187. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JOL, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: A nationwide population-based case-control study. JAMA Intern Med. 2013;173(9):743.

188. Huerta C, Johansson S, Wallander M-A, García Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. Arch Intern Med. 2007;167(9):935–43.

189. Tsuji Y, Nakayama T, Bono K, Kitamura M, Imafuku I. Two cases of stroke associated with the use of finasteride, an approved drug for male-pattern hair loss in Japan. Rinsho Shinkeigaku. 2014;54(5):423-8.

190. Choi BK, Cheon K, Cho BH, Jung JW, Lee KY. Cerebral venous sinus thrombosis associated with dutasteride use. Yonsei Med J. 2020;61(6):553–5.

191. Gao F, Zhang J, Wang F, Xin X, Sha D. Cyclosporin A-related cerebral venous sinus thrombosis: A case report. Medicine (Baltimore). 2018;97(31): e11642.

192. Sancho Saldaña A, Caldú Agud R, Capablo Liesa JL. Cerebral venous thrombosis following treatment with intravenous immunoglobulin. Med Clin (Barc). 2019;153(6):259–60.

193. Karti DT, Karti O, Aktert D, Gokcay F, Celebisoy N. Sildenafil-related cerebral venous sinus thrombosis and papilledema: a case report of a rare entity. Neurol Sci. 2017;38(9):1727–9.

194. Kawahara I, Toyoda K, Hirose M, Kitagawa N. Rapid Recanalization of Cerebral Venous Sinus Thrombosis Secondary to Severe Dehydration: A Case Report. No Shinkei Geka. 2018;46(1):47–52.

195. Rajput R, Pathak V, Yadav PK, Mishra S. Dulaglutide-induced cerebral venous thrombosis in a patient with type 2 diabetes mellitus. BMJ Case Rep. 2018;2018: bcr-2018-226346.

196. Nausea and vomiting, dehydration and cerebral venous thrombosis: case report. 2019;(1742):226346.

197. Hassan WU, Syed MJ, Alamgir W, Awan S, Bell SM, Majid A, et al. Cerebral venous thrombosis at high altitude: Analysis of 28 cases. Cerebrovasc Dis. 2019;48(3–6):184–92.

198. Shrestha P, Basnyat B, Küpper T, van der Giet S. Cerebral venous sinus thrombosis at high altitude. High Alt Med Biol. 2012;13(1):60–2.

199. Zavanone C, Panebianco M, Yger M, Borden A, Restivo D, Angelini C, et al. Cerebral venous thrombosis at high altitude: A systematic review. Rev Neurol (Paris). 2017;173(4):189–93.

200. Shaban A, Leira EC. Neurological complications in patients with systemic lupus erythematosus. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019;19(12):97.

201. Saadatnia M, Fatehi F, Basiri K, Mousavi SA, Mehr GK. Cerebral venous sinus thrombosis risk factors. Int J Stroke. 2009;4(2):111–23.

202. Bustamante JG, Goyal A, Rout P, Singhal M. Antiphospholipid syndrome. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [Internet]. [Último acceso el 4 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430980/

203. Saadat P, Mohseni-Ahangar R. Oral contraceptive-related transverse sinus thrombosis as an initial manifestation of antiphospholipid syndrome in the absence of systemic lupus erythematosus. Caspian J Intern Med. invierno de 2017;8(1):56–8.

204. Shlebak A. Antiphospholipid syndrome presenting as cerebral venous sinus thrombosis: a case series and a review. J Clin Pathol. 2016;69(4):337–43.

205. Sarkar R, Paul R, Thakur I, Sau TJ, Roy D, Pandey R, et al. Multiple cerebral venous sinus thrombosis as fist manifestation of primary anti-phospholipid antibody syndrome. J Assoc Physicians India. 2018;66(10):11–2.

206. Naveed U, Iqbal A, Qurrat-Ul Ain, Hamdani MA, Butt M-U-RA, Ashraf MA. Behcet's disease presenting with life threatening manifestation of cerebral venous thrombosis. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2020;32(1):124–6.

207. Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Becatti M, Fiorillo C, et al. Vascular Behçet's syndrome: an update. Intern Emerg Med. 2019;14(5):645–52.

208. Vinokur M, Burkett JG. Headache in Behçet's disease. Curr Pain Headache Rep. 2020;24(9):50.

209. Duman T, Uluduz D, Midi I, Bektas H, Kablan Y, Goksel BK, Milanlioglu A, Necioglu Orken D, Aluclu U; VENOST Study Group. A Multicenter Study of 1144 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 Aug;26(8):1848-1857.

210. Katsanos AH, Katsanos KH, Kosmidou M, Giannopoulos S, Kyritsis AP, Tsianos EV. Cerebral sinus venous thrombosis in inflammatory bowel diseases. QJM. 2013;106(5):401–13.

211. Deskur A, Zawada I, Błogowski W, Starzyńska T. Cerebral venous sinus thrombosis in a young patient with ulcerative colitis: A case report: A case report. Medicine (Baltimore). 2019;98(41): e17428.

212. Abdalla AO, Alluri D, Hassaballa M, Calvo L, Otaki F. A case of cerebral venous sinus thrombosis presenting during relapse of ulcerative colitis. Am J Case Rep. 2019; 20:419–22.

213. Conners LM, Ahad R, Janda PH, Mudasir Z. Cerebral venous sinus thrombosis in a patient with ulcerative colitis flare. Case Rep Neurol Med. 2018; 2018:5798983.

214. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Thromb Haemost. 2001;85(3):430–4.

215. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2004;99(1):97–101.

216. Taous A, Berri MA, Lamsiah T, Zainoun B, Ziadi T, Rouimi A. Cerebral venous thrombosis revealing an ulcerative colitis. Pan Afr Med J. 2016; 23:120.

217. Kim I, Min K-H, Yeo M, Kim JS, Lee SH, Lee SS, et al. Unusual case of cerebral venous thrombosis in patient with Crohn's disease. Case Rep Neurol. 2015;7(2):115–20.

218. Lang Y, Zhang W, Wu X, Deng F, Cui L. Sjögren's syndrome with cerebral venous sinus thrombosis: A case report and literature review. Ann Indian Acad Neurol. 2020;23(1):110–2.

219. Shuleshova NV, Skoromets AA, Matskevich OR, Kiryanov YM. Acute cerebral sinus-thrombosis due to polyangiitis overlap syndrome with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg—Strauss syndrome). Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2016;116(12. Vyp. 2):30.

220. Rasheed MA, Alsaud AE, Razzaq S, Fadul A, Yassin MA. Cerebral venous thrombosis in a patient with immune thrombocytopenia, an apparent paradox. Case Rep Oncol. 2020;13(2):588–94.

221. Nikolaus M, Tietze A, Schweizer L, Kaindl AM, Stenzel W, Schuelke M, et al. Fulminant cerebral venous thrombosis associated with the m.3243A>G MELAS mutation: A new guise for an old disease. En: Abstracts of the 45th Annual Meeting of the Society for Neuropediatrics. Georg Thieme Verlag KG; 2019.

222. Kabashneh S, Alkassis S, Shanah L, Alkofahi AA. Venous thromboembolism in patients with brain cancer: Focus on prophylaxis and management. Cureus. 2020;12(6): e8771.

293. Riedl J, Ay C. Venous thromboembolism in brain tumors: Risk factors, molecular mechanisms, and clinical challenges. Semin Thromb Hemost. 2019;45(4):334–41.

224. Sawaya R, Cummins CJ, Kornblith PL. Brain tumors and plasmin inhibitors. Neurosurgery. 1984;15(6):795–800.

225. Helmi A, Chan A, Towfighi S, Kapadia A, Perry J, Ironside S, et al. Incidence of Dural venous sinus thrombosis in patients with glioblastoma and its implications. World Neurosurg. 2019;125: e189–97.

226. Jo JT, Schiff D, Perry JR. Thrombosis in brain tumors. Semin Thromb Hemost. 2014;40(3):325–31.

227. Kashyap AS, Anand KP, Kashyap S. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med. 2005;353(3):314–5.

228. Runde V, Aul C, Heyll A, Schneider W. All-trans retinoic acid: not only a differentiating agent, but also an inducer of thromboembolic events in patients with M3 leukemia [letter; comment]. Blood. 1992;79(2):534–5.

229. Martínez-Murillo C, Flores-Ordoñez K, Ramos-Peñafiel CO, Castellanos-Sinco H, Barranco-Lampón G, Zazueta-Pozos JF, et al. Trombosis en pacientes con neoplasias hematológicas. Rev Hematol Mex. 2019; 20(2):69–78.

230. Costa PZ, Chorão P, Póvoa A, Vieira P, Cabrera H, Mendes O, et al. Waldenström macroglobulinemia and cerebral venous thrombosis: From diagnosis to complication. Case Rep Med. 2019; 2019:9581605.

231. Silvis SM, Hiltunen S, Lindgren E, Jood K, Zuurbier SM, Middeldorp S, et al. Cancer and risk of cerebral venous thrombosis: a case-control study. J Thromb Haemost. 2018;16(1):90–5.

232. Tang ASO, Yeo ST, Law WC, Chew LP. Cerebral venous thrombosis as an initial manifestation of acute myeloid leukemia. Oxf Med Case Reports. 2019;2019(1): omy118.

233. Marjot T, Yadav S, Hasan N, Bentley P, Sharma P. Genes associated with adult cerebral venous thrombosis. Stroke. 2011;42(4):913–8.

234. Lauw MN, Barco S, Coutinho JM, Middeldorp S. Cerebral venous thrombosis and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. Semin Thromb Hemost. 2013;39(8):913–27.

235. Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost. 2016;42(8):808–20.

236. Li X, Cui L, Li Y, Zhu L, Wang C, Liu J, et al. Prevalence and geographical variation of Factor V Leiden in patients with cerebral venous thrombosis: A meta-analysis. PLoS One. 2018;13(8): e0203309.

237. Biousse V, Conard J, Brouzes C, Horellou MH, Ameri A, Bousser MG. Frequency of the 20210 G-->A mutation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene in 35 cases of cerebral venous thrombosis. Stroke. 1998;29(7):1398–400.

238. Reuner KH, Ruf A, Grau A, Rickmann H, Stolz E, Jüttler E, et al. Prothrombin gene G20210-->A transition is a risk factor for cerebral venous thrombosis. Stroke. 1998;29(9):1765–9.

239. Pintó Sala X. La homocisteína como factor de riesgo cardiovascular. Med Integr. 2000; 36:179-85

240. Baptista González H, Parra-Ortega I, López-Martínez B, Sánchez-Huerta JL. Coexistencia de las mutaciones C677T y A1298C en el gen MTHFR y eventos trombóticos. Bol Med Hosp Infant Mex. 2009;66(6):582–5.

241. Friedman G, Goldschmidt N, Friedlander Y, Ben-Yehuda A, Selhub J, Babaey S, et al. A common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: Association with plasma total homocysteine and folate concentrations. J Nutr. 1999;129(9):1656–61.

242. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and hyperhomocysteinaemia. Curr Med Chem. 2019;26(16):2948–61.

243. Shang K, Li H, Luo X. Cerebral venous sinus thrombosis due to hyperhomocysteinemia with cystathionine-β-synthase (CBS) gene mutation: A case report: A case report. Medicine (Baltimore). 2019;98(6): e14349.

244. Figueroa-Torres AG, Matias-Aguilar LO, Coria-Ramirez E, Bonilla-Gonzalez E, Gonzalez-Marquez H, Ibarra-Gonzalez I, et al. Cystathionine β-synthase and methylenetetrahydrofolate reductase mutations in Mexican individuals with hyperhomocysteinemia. SAGE Open Med. 2020; 8:2050312120974193.

245. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. Nat Rev Cardiol. 2014;11(3):140–56.

246. de Bruijn SFTM, Stam J, Koopman MMW, Vandenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. BMJ. 1998;316(7131):589–92.

247. Rabl, H., Fruhwirth, H. & Smola, G.M. Protein-C-Mangel: Ursache einer fulminant verlaufenden, thromboembolischen Komplikation nach totalem Hüftgelenksersatz—ein Fallbericht. Acta Chir Austriaca 24, 1992, págs 35–38

248. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernández JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. Blood. 1993;82(7):1989–93.

249. Komro J, Findakly D. Cerebral venous sinus thrombosis in adults with prothrombotic conditions: A systematic review and a case from our institution. Cureus. 2020;12(4): e7654.

250. Koster T, Rosendaal FR, Briët E, van der Meer FJ, Colly LP, Trienekens PH, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). Blood. 1995;85(10):2756–61.

251. de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, Vandenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. BMJ. 1998;316(7131):589–92.

252. Koeleman BP, Reitsma PH, Bertina RMN. Familial thrombophilia: a complex genetic disorder. Semin Hematol. 1997;34(3):256–64.

253. Amaral FM, Silva CR da, Borém MG, Miranda-Vilela AL. Cerebral venous thrombosis in young adult with familial protein S deficiency. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015;26(3):342–5.

254 Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Koster T, Blann AD, Vos HL, et al. High factor VIII antigen levels increase the risk of venous thrombosis but are not associated with polymorphisms in the von Willebrand factor and factor VIII gene: Short Report. Br J Haematol. 2001;115(1):156–8.

255. Viel KR, Machiah DK, Warren DM, Khachidze M, Buil A, Fernstrom K, et al. A sequence variation scan of the coagulation factor VIII (FVIII) structural gene and associations with plasma FVIII activity levels. Blood. 2007;109(9):3713–24.

256. Rawala MS, Noorani MM, Gulati R, Waqas S, Dave D. Elevated factor VIII level associated with transverse cerebral venous sinus thrombosis. Am J Case Rep. 2019; 20:274–7.

257. Cakmak S, Derex L, Berruyer M, Nighoghossian N, Philippeau F, Adeleine P, et al. Cerebral venous thrombosis: Clinical outcome and systematic screening of prothrombotic factors. Neurology. 2003;60(7):1175–8.

258. Li B, Heldner MR, Arnold M, Coutinho JM, Zuurbier SM, Meijers JCM, et al. Coagulation factor XIII in cerebral venous thrombosis. TH Open. 2019;3(3): e227–9.

259. McBane RD 2nd, Tafur A, Wysokinski WE. Acquired and congenital risk factors associated with cerebral venous sinus thrombosis. Thromb Res. 2010;126(2):81–7.

260. Dentali F, Ageno W, Rumi E, Casetti I, Poli D, Scoditti U, et al. Cerebral venous thrombosis and myeloproliferative neoplasms: results from two large databases. Thromb Res. 2014;134(1):41–3.

261. Lennon MJ, Neuen DR, Suttie JJ. Partial empty sella in a woman with cerebral venous sinus thrombosis: A rare presentation of polycythaemia rubra vera. J Clin Neurosci. 2019; 66:275–7.

262. Han X, Bai BB, Wang CJ, Zhao S, Chen Y. Risk factors for recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2019;40(1):17–23.

263. Singh A, Mahto SK, Prasad J, Sharma S, Malhotra AK. Recurrent cerebral venous sinus thrombosis in a young man- A case report of JAK2-negative polycythemia vera. J Family Med Prim Care. 2019;8(10):3422–4.

264. De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. Haematologica. 2008;93(3):372–80.

265. Rahimi Z, Parsian A. Sickle cell disease and venous thromboembolism. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2011;3(1): e2011024.

266. Boon IS, Starkey KJ, Samsonova O, Johnston AM. In the thick of it: cerebral venous sinus thrombosis precipitated by iron-deficiency anaemia and sickle cell trait. BMJ Case Rep. 2016;2016.

267. Alemán IG, Albernas CR, Falcón BA, Ramírez GD, Álvarez MA, Leiva LV, et al. Meningitis por criptococo y trombosis venosa cerebral en paciente sicklémica. Acta Médica del Centro. 2012; 6(4):121–32.

268. Peeters PJHL, Bazelier MT, Uitdehaag BMJ, Leufkens HGM, De Bruin ML, de Vries F. The risk of venous thromboembolism in patients with multiple sclerosis: the Clinical Practice Research Datalink. J Thromb Haemost. 2014;12(4):444–51.

269. Riera Mestre A, Trujillo Santos J. Enfermedad tromboembólica venosa y patología médica crónica: ¿causalidad o casualidad? Thrombosis Medicine. 2019; 8.

270. Maurelli M, Bergamaschi R, Candeloro E, Todeschini A, Micieli G. Cerebral venous thrombosis and demyelinating diseases: report of a case in a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis onset and review of the literature. Mult Scler. 2005;11(2):242–4.

271. Vandenberghe N, Debouverie M, Anxionnat R, Clavelou P, Bouly S, Weber M. Cerebral venous thrombosis in four patients with multiple sclerosis: Cerebral venous thrombosis with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2003;10(1):63–6.

272. Al Bunyan M, Ogunniyi A. Incidental cerebral venous thrombosis in a patient with multiple sclerosis. J Neurol Sci. 1997;149(2):191–4.

273. Kadayifçilar S, Gedik S, Eldem B, Balaban H, Kansu T. Panuveitis associated with multiple sclerosis complicated by cerebral venous thrombosis. Ocul Immunol Inflamm. 2004;12(2):153–7.

274. Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, et al. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2009;282(1–2):21–7.

275. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;80(4):392–9.

276. Filippidis A, Kapsalaki E, Patramani G, Fountas KN. Cerebral venous sinus thrombosis: review of the demographics, pathophysiology, current diagnosis, and treatment. Neurosurg Focus. 2009;27(5): E3.

277. Huang K, Xu Q, Ma Y, Zhan R, Shen J, Pan J. Cerebral venous sinus thrombosis secondary to idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis: Case report and review of literature. World Neurosurg. 2017; 106:1052. e13-1052.e21.

278. García Íñigo P, Paniagua Escudero JC, de Castro García FJ, Díez Hernández JC. Paquimeningitis hipertrófica craneal idiopática diagnosticada tras trombosis venosa. Rev Neurol. 2005;41(01):34.

279. Luo Y, Tang Q, Zhao S, Wang Z, Liu L. A rare cause of chronic headache: Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis with secondary cerebral venous sinus thrombosis. Pain Med. 2021;22(10):2410–3.

280. García I P, Castro G FJD, Asensio C JF, Paniagua E JC, Framiñán de Miguel A. Hipertension intracraneal idiopatica, Caso clinico: Hallazgos en rm y revision DE la literatura. Rev Chil Radiol. 2005;11(3).

281. Dunkley S, Johnston I. Thrombophilia as a common predisposing factor in pseudotumor cerebri. Blood. 2004;103(5):1972–3.

282. Hardin JS, Ramakrishnaiah RH, Pemberton JD, Phillips PH, Chacko JG. Idiopathic intracranial hypertension progressing to venous sinus thrombosis, subarachnoid hemorrhage, and stroke. J Neuroophthalmol. 2018;38(1):60–4.

283. Argente HA. Semiologia medica fisiopatologia, semiotecnia y propedeutica. Ensenanza basada en El paciente. Editorial Medica Panamericana; 2013. p. 1020-1024

284. Satyarthee GD, Sawarkar DR. Management of cerebral venous and sinus thrombosis following transsphenoidal surgery for Cushing disease during early postoperative period: Uncommon neurosurgical complication. World Neurosurg. 2018; 111:422.

285. Soni P, Koech H, Silva D, Das P, Sindwani R, Dobri G, et al. Cerebral venous sinus thrombosis after transsphenoidal resection: A rare complication of Cushing disease-associated hypercoagulability. World Neurosurg. 2020; 134:86–9.

286. Miao Z, Zhang Z, Chen J, Wang J, Zhang H, Lei T. Cerebral venous sinus thrombosis following second transsphenoidal surgery: Report of a rare complication and review of literature. World Neurosurg. 2018; 110:101–5.

287. Argente HA. Semiologia medica fisiopatologia, semiotecnia y propedeutica. Ensenanza basada en El paciente. Editorial Medica Panamericana; 2013. p. 1020-1024. p. 997-1002

288. Debeij J, van Zaane B, Dekkers OM, Doggen CJM, Smit JWA, van Zanten AP, et al. High levels of procoagulant factors mediate the association between free thyroxine and the risk of venous thrombosis: the MEGA study. J Thromb Haemost. 2014;12(6):839–46.

289. Stuijver DJF, van Zaane B, Romualdi E, Brandjes DPM, Gerdes VEA, Squizzato A. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost. 2012;108(6):1077–88.

290. Elbers LPB, Squizzato A, Gerdes VEA. Thyroid disorders and hemostasis. Semin Thromb Hemost. 2018;44(7):676–82.

291. Duboscq C. El sistema plaminógeno/plasmina. Hematología. 2017; 21: 48-55

292. van Zaane B, Squizzato A, Huijgen R, van Zanten AP, Fliers E, Cannegieter SC, et al. Increasing levels of free thyroxine as a risk factor for a first venous thrombosis: a case-control study. Blood. 2010;115(22):4344–9.

293. Debeij J, Dekkers OM, Asvold BO, Christiansen SC, Naess IA, Hammerstrom J, et al. Increased levels of free thyroxine and risk of venous thrombosis in a large population-based prospective study: Free thyroxine and venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2012;10(8):1539–46.

294. Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, Gerdes VEA. Clinical review: Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(7):2415–20.

295. Kaliebe H. Autochthone sinusthrombose bei einem falle von morbus basedow und tabes. Med Klin. 1913; 9:1929-1932

296. Doyle JB. Obstruction of the longitudinal sinus. Arch Neurol Psychiatry. 1927;18(3):374.

297. Son H-M. Massive cerebral venous sinus thrombosis secondary to Graves' disease. Yeungnam Univ J Med. 2019;36(3):273–80.

298. Elhassan AEE, Ali MOK, Bougaila A, Abdelhady M, Abuzaid H. Hyperthyroidism as a precipitant factor for cerebral venous thrombosis: A case report. J Investig Med High Impact Case Rep. 2020; 8:2324709620949309.

299. Rehman A, Husnain MG, Mushtaq K, Eledrisi MS. Cerebral venous sinus thrombosis precipitated by Graves' disease. BMJ Case Rep. 2018;2018: bcr-2017-224143.

300. Kawahara I, Toyoda K, Hirose M, Kitagawa N. A case of cerebral venous sinus thrombosis, secondary to subclinical Basedow disease. No Shinkei Geka. 2017;45(9):805–10.

301. Imai T, Ohsima J, Hasegawa Y. Diagnosis of Graves' disease by cerebral venous thrombosis: a case report. Rinsho Shinkeigaku. 2018;58(11):696–9.

302. Madan S, Chaudhuri Z. Cerebral venous thrombosis with auto-immune hyperthyroidism. Indian J Ophthalmol. 2018;66(11):1649–51.

303. Chee YC, Abdul Halim S. Cerebral venous sinus thrombosis in a patient with concomitant Graves' disease and squamous cell carcinoma of the cervix. BMJ Case Rep. 2020;13(12): e236730.

304. Verberne HJ, Fliers E, Prummel MF, Stam J, Brandjes DP, Wiersinga WM. Thyrotoxicosis as a predisposing factor for cerebral venous thrombosis. Thyroid. 2000;10(7):607–10.

305. Chadarevian R. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(2):732–7.

306. Razvi S, Weaver JU, Canturk Z, Utiger RD. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk; Authors' response; Combined T4 and T3 therapy. Thyroid. 2004;14(10):870–2.

307. Cantürk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, Cantürk NZ, Ozden M, Duman C. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. Thyroid. 2003;13(10):971–7.

308. Chen Q, Yao Z-P, Zhou D, Zheng H-B, Shang H-F. Lateral sinus thrombosis and intracranial hypertension associated with primary hypothyroidism: case report. Neuro Endocrinol Lett. 2008;29(1):41–3.

309. Piazza O, De Robertis E, Caranci F, Quarantelli M, Tufano R. Riedel's thyroiditis and cerebral venous sinuses thrombosis: a case report. Panminerva Med. 2010;52(4):362–4.

310. Vaidya B, Coulthard A, Goonetilleke A, Burn DJ, James RA, Kendall-Taylor P. Cerebral venous sinus thrombosis: a late sequel of invasive fibrous thyroiditis. Thyroid. 1998;8(9):787–90.

311. Mugundhan K, Balamurugan N, Thiruvarutchelvan K, Sivakumar S. Cerebral venous thrombosis in papillary carcinoma thyroid. J Assoc Physicians India. 2018;66(8):87–8.

312. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. N Engl J Med. 1998;338(17):1202–11.

313. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(3):513–20.

314. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ. Thrombosis and hemostasis in renal disease. Kidney Int. 1994;46(2):287–96.

315. Loscalzo J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. N Engl J Med. 2013;368(10):956–8.

316. Kayali F, Najjar R, Aswad F, Matta F, Stein PD. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome. Am J Med. 2008;121(3):226–30.

317. Leung K, Stein L. Cerebral venous sinus thrombosis as a rare complication of nephrotic síndrome. Annals of neurology, 2019, 86, S139

318. Urch C, Pusey CD. Sagittal sinus thrombosis in adult minimal change nephrotic syndrome. Clin Nephrol. 1996;45(2):131–2.

319. Wang Y, Meng R, Duan J, Liu G, Chen J, Li S, et al. Nephrotic syndrome may be one of the important etiologies of cerebral venous sinus thrombosis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016;25(10):2415–22.

320. Iwaki H, Neshige S, Hara N, Takeshima S, Takamatsu K, Kuriyama M. Cerebral venous thrombosis as a complication of nephrotic syndrome--a case report and literature review. Rinsho Shinkeigaku. 2014;54(6):495–501.

321. Jiménez CA, Vera De AM, Bross SD, et al. Otitis media aguda: actualidades en epidemiología, fisiopatología, cuadro clínico, complicaciones, diagnóstico, prevención y tratamiento. Rev Hosp M Gea Glz. 2001;4(1-2):14-20.

322. Penido N de O, Chandrasekhar SS, Borin A, Maranhão AS de A, Gurgel Testa JR. Complications of otitis media - a potentially lethal problem still present. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82(3):253–62.

323. Leskinen K. Complications of acute otitis media in children. Curr Allergy Asthma Rep. 2005;5(4):308–12.

324. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, Bavcar A, et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. PLoS One. 2012;7(4): e36226.

325. Martín-Ancel A, García-Alix A, Quero J. Bacterial meningitis: mechanisms of cerebral damage and new therapeutic approaches. An Esp Pediatr. 1997;47(2):126–34.

326. Carrillo AHS, Martínez JRC, Anguiano RM, et al. Trombosis del seno venoso cerebral asociada a meningitis neonatal. Rev Mex Pediatr. 2010;77(2):68-71.

327. Sharawat IK, Bhattacharya D, Saini L, Singh P. Multiple cerebral sinus venous thrombosis and venous infarct: rare complication of tuberculous meningitis in a child. BMJ Case Rep. 2019;12(7): e231419.

328. Dhawan SR, Chatterjee D, Radotra BD, Vaidya PC, Vyas S, Sankhyan N, et al. A child with tuberculous meningitis complicated by cortical venous and cerebral sino-venous thrombosis. Indian J Pediatr. 2019;86(4):371–8.

329. Nogrady B. How kids' immune systems can evade COVID. Nature. 2020;588(7838):382.

330. Mitchell WB, Davila J, Keenan J, Jackson J, Tal A, Morrone KA, et al. Children and young adults hospitalized for severe COVID-19 exhibit thrombotic coagulopathy. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(7): e28975.

331. Schaller J. Lupus in childhood. Clin Rheum Dis. 1982;8(1):219–28.

332. Pineles D, Valente A, Warren B, Peterson MGE, Lehman TJA, Moorthy LN. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. Lupus. 2011;20(11):1187–92.

333. Levy DM, Massicotte MP, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Thromboembolism in paediatric lupus patients. Lupus. 2003;12(10):741–6.

334. Patra S, Krishnamurthy S, Seth A, Beri S, Aneja S. Bilateral optic neuritis in pediatric systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibody syndrome. Indian J Pediatr. 2011;78(2):234–6.

335. Gokce M, Bilginer Y, Besbas N, Ozaltin F, Cetin M, Gumruk F, et al. Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: suggesting management strategies in children. Lupus. 2012;21(8):878–84.

336. Roldan-Molina R, Roman J, Escudero A, Perez-Guijo V, Castro C, Martinez FG, et al. Unusual and aggressive thrombotic onset in two children with antiphospholipid-antibody syndrome and systemic lupus erythematosus. Joint Bone Spine. 2004;71(4):327–30.

337. Mekala S, Delhi Kumar CG, Gulati R. Antiphospholipid syndrome complicating pneumococcal meningitis. Indian Pediatr. 2018;55(5):429–31.

338. Hunt BJ. Pediatric antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. Semin Thromb Hemost. 2008;34(3):274–81.

339. Guzelkucuk Z, Gurlek Gokcebay D, Arman Bilir O, Basaran O, Celikel Acar B, Ozbek NY, et al. Children with Behçet disease-associated thrombosis: A single-center experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2021;43(1): e15–8.

340. Yesilot N, Bahar S, Yilmazer S, Mutlu M, Kurtuncu M, Tuncay R, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease compared to those associated with other etiologies. J Neurol. 2009;256(7):1134–42.

341. Panicker JN, Vinayan KP, Ahsan Moosa NV, Elango EM, Kumar AA. Juvenile Behçet's disease: Highlighting neuropsychiatric manifestations and putative genetic mechanisms. Clin Neurol Neurosurg. 2007;109(5):436–8.

342. Demir S, Acari C, Basaran O, Sağ E, Karlı Oğuz K, Bilginer Y, et al. Paediatric Behçet's disease with sinus venous thrombosis: experience from three centres in Turkey. Clin Exp Rheumatol. 2019;37 Suppl 121(6):147–51.

343. Messaoudi S, Rkain M, Seddiki AE, Serraj K, Amrani R, Benajiba N. Thrombose veineuse cérébrale révélant une maladie de Behcet chez un enfant. Pan Afr Med J. 2015;20.

344. Graziano F, Busè M, Cassata N, Citrano M. Cerebral venous thrombosis in a child with very-early-onset IBD. Inflamm Bowel Dis. 2021;27(6): e71–3.

345. Bridger S, Evans N, Parker A, Cairns SR. Multiple cerebral venous thromboses in a child with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997;25(5):533–6.

346. Calderon A, Wong JW, Becker LE. Multiple cerebral venous thromboses in a child with ulcerative colitis. Clin Pediatr (Phila). 1993;32(3):169–71.

347. Al-Malik H, Green MR. Cerebral venous thrombosis as a complication of Crohn disease: a case report. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;32(2):209–11.

348. Hassan KO, Jenkins HR. Multiple venous thrombosis in inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1998;27(5):616–7.

349. Ludvigsson JF, Welander A, Lassila R, Ekbom A, Montgomery SM. Risk of thromboembolism in 14 000 individuals with coeliac disease. Br J Haematol. 2007;139(1):121–7.

350. Beyrouti R, Mansour M, Kacem A, Derbali H, Mrissa R. Recurrent cerebral venous thrombosis revealing celiac disease: an exceptional case report. Acta Neurol Belg. 2017;117(1):341–3.

351. Wiernikowski JT, Athale UH. Thromboembolic complications in children with cancer. Thromb Res. 2006;118(1):137–52.

352. Unal S, Varan A, Yalçin B, Büyükpamukçu M, Gürgey A. Evaluation of thrombotic children with malignancy. Ann Hematol. 2005;84(6):395–9.

353. Hawkins MM, Lancashire ER, Winter DL, Frobisher C, Reulen RC, Taylor AJ, et al. The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information: The British Childhood Cancer Survivor Study. Pediatr Blood Cancer. 2008;50(5):1018–25.

354. Bajzar L, Chan AK, Massicotte MP, Mitchell LG. Thrombosis in children with malignancy. Curr Opin Pediatr. 2006;18(1):1–9.

355. Tabori U, Beni-Adani L, Dvir R, Burstein Y, Feldman Z, Pessach I, et al. Risk of venous thromboembolism in pediatric patients with brain tumors. Pediatr Blood Cancer. 2004;43(6):633–6.

356. Asyyed Z, MacDonald T, Digout C, Kulkarni K. Incidence and characteristics of venous thrombotic events in pediatric cancer patients: A 20-year experience in the Maritimes, Canada. Pediatr Hematol Oncol. 2017;34(2):90–9.

357. Howie C, Erker C, Crooks B, Moorehead P, Kulkarni K. Incidence and risk factors of venous thrombotic events in pediatric patients with CNS tumors compared with non-CNS cancer: A population-based cohort study. Thromb Res. 2021; 200:51–5.

358. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7–33.

359. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). Cancer. 2008;112(2):416–32.

360. Woo E, Yu YL. Isolated hypoglossal nerve palsy due to metastatic germinoma in the neck: a ventriculoatrial shunt-related complication. Neurosurgery. 1988;23(2):237–40.

361. Azak A, Oksüzoğlu B, Deren T, Oneç BM, Zengin N. Cerebrovascular accident during cisplatin-based combination chemotherapy of testicular germ cell tumor: an unusual case report. Anticancer Drugs. 2008;19(1):97–8.

362. Latorre González G, López de Silanes de Miguel C, Escribano Gascón AB. Trombosis venosa cerebral en un paciente con disgerminoma en tratamiento quimioterápico. An Pediatr (Barc). 2008;69(5):485–6.

363. Kridis WB, Khanfir A, Kammoun F, Mahfoudh KB, Triki C, Frikha M. A very rare cerebral complication of chemotherapy in a young girl: A difficult diagnosis. Curr Drug Saf. 2015;10(3):257–60.

364. Unal E, Yazar A, Koksal Y, Caliskan U, Paksoy Y, Kalkan E. Cerebral venous sinus thrombosis in an adolescent with Ewing sarcoma. Childs Nerv Syst. 2008;24(9):983–6.

365. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014: Cancer in Children and Adolescents. CA Cancer J Clin. 2014;64(2):83–103.

366. Klaassen ILM, Lauw MN, Fiocco M, van der Sluis IM, Pieters R, Middeldorp S, et al. Venous thromboembolism in a large cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: Risk factors and effect on prognosis. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3(2):234–41.

367. Malhotra P, Jain S, Kapoor G. Symptomatic cerebral sinovenous thrombosis associated with l-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: A single institution experience over 17 years. J Pediatr Hematol Oncol. 2018;40(7): e450–3.

368. Musgrave KM, van Delft FW, Avery PJ, Clack RMN, Chalmers EA, Qureshi A, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia - a cohort study from the United Kingdom. Br J Haematol. 2017;179(4):667–9.

369. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. Blood. 2006;108(7):2216–22.

370. Ghanem KM, Dhayni RMN, Al-Aridi C, Tarek N, Tamim H, Chan AKC, et al. Cerebral sinus venous thrombosis during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy: Risk factors and management. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(12): e26694.

371. Imamura T, Morimoto A, Kato R, Izumi M, Murakami A, Matuo S, et al. Cerebral thrombotic complications in adolescent leukemia/lymphoma patients treated with L-asparaginase-containing chemotherapy. Leuk Lymphoma. 2005;46(5):729–35.

372. Ren Y, Chang L, Zhao B, Zhang X, Wan Y, Zhu X, et al. Venous thromboembolism after peripherally inserted central catheters placement in children with acute leukemia: A single-center retrospective cohort study: A single-center retrospective cohort study. J Pediatr Hematol Oncol. 2020;42(6): e407–9.

373. Ruud E, Holmstrøm H, Natvig S, Wesenberg F. Prevalence of thrombophilia and central venous catheter‐associated neck vein thrombosis in 41 children with cancer−a prospective study. Med Pediatr Oncol. 2002;38(6):405‐10.

374. Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. Thromb Res. 2006;118(1):3–12.

375. Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation. 2008;118(13):1373–82.

376. Tormene D, Gavasso S, Rossetto V, Simioni P. Thrombosis and thrombophilia in children: a systematic review. Semin Thromb Hemost. 2006;32(7):724–8.

377. Macías Pavón L, García García RJ. Trombosis de senos venosos cerebrales en Pediatría. Rev Cubana Pediatría. 2018; 90 (3).

378. Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. Brain. 2005;128(Pt 3):477–89.

379. Shah P, Nguyen D, Berman B. Cerebral venous sinus thrombosis related to iron-deficiency anemia. Cureus. 2020;12(6): e8917.

380. Ziegler EE. Consumption of cow's milk as a cause of iron deficiency in infants and toddlers: Nutrition Reviews©, Vol. 69, No. S1. Nutr Rev. 2011;69 Suppl 1: S37-42.

381. Finkel L, Piantino J, Goldstein J, Wainwright MS. Venous stroke and status epilepticus due to milk-induced anemia in a child. Pediatr Emerg Care. 2015;31(2):129–31.

382. Farias-Moeller R, Siddiqui S, Orr M, Mondok L. Too much of a good thing? Cerebral sinovenous thrombosis due to excessive milk intake associated anemia. J Child Neurol. 2020;35(9):585–90.

383. Belman AL, Roque CT, Ancona R, Anand AK, Davis RP. Cerebral venous thrombosis in a child with iron deficiency anemia and thrombocytosis. Stroke. 1990;21(3):488–93.

384. Ghosh PS, Plautz G, Cerejo R, Moodley M. Cerebral venous sinus thrombosis in a child with iron-deficiency anemia. Acta Neurol Belg. 2014;114(2):131–2.

385. Habis A, Hobson WL, Greenberg R. Cerebral sinovenous thrombosis in a toddler with iron deficiency anemia. Pediatr Emerg Care. 2010;26(11):848–51.

386. Matlik HN, Sagar N. Cerebral venous sinus thrombosis due to iron deficiency anemia in an adolescent girl. Case Rep Pediatr. 2021; 2021:9979078.

387. Villanueva Orbáiz R, Arráez Aybar LA. Epidemiology of congenital malformations and their risk factors. Pediatrika. 2006;26(9):24–31.

388. Romera G, Zunzunegui JL. Recién nacido con sospecha de cardiopatía congénita. Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008. Madrid. Págs 346-352.

389. Cottrill CM, Kaplan S. Cerebral vascular accidents in cyanotic congenital heart disease. Am J Dis Child. 1973;125(4):484–7.

390. Ruiz JMO, García AEG. Síndrome hipoxémico crónico. Rev Esp Cardiol Supl. 2009;9(5):13–22.

391. Aguilar Peralta S, Umaña Solis L, Brenes Fernández J, Acuña Hidalgo J, Campos Morales M. Crisis hipóxicas del enfermo con cardiopatía congénita. Act. Méd. Cost. 1989; 24 (1): 21-27

392. Posada De la Paz M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abitua I. Rare diseases. Concept, epidemiology and state of the question in Spain. An Sist Sanit Navar. 2008;31 Suppl 2:9–20.

393. Blanco M, Rafia S, Pascual-Castroviejo I. Patología cerebrovascular en el niño. Rev Neuropsiquiatr. 2013;64(4):302–53.

394. Ohmori H, Kanaoka Y, Yamasaki M, Takesue H, Sumimoto R. Prevalence and characteristic features of deep venous thrombosis in patients with severe motor and intellectual disabilities. Ann Vasc Dis. 2018;11(3):281–5.

395. Tewari N, Mathur VP, Sardana D, Bansal K. Lesch-Nyhan syndrome: The saga of metabolic abnormalities and self-injurious behavior. Intractable Rare Dis Res. 2017;6(1):65–8.

396. Manokaran RK, Jauhari P, Chakrabarty B, Gupta N, Kumar A, Gulati S. Cerebral venous sinus thrombosis in a child with Lesch-Nyhan Syndrome. Neurol India. 2021;69(4):1021–3.

397. Gverić-Ahmetasević S, Colić A, Gverić T, Gasparović VE, Pavlisa G, Ozretić D. Coexistance of cerebral sinovenous thrombosis and Dandy Walker malformation in newborn. Coll Antropol. 2011;35 Suppl 1:303–7.

398. Baxi LV, Walsh CA. Cerebral venous sinus thrombosis, Dandy-Walker malformation and polymicrogyria in Turner syndrome: an unreported association: RESEARCH LETTER. Prenat Diagn. 2009;29(9):899–900.

399. Jobe S, Donohoue P, Di Paola J. Deep venous thrombosis and Turner syndrome. J Pediatr Hematol Oncol. 2004;26(4):272.

400. Kopacek Zilz C, Keller Brenner J, Elnecave RH. Portal vein thrombosis and high factor VIII in Turner syndrome. Horm Res. 2006;66(2):89–93.

401. Guler A, Alpaydin S, Bademkiran F, Sirin H, Celebisoy N. Cerebral venous thrombosis and Turner Syndrome: A rare reported association. Genet Couns. 2015;26(3):307–11.

402. Chan NN, Vallance P, Colhoun HM, MacAllister RJ, Hingorani AD, Conway GS. The effects of hormone replacement therapy on endothelial function in women with Turner's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;56(5):615–20.

403. Peppa M, Pavlidis G, Mavroeidi I, Katogiannis K, Varoudi M, Thymis J, et al. Effects of hormone replacement therapy on endothelial function, arterial stiffness and myocardial deformation in women with Turner syndrome. J Hypertens. 2021;39(10):2051–7.

404. Salzano A, Arcopinto M, Marra AM, Bobbio E, Esposito D, Accardo G, et al. Management of endocrine disease: Klinefelter syndrome, cardiovascular system, and thromboembolic disease: review of literature and clinical perspectives. Eur J Endocrinol. 2016;175(1): R27–40.

405. Seth A, Rajpal S, Penn RL. Klinefelter's syndrome and venous thrombosis. Am J Med Sci. 2013;346(2):164–5.

406. Chang S, Christiansen CF, Bojesen A, Juul S, Münster A-MB, Gravholt CH. Klinefelter syndrome and testosterone treatment: a national cohort study on thrombosis risk. Endocr Connect. 2019;9(1):34–43.

407. Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. Metabolism. 2014;63(8):989–94.

408. Anawalt B, Yeap B. Conclusions about testosterone therapy and cardiovascular risk. Asian J Androl. 2018;20(2):152.

409. Zöller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. High risk of venous thromboembolism in Klinefelter syndrome. J Am Heart Assoc. 2016;5(5).

410. Hussein TM, Abd Elmoaty Elneily D, Mohamed Abdelfattah Elsayed F, El-Attar LM. Genetic risk factors for venous thromboembolism among infertile men with Klinefelter syndrome. J Clin Transl Endocrinol. 2020;20(100228):100228.

411. Matsunaga Y, Goto A, Wakasugi H, Itoh A, Yonezawa K, Itoh M, et al. Extensive portal and mesenteric vein thrombosis in a young man with Klinefelter's syndrome: PV thrombosis in Klinefelter's syndrome. Hepatol Res. 2012;42(1):103–9.

412. Larraín M, Castillo-Regalado E, Puig-Jove C, Sala M, Masnou H. Portal-splenic-mesenteric venous thrombosis in a patient with Klinefelter syndrome. Gastroenterol Hepatol (Engl Ed). 2018;41(9):563–5.

413. Tarlaci S, Sagduyu A. Cerebral venous thrombosis in Down's syndrome. Clin Neurol Neurosurg. 2001;103(4):242–4.

414. Robayo-Amortegui H, Valenzuela-Faccini N, Quecano-Rosas C, Zabala-Muñoz D, Perez-Garzon M. Cerebral venous thrombosis in a patient with Down syndrome and coronavirus disease 2019: a case report. J Med Case Rep. 2021;15(1):364.

415. Kumar RMN, Saini L, Kaushik JS, Chakrabarty B, Kumar A, Gulati S. A combination of moyamoya pattern and cerebral venous sinus thrombosis: A case of tubercular vasculopathy. J Trop Pediatr. 2015;61(5):393–6.

416. Del-Rio Camacho G, Orozco AL, Pérez-Higueras A, Camino López M, Al-Assir I, Ruiz-Moreno M. Moyamoya disease and sagittal sinus thrombosis in a child with Down's syndrome. Pediatr Radiol. 2001;31(2):125–8.

417. Vila Herrero E, Padilla Parrado F, Vega Pérez J, García Casares N, Heras Pérez JA, Romero Acebal M. Síndrome de Moyamoya y displasia arterial asociados a síndrome de Down. Rev Neurol. 2004;39(10):943.

418. Cerbone M, Clement E, McClatchey M, Dobbin J, Gilbert C, Keane M, et al. Sotos syndrome presenting with neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia, extensive thrombosis, and multisystem involvement. Horm Res Paediatr. 2019;92(1):64–70.

419. Cohen MM Jr. Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features: Proteus syndrome review. Clin Genet. 2014;85(2):111–9.

420. Hunt RW, Badawi N, Laing S, Lam A. Pre-eclampsia: a predisposing factor for neonatal venous sinus thrombosis? Pediatr Neurol. 2001;25(3):242–6.

421. Wu YW, Miller SP, Chin K, Collins AE, Lomeli SC, Chuang NA, et al. Multiple risk factors in neonatal sinovenous thrombosis. Neurology. 2002;59(3):438–40.

422. Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Carvalho KS, Golomb MR. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. Arch Neurol. 2006;63(3):405–9.

423. Ramenghi LA, Cardiello V, Rossi A. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. En: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2019. p. 267–80.

424. Badhey A, Jategaonkar A, Anglin Kovacs AJ, Kadakia S, De Deyn PP, Ducic Y, et al. Eagle syndrome: A comprehensive review. Clin Neurol Neurosurg. 2017; 159:34–8.

425. Aydin E, Quliyev H, Cinar C, Bozkaya H, Oran I. Eagle syndrome presenting with neurological symptoms. Turk Neurosurg. 2018;28(2):219–25.

426. Zhang F-L, Zhou H-W, Guo Z-N, Yang Y. Eagle syndrome as a cause of cerebral venous sinus thrombosis. Can J Neurol Sci. 2019;46(3):344–5.

427. Farina R, Foti PV, Pennisi I, Conti A, Meli GA, Vasile T, et al. Stylo-jugular venous compression syndrome: Lessons based on a case report. Am J Case Rep. 2021;22: e932035.

428. Silvis SM, Middeldorp S, Zuurbier SM, Cannegieter SC, Coutinho JM. Risk factors for cerebral venous thrombosis. Semin Thromb Hemost. 2016;42(6):622–31.

429. Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis-a review of 38 cases. Stroke. 1985;16(2):199–213.

430. Song S-Y, Lan D, Wu X-Q, Meng R. The clinical characteristic, diagnosis, treatment, and prognosis of cerebral cortical vein thrombosis: a systematic review of 325 cases. J Thromb Thrombolysis. 2021;51(3):734–40.

431. Anadure RK, Wilson V, Sahu S, Singhal A, Kota S. A study of clinical, radiological and etiological profile of cerebral venous sinus thrombosis at a tertiary care center. Med J Armed Forces India. 2018;74(4):326–32.

432. Ferro JM, Canhão P, Bousser M-G, Stam J, Barinagarrementeria F, ISCVT Investigators. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. Stroke. 2005;36(9):1927–32.

433. Pan L, Ding J, Ya J, Zhou D, Hu Y, Fan C, et al. Risk factors and predictors of outcomes in 243 Chinese patients with cerebral venous sinus thrombosis: A retrospective analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2019;183(105384):105384.

434. Shahid R, Zafar A, Nazish S, Alsulaiman A, Alabdali M, Aljaafari D, et al. Etiologic and clinical features of cerebral venous sinus thrombosis in Saudi Arabia. J Neurosci Rural Pract. 2019;10(2):278–82.

435. Ramrakhiani N, Sharma DK, Dubey R, Gupta P, Sharma A, Sharma KK. Clinical profile, risk factors and outcomes in patients with cerebral venous sinus thrombosis: A study from Western India. J Assoc Physicians India. 2019;67(9):49–53.

436. Seidi O, Imam M. Cerebral venous thrombosis — Clinical presentations amongst Sudanese patients. J Neurol Sci. 2013;333: e184–5.

437. Lancon JA, Killough KR, Tibbs RE, Lewis AI, Parent AD. Spontaneous dural sinus thrombosis in children. Pediatr Neurosurg. 1999;30(1):23–9.

438. López-Espejo M, Hernández-Chávez M, Huete I. Clinical and radiological features of cerebral venous thrombosis in a children cohort. Rev Chil Pediatr. 2018;89(5):621–9.

439. Aliprandi A, Borelli P, Polonia V, Salmaggi A. Headache in cerebral venous thrombosis. Neurol Sci. 2020;41(S2):401–6.

440. Timóteo Â, Inácio N, Machado S, Pinto AA, Parreira E. Headache as the sole presentation of cerebral venous thrombosis: a prospective study. J Headache Pain. 2012;13(6):487–90.

441. Coutinho JM, Stam J, Canhão P, Barinagarrementeria F, Bousser M-G, Ferro JM, et al. Cerebral venous thrombosis in the absence of headache. Stroke. 2015;46(1):245–7.

442. Botta R, Donirpathi S, Yadav R, Kulkarni GB, Kumar MV, Nagaraja D. Headache patterns in cerebral venous sinus thrombosis. J Neurosci Rural Pract. 2017;8(Suppl 1): S72–7.

443. Asad SD, Lopetegui Lia N, Ferrigno BW, Alhabach H. A migraneur with a usual headache: A near-miss of cerebral venous thrombosis. Cureus. 2019;11(4): e4393.

444. Twene P, Ayoola R, Kathi A, Ibrahim ME, Gebreselassie A, Kibreab A, et al. S2265 A subtle headache: Cerebral venous sinus thromboembolism in young patient with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2020;115(1): S1198–S1198.

445. Mehta DG, Swanson JW. Cerebral sinus venous thrombosis mimicking probable paroxysmal hemicrania: A case report. Headache. 2020;60(5):992–3.

446. Agostoni E. Headache in cerebral venous thrombosis. Neurol Sci. 2004;25(S3): s206–10.

447. de Bruijn S, Stam J, Kappelle LJ. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. Lancet. 1996;348(9042):1623–5.

448. Linn FHH, Rinkel GJE, van Gijn J. Acute hevige hoofdpijn: subarachnoïdale bloeding? NTvG. 1999.

449. Ameri A, Bousser MG. Headache in cerebral venous thrombosis: A study of 110 cases. Cephalalgia. 1993;13.

450. Bentley P, Sharma P. Distinguishing early from late seizures after cerebral venous thrombosis: Cinderepilepsy. Neurology. 2020;95(12):513–4.

451. Mehvari Habibabadi J, Saadatnia M, Tabrizi N. Seizure in cerebral venous and sinus thrombosis. Epilepsia Open. 2018;3(3):316–22.

452. Wasay M, Dai AI, Ansari M, Shaikh Z, Roach ES. Cerebral venous sinus thrombosis in children: a multicenter cohort from the United States. J Child Neurol. 2008;23(1):26–31.

453. Tadi P, Behgam B, Baruffi S. Cerebral Venous Thrombosis. StatPearls Publishing; 2023.

454. Nair V, Mohapatro AK, Sreedhar M, Indrajeet IK, Tewari AK, Anand AC, et al. A case of hereditary protein S deficiency presenting with cerebral sinus venous thrombosis and deep vein thrombosis at high altitude. Acta Haematol. 2008;119(3):158–61.

455. Lee WT, Wang PJ, Young C, Shen YZ. Cerebral venous thrombosis in children. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi. 1995;36(6):425–30.

456. Rafique MZ, Bari V, Ashraf K, Ahmad MN. Cerebral deep venous thrombosis: case report and literature review. J Pak Med Assoc. 2005;55(9):399–400

457. Lacour, J. C., Ducrocq, X., Anxionnat, R., Taillandier, L., Auque, J., & Weber, M. (2000). Les thromboses veineuses profondes de l'encéphale de l'adulte: aspects cliniques et approche diagnostique [Thrombosis of deep cerebral veins in form adults: clinical features and diagnostic approach]. Revue neurologique, 156(10), 851–857.

458. van den Bergh WM, van der Schaaf I, van Gijn J. The spectrum of presentations of venous infarction caused by deep cerebral vein thrombosis. Neurology. 2005;65(2):192–6.

459. Rollo E, Callea A, Brunetti V, Vollono C, Marotta J, Imperatori C, et al. Delirium in acute stroke: A prospective, cross‐sectional, cohort study. Eur J Neurol. 2021;28(5):1590‐600.

460. Pejman-Sani M, Ebrahimpur M. A case of cerebral venous sinus thrombosis presenting with delirium. Adv J Emerg Med. invierno de 2019;3(1): e11.

461. García-Azorín D, Monje MHG, González-García N, Guerrero ÁL, Porta-Etessam J. Presence of red flags in patients with cerebral venous sinus thrombosis admitted to the emergency department because of headache: A STROBE compliant cohort-study: A STROBE compliant cohort-study. Medicine (Baltimore). 2020;99(29): e20900.

462. Takeuchi Y, Murahashi S, Hara Y. A case of cerebral venous sinus thrombosis mimicking transient ischemic attack. Rinsho Shinkeigaku. 2020;60(7):479–84.

463. Geisbüsch C, Lichy C, Richter D, Herweh C, Hacke W, Nagel S. Verlauf der zerebralen Sinus-/Venenthrombose: Daten einer monozentrischen Kohortenstudie über 15 Jahre. Nervenarzt. 2014;85(2):211–20.

464. Dzialo AF, Black-Schaffer RMN. Cerebral venous thrombosis in young adults: 2 Case reports. Arch Phys Med Rehabil. 2001; 82(5):683–8.

465. Bajkó Z, Andone S, Buruian M, Filep R, Balasa R. Unilateral deep cerebral venous sinus thrombosis with reversible secondary parkinsonism. Acta Neurol Belg. 2020;120(2):503–6.

466. Das S, Dubey S, Pandit A, Ray BK. Bilateral thalamic lesion presenting as Broca's type subcortical aphasia in cerebral venous thrombosis: index case report. BMJ Case Rep. 2021;14(3): e240196.

467. Lan R, Ma Y-Z, Shen X-M, Wu J-T, Gu C-Q, Zhang Y. Bilateral corpus callosum and corona radiata infarction due to cerebral venous sinus thrombosis presenting as headache and acute reversible aphasia: a rare case report. BMC Neurol. 2020;20(1):249.

468. Ennis G, Domingues N, Silva Marques J, Ribeiro P, Andrade C. Cerebral venous thrombosis and its clinical diversity. Cureus. 2021;13(4): e14750.

469. Ahmad W, Siddique K, Din IU. Vein of Labbe Thrombosis-A missed culprit. J Pak Med Assoc. 2020;70(8):1473–4.

470. Munira Y, Sakinah Z, Zunaina E. Cerebral venous sinus thrombosis presenting with diplopia in pregnancy: a case report. J Med Case Rep. 2012;6(1):336.

471. Buljan K, Šarić G, Czersky Hafner D, Perković R. Bilateral abducens nerve palsy due to extensive cerebral venous sinus thrombosis. Medicina (Kaunas). 2019;55(4):115.

472. Southwick FS, Richardson EP Jr, Swartz MN. Septic thrombosis of the dural venous sinuses. Medicine (Baltimore). 1986;65(2):82–106.

473. Jaramillo-Ramírez HJ, Yocupicio-Yocupicio FM, Angulo-Preciado A, Espinoza-Rodríguez CR. Cavernous sinus syndrome. Med Interna Mex. 2018;34(4):645–8.

474. Buedo Rubio MI, Martín-Tamayo Blázquez MP, Onsurbe Ramírez I. Síndrome de Tolosa-Hunt, un diagnóstico de exclusión. Pediatr Aten Primaria. 2015;17(65): e45–7.

475. Yadegari S, Jafari A, Ashrafi E. Association of ocular findings and outcome in cerebral venous thrombosis. Oman J Ophthalmol. 2017;10(3):173.

476. Wang B, Moon S-J, Olivero WC, Wang H. Cortical blindness as a rare presentation of cerebral venous thrombosis. J Surg Case Rep. 2013;2013(5): rjt035–rjt035.

477. Ray S, Khanra D, Sonthalia N, Saha M, Talukdar A. A case of cerebral venous thrombosis presenting as acute reversible visual loss: a rarely reported association. Ann Neurosci. 2013;20(3):124–7.

478. Ben Sassi S, Mizouni H, Nabli F, Kallel L, Kefi M, Hentati F. Cerebral venous thrombosis presenting with cerebellar ataxia and cortical blindness. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2010;19(6):507–9.

479. Goldberg RA, Goldey SH, Duckwiler G, Vinuela F. Management of cavernous sinus-dural fistulas. Indications and techniques for primary embolization via the superior ophthalmic vein. Arch Ophthalmol. 1996;114(6):707–14.

480. Ali S. Cavernous sinus thrombosis: Efficiently recognizing and treating a life-threatening condition. Cureus. 2021;13(8): e17339.

481. Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. Neurology. 1999;53(7):1537–42.

482. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. In: Major Problems in Neurology, Warlow CP, Van Gijn J (Eds), WB Saunders, London 1997. p.27, 104

483. van Overbeeke JJ, Bartels RHM, Pieters JM. Het sinus-cavernosussyndroom. Ned Tijdschr Geneeskd. 2000; 144: 156-60.

484. Lee JH, Lee HK, Park JK, Choi CG, Suh DC. Cavernous sinus syndrome: clinical features and differential diagnosis with MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 2003;181(2):583–90.

485. Emby DJ. Cavernous sinus syndrome. AJR Am J Roentgenol. 2004;182(3):825–6.

486. Glass EN, Kent M, de Lahunta A. Response to Ricciardi M. Letter to the Editor. “Cavernous sinus syndrome” or “middle cranial fossa syndrome”: Consideration on terminology. Vet Radiol Ultrasound. 2019;60(3):363–363.

487. Sakaida H, Kobayashi M, Ito A, Takeuchi K. Cavernous sinus thrombosis: linking a swollen red eye and headache. Lancet. 2014;384(9946):928.

488. Smith DM, Vossough A, Vorona GA, Beslow LA, Ichord RN, Licht DJ. Pediatric cavernous sinus thrombosis: A case series and review of the literature. Neurology. 2015;85(9):763–9.

489. Jacobs K, Moulin T, Bogousslavsky J, Woimant F, Dehaene I, Tatu L, et al. The stroke syndrome of cortical vein thrombosis. Neurology. 1996;47(2):376–82.

490. Weidauer S, Marquardt G, Seifert V, Zanella FE. Hydrocephalus due to superior sagittal sinus thrombosis. Acta Neurochir (Wien). 2005;147(4):427–30; discussion 430.

491. Daqqaq TS, Naqshabandi AA, Rajih ES. Superior sagittal sinus thrombosis after spinal anesthesia. Neurosciences (Riyadh). 2020;25(3):210–3.

492. Goggin C, Power S, O’Reilly S. Superior sagittal sinus thrombosis secondary to Tamoxifen treatment. Breast J. 2019;25(3):510–1.

493. Shioya A, Mashiko R, Shiigai M, Nakai Y, Takahashi N, Kobayashi H, et al. Dural sinus thrombosis with nonsymptomatic persistent falcine sinus: A case report. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019;28(11):104309.

494. Damak M, Crassard I, Wolff V, Bousser M-G. Isolated lateral sinus thrombosis: a series of 62 patients: A series of 62 patients. Stroke. 2009;40(2):476–81.

495. Waldvogel D, Mattle HP, Sturzenegger M, Schroth G. Pulsatile tinnitus —a review of 84 patients. J Neurol. 1998;245(3):137–42.

496. Kuehnen J, Schwartz A, Neff W, Hennerici M. Cranial nerve syndrome in thrombosis of the transverse/sigmoid sinuses. Brain. 1998;121 (Pt 2):381–8.

497. Crawford SC, Digre KB, Palmer CA, Bell DA, Osborn AG. Thrombosis of the deep venous drainage of the brain in adults. Analysis of seven cases with review of the literature. Arch Neurol. 1995;52(11):1101–8.

498. Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Navarro-Bonnet J, Ochoa-Guzmán A, Arauz-Góngora A, Barinagarrementería F, et al. Isolated vein thrombosis of the posterior fossa presenting as localized cerebellar venous infarctions or hemorrhages. Stroke. 2010;41(10):2358–61.

499. Aguiar de Sousa D, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Bousser M-G, Stam J, et al. Cerebral venous thrombosis causing posterior fossa lesions: description of a case series and assessment of safety of anticoagulation. Cerebrovasc Dis. 2014;38(5):384–8.

500. Shah LM, Khaleel ZL, Harnsberger HR, Wiggins RH. Mastoid findings secondary to posterior fossa dural venous sinus thrombosis. AJR Am J Roentgenol. 2013;201(2):406–11.

501. Afifi K, Bellanger G, Buyck PJ, Zuurbier SM, Esperon CG, Barboza MA, et al. Features of intracranial hemorrhage in cerebral venous thrombosis. J Neurol. 2020;267(11):3292–8.

502. Leavell Y, Khalid M, Tuhrim S, Dhamoon MS. Baseline characteristics and readmissions after cerebral venous sinus thrombosis in a nationally representative database. Cerebrovasc Dis. 2018;46(5–6):249–56.

503. Kairys N, Das JM, Garg M. Acute Subarachnoid Hemorrhage. En: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [Internet]. [Último acceso el 10 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085517/

504. Sun J, He Z, Nan G. Cerebral venous sinus thrombosis presenting with multifocal intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage: A case report: A case report. Medicine (Baltimore). 2018;97(50): e13476.

505. Sahin N, Solak A, Genc B, Bilgic N. Cerebral venous thrombosis as a rare cause of subarachnoid hemorrhage: case report and literature review. Clin Imaging. 2014;38(4):373–9.

506. Abbas A, Sawlani V, Hosseini AA. Subarachnoid hemorrhage secondary to cerebral venous sinus thrombosis. Clin Case Rep. 2018; 6(4):768–9.

507. Rebolledo-García D, Domínguez-Moreno R, González-Vargas Perfecto O. Trombosis venosa cerebral: lo que hay que saber. Med. interna Méx. 2019; 35 (4): 537-552.

508. El Hasbani G, Balaghi A, Assaker R, Rojas A, Troya M, Kofahi A, et al. Intraparenchymal hemorrhage and cerebral venous thrombosis in an adult with congenital porencephalic cyst presenting for generalized tonic-clonic seizures. Radiol Case Rep. 2020;15(1):95–9.

509. Geraldini F, De Cassai A, Correale C, Andreatta G, Grandis M, Navalesi P, et al. Predictors of deep-vein thrombosis in subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis. Acta Neurochir (Wien). 2020;162(9):2295–301.

510. Chater-Cure G, García-Roldán N, Vallejo-Puerta S, Fonnegra-Caballero A. Trombosis severa de senos venosos cerebrales Severe cerebral venous sinus thrombosis. Acta Neurol Colomb. 2009;25(4).

511. Kalita J, Chandra S, Misra UK. Significance of seizure in cerebral venous sinus thrombosis. Seizure. 2012;21(8):639–42.

512. Misra UK, Kalita J, Dubey D. A study of super refractory status epilepticus from India. Front Neurol. 2017; 8:636.

513. Eliaçik S, Savas ÖÖ, Komut E, Tan FU. Partial status epilepticus in cerebral venous sinus thrombosis, initial manifestation of polycythemia Vera. Ann Indian Acad Neurol. 2019;22(4):536–7.

514. Feng X, Zhao T, Liu J, Zhou C. Cerebral venous sinus thrombosis with cerebral hemorrhage presenting with status epilepticus in early pregnancy. Clin Lab. 2018;64(4):611–4.

515. Rajiv KR, Radhakrishnan A. Status epilepticus in pregnancy - Can we frame a uniform treatment protocol? Epilepsy Behav. 2019;101(Pt B):106376.

516. Kalita J, Misra UK, Singh VK, Dubey D. Predictors and outcome of status epilepticus in cerebral venous thrombosis. J Neurol. 2019;266(2):417–25.

517. Diaz JM, Schiffman JS, Urban ES, Maccario M. Superior sagittal sinus thrombosis and pulmonary embolism: a syndrome rediscovered. Acta Neurol Scand. 1992;86(4):390–6.

518. Forbes KP, Pipe JG, Heiserman JE. Evidence for cytotoxic edema in the pathogenesis of cerebral venous infarction. AJNR Am J Neuroradiol. 2001;22(3):450–5.

519. Ebke M, Jürgens K-U, Tomandl B, Merten U, Kastrup A. Surgical treatment of space occupying edema and hemorrhage due to cerebral venous thrombosis during pregnancy. Neurocrit Care. 2011;15(1):166–9.

520. Riva N, Ageno W. Cerebral and splanchnic vein thrombosis: Advances, challenges, and unanswered questions. J Clin Med. 2020;9(3):743.

521. Borhani Haghighi A, Edgell RC, Cruz-Flores S, Feen E, Piriyawat P, Vora N, et al. Mortality of cerebral venous-sinus thrombosis in a large national sample. Stroke. 2012;43(1):262–4.

522. Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser M-G, Stam J, Barinagarrementeria F, et al. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. Stroke. 2005;36(8):1720–5.

523. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, Heinecke A, Saunders D, Stoll M, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. Lancet Neurol. 2007;6(7):595–603.

524. Kristoffersen ES, Harper CE, Vetvik KG, Zarnovicky S, Hansen JM, Faiz KW. Incidence and mortality of cerebral venous thrombosis in a Norwegian population. Stroke. 2020;51(10):3023–9.

525. Shakibajahromi B, Haghighi AB, Salehi A, Vardanjani HM, Ghaedian M, Safari A, et al. Clinical and radiological characteristics and predictors of outcome of cerebral venous sinus thrombosis, a hospital-based study. Acta Neurol Belg. 2020;120(4):845–52.

526. Crassard I, Canhão P, Ferro JM, Bousser MG, Barinagarrementeria F, Stam J. Neurological worsening in the acute phase of cerebral venous thrombosis in ISCVT. Cerebrovasc Dis 2003; 16(Suppl 4): S60–S60.

527. Ferro JM, Lopes MG, Rosas MJ, Ferro MA, Fontes J, Cerebral Venous Thrombosis Portugese Collaborative Study Group. Long-term prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. results of the VENOPORT study. Cerebrovasc Dis. 2002;13(4):272–8.

528. Ferro JM, Bacelar-Nicolau H, Rodrigues T, Bacelar-Nicolau L, Canhão P, Crassard I, et al. Risk score to predict the outcome of patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis. Cerebrovasc Dis. 2009;28(1):39–44.

529. Girot M, Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F, et al. Predictors of outcome in patients with cerebral venous thrombosis and intracerebral hemorrhage. Stroke. 2007;38(2):337–42.

530. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F, Massaro A, et al. Delay in the diagnosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: influence on outcome: Influence on outcome. Stroke. 2009;40(9):3133–8.

531. Martinelli I, Bucciarelli P, Passamonti SM, Battaglioli T, Previtali E, Mannucci PM. Long-term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis. Circulation. 2010;121(25):2740–6.

532. Miranda B, Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F, et al. Venous thromboembolic events after cerebral vein thrombosis. Stroke. 2010;41(9):1901–6.

533. Gosk-Bierska I, Wysokinski W, Brown RD Jr, Karnicki K, Grill D, Wiste H, et al. Cerebral venous sinus thrombosis: Incidence of venous thrombosis recurrence and survival. Neurology. 2006;67(5):814–9.

534. Palazzo P, Agius P, Ingrand P, Ciron J, Lamy M, Berthomet A, et al. Venous thrombotic recurrence after cerebral venous thrombosis: A long-term follow-up study: A long-term follow-up study. Stroke. 2017;48(2):321–6.

535. Field TS. Recurrent venous thromboembolism after cerebral venous thrombosis: which lower-risk survivors are at risk for recurrence? Thromb Res. 2019; 182:182–3.

536. Albishi AM, Chakik R, Alshamrani AS. Recurrent unprovoked venous thrombosis (cerebral sinus thrombosis and mesenteric vein thrombosis) in young patient with crohn's disease: A case report and review. Case Rep Gastrointest Med. 2020; 2020:8863900.

537. Bucurescu S. Recurrent cerebral venous sinus thrombosis in a patient with increased factor VIII activity, increased lipoprotein (a) level and leukocytosis: a case report. J Vasc Interv Neurol. 2014;7(1):8–10.

538. Ali Z, Troncoso JC, Fowler DR. Recurrent cerebral venous thrombosis associated with heterozygote methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and sickle cell trait without homocysteinemia: an autopsy case report and review of literature. Forensic Sci Int. 2014;242: e52–5.

539. Teng X-Y, Han Y, Yin L, Xu F-F, Liu Z-J. A novel mutation of SERPINC1 in a patient presenting as recurrent cerebral sinus venous and portal vein thrombosis. Blood Coagul Fibrinolysis. 2020;31(3):229–32.

540. Tufano A, Guida A, Coppola A, Nardo A, Di Capua M, Quintavalle G, et al. Risk factors and recurrent thrombotic episodes in patients with cerebral venous thrombosis. Blood Transfus. 2014;12 Suppl 1: s337-42.

541. Lim HY, Ng C, Donnan G, Nandurkar H, Ho P. Ten years of cerebral venous thrombosis: male gender and myeloproliferative neoplasm is associated with thrombotic recurrence in unprovoked events. J Thromb Thrombolysis. 2016;42(3):423–31.

542. Liu K, Pei L, Gao Y, Zhao L, Fang H, Bunda B, et al. Dehydration status predicts short-term and long-term outcomes in patients with cerebral venous thrombosis. Neurocrit Care. 2019;30(2):478–83.

543. Cai H, Ye X, Zheng W, Ma L, Hu X, Jin X. Pitfalls in the diagnosis and initial management of acute cerebral venous thrombosis. Rev Cardiovasc Med. 2018;19(4):129–33.

544. Liberman AL, Bakradze E, Mchugh DC, Esenwa CC, Lipton RB. Assessing diagnostic error in cerebral venous thrombosis via detailed chart review. Diagnosis (Berl). 2019;6(4):361–7.

545. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. N Engl J Med. 2017;377(12):1177–87.

546. Aschwanden M, Labs KH, Jeanneret C, Gehrig A, Jaeger KA. The value of rapid D-dimer testing combined with structured clinical evaluation for the diagnosis of deep vein thrombosis. J Vasc Surg. 1999;30(5):929–35.

547. Alons IME, Jellema K, Wermer MJH, Algra A. D-dimer for the exclusion of cerebral venous thrombosis: a meta-analysis of low risk patients with isolated headache. BMC Neurol. 2015;15(1):118.

548. Smith E, Kumar V. BET 1: Does a normal D-dimer rule out cerebral venous sinus thrombosis (CVST)? Emerg Med J. 2018;35(6):396.2-397.

549. Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, Koch B, Biniek R, Schläfer J, et al. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? Stroke. 2004;35(12):2820–5.

550. Tekesin A, Tunç A. Inflammatory markers are beneficial in the early stages of cerebral venous thrombosis. Arq Neuropsiquiatr. 2019;77(2):101–5.

551. Dólera C, Peiró LZ, Antón JL, Navarro M. Trombosis de los senos venosos cerebrales: una emergencia neurológica poco frecuente. Med Intensiva. 2008;32(4):198.

552. Lui CC, Chen ST, Lee TY, Tsai CC. Cerebral venous thrombosis — diagnosis and treatment. En: Proceedings of the XIV Symposium Neuroradiologicum. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1991. p. 366–7.

553. Fleckenstein P, Tranum-Jensen J. Bases anatómicas del diagnóstico por imagen. Ed. 2. Madrid; Elsevier España; 2016.

554. Ferro JM, Canhão P. Cerebral venous sinus thrombosis: update on diagnosis and management. Curr Cardiol Rep. 2014;16(9):523.

555. Ghoneim A, Straiton J, Pollard C, Macdonald K, Jampana R. Imaging of cerebral venous thrombosis. Clin Radiol. 2020;75(4):254–64.

556. Garetier M, Rousset J, Pearson E, Tissot V, Gentric J-C, Nowak E, et al. Value of spontaneous hyperdensity of cerebral venous thrombosis on helical CT. Acta Radiol. 2014;55(10):1245–52.

557. Giraldo EA, Petrinjac-Nenadic R. The “cord sign” in cerebral venous thrombosis associated with high plasma levels of factor VIII. Neurocrit Care. 2011;15(1):186–9.

558. Hirsch M, Torres G A. Trombosis venosa intracraneal: Signos imaginologicos y errores frecuentes. Rev Chil Radiol. 2010;16(4):175–87.

559. Kitamura Y, Hara K, Tsunematsu K. Isolated superficial sylvian vein thrombosis with long cord sign: case report and review of the literature. Neurol Med Chir (Tokyo). 2014;54(3):253–9.

560. Khosravi M, Hill CS, Kitchen N. Cord sign: cortical venous thrombosis evolving to a ring enhancing lesion. Br J Neurosurg. 2013;27(1):139–40.

561. Lafitte F, Boukobza M, Guichard JP, Reizine D, Woimant F, Merland JJ. Deep cerebral venous thrombosis: imaging in eight cases. Neuroradiology. 1999;41(6):410–8.

562. Lin H-C, Chen C-H, Khor G-T, Huang P. Cord sign facilitates the early diagnosis of deep cerebral vein thrombosis. Am J Emerg Med. 2012;30(1): 252.e1-3.

563. Virapongse C, Cazenave C, Quisling R, Sarwar M, Hunter S. The empty delta sign: frequency and significance in 76 cases of dural sinus thrombosis. Radiology. 1987;162(3):779–85.

564. Chaudhary MY, Ahmed I, Afzal B, Raza M, Nazir R, Khan N. Dural sinus thrombosis: frequency and imaging diagnosis. J Coll Physicians Surg Pak. 2006;16(6):400–3.

565. Grosman H, St Louis EL, Gray RR. The role of CT and DSA in cranial sino-venous occlusion. Can Assoc Radiol J. 1987;38(3):183–9.

566. Garland J, Kesha K, Vertes D, Modahl L, Milne D, Ruder T, et al. Empty delta sign on unenhanced postmortem computed tomography scan in cerebral venous thrombosis. Am J Forensic Med Pathol. 2018;39(4):360–3.

567. Wasay M, Azeemuddin M. Neuroimaging of cerebral venous thrombosis. J Neuroimaging. 2005;15(2):118–28.

568. Dmytriw AA, Song JSA, Yu E, Poon CS. Cerebral venous thrombosis: state of the art diagnosis and management. Neuroradiology. 2018;60(7):669–85.

569. Sonoo, T., Gunshin, M., Son, D., Nakajima, S., Kitamura, K., Yahagi, N., & Wong, J. G. (2014). Cerebral venous thrombosis and "Dense Triangle Sign" on unenhanced head computed tomographic scan. The American journal of emergency medicine, 32(2), 192.e3–192.e192004.

570. Kuo Y-H, Chao C-M, Lai C-C. Cord sign in cerebral venous thrombosis. QJM. 2017;111(5):339.

571. Santarelli I, Manzella P, Gimeno C, Gasco González F, Gluj N., Volpacchio M, Fernández S. Signo del delta vacío como diagnóstico de trombosis del seno sagital superior. Medicina (B. Aires). 2021; 81(5): 874-874.

572. Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, Gaskill-Shipley MF. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. Radiographics. 2006;26 Suppl 1(suppl_1): S19-41; discussion S42-3.

573. Puig J, Pedraza S, Blasco G, Serena J. Actualización en el diagnóstico neurorradiológico de la trombosis venosa cerebral. Radiologia. 2009;51(4):351–61.

574. Kristoffersen ES, Harper CE, Vetvik KG, Faiz KW. Cerebral venous thrombosis - epidemiology, diagnosis and treatment. Tidsskr Nor Laegeforen. 2018;138(12).

575. Teasdale E. Cerebral venous thrombosis: making the most of imaging. J R Soc Med. 2000;93(5):234–7.

576. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. Nat Rev Neurol. 2017;13(9):555–65.

577. Moreno-Ramos MD, Rodríguez-romero R, Peña PP De, Monreal-monsalve JRC. Diagnóstico de trombosis venosas cerebrales mediante técnicas no invasivas Noninvasive diagnosis of cerebral venous thrombosis. Radiologia. 2006;48(2):79–86.

578. Lee S-K, terBrugge KG. Cerebral venous thrombosis in adults: the role of imaging evaluation and management. Neuroimaging Clin N Am. 2003;13(1):139–52.

579. Poon CS, Chang J-K, Swarnkar A, Johnson MH, Wasenko J. Radiologic diagnosis of cerebral venous thrombosis: pictorial review. AJR Am J Roentgenol. 2007;189(6 Suppl): S64-75.

580. Oppenheim C, Domigo V, Gauvrit J-Y, Lamy C, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pruvo J-P, et al. Subarachnoid hemorrhage as the initial presentation of dural sinus thrombosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26(3):614–7.

581. Haage P, Krings T, Schmitz-Rode T. Nontraumatic vascular emergencies: imaging and intervention in acute venous occlusion. Eur Radiol. 2002;12(11):2627–43.

582. Klingebiel R, Busch M, Bohner G, Zimmer C, Hoffmann O, Masuhr F. Multi-slice CT angiography in the evaluation of patients with acute cerebrovascular disease – a promising new diagnostic tool. J Neurol. 2002;249(1):43–9.

583. Casey SO, Alberico RA, Patel M, Jimenez JM, Ozsvath RR, Maguire WM, et al. Cerebral CT venography. Radiology. 1996;198(1):163–70.

584. Wetzel SG, Kirsch E, Stock KW, Kolbe M, Kaim A, Radue EW. Cerebral veins: comparative study of CT venography with intraarterial digital subtraction angiography. AJNR Am J Neuroradiol. 1999;20(2):249–55.

585. van Dam LF, van Walderveen MAA, Kroft LJM, Kruyt ND, Wermer MJH, van Osch MJP, et al. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis - A critical review. Thromb Res. 2020; 189:132–9.

586. Majoie CBLM, van Straten M, Venema HW, den Heeten GJ. Multisection CT venography of the dural sinuses and cerebral veins by using matched mask bone elimination. AJNR Am J Neuroradiol. 2004;25(5):787–91.

587. Gratama van Andel HA, van Boven LJ, van Walderveen MA, Venema HW, van Rijn JC, Stam J, et al. Interobserver variability in the detection of cerebral venous thrombosis using CT venography with matched mask bone elimination. Clin Neurol Neurosurg. 2009;111(9):717–23.

588. Ozsvath RR, Casey SO, Lustrin ES, Alberico RA, Hassankhani A, Patel M. Cerebral venography: comparison of CT and MR projection venography. AJR Am J Roentgenol. 1997;169(6):1699–707.

589. Sociedad Española de Neurorradiología. Guías de ictus agudo. Trombosis venosa cerebral. Madrid, España. [Internet]. [Último acceso el 7 de febrero de 2022]. Disponible en: http://www.senr.org

590. Carrasco Muñoz S, Calles Blanco C, Marcin J, Fernández Álvarez C, Lafuente Martínez J. Contrastes basados en gadolinio utilizados en resonancia magnética. Radiologia. 2014;56 Suppl 1:21–8.

591. Issar P, Chinna S, Issar SK. Evaluation of Cerebral Venous Thrombosis by CT, MRI and MR Venography. J Assoc Physicians India. 2017;65(11):16–21.

592. Bianchi D, Maeder P, Bogousslavsky J, Schnyder P, Meuli RA. Diagnosis of cerebral venous thrombosis with routine magnetic resonance: An update. Eur Neurol. 1998;40(4):179–90.

593. Zimmerman RD, Ernst RJ. Neuroimaging of cerebral venous thrombosis. Neuroimagen Clin North Am 1992; 2: 463–485

594. Patel D, Machnowska M, Symons S, Yeung R, Fox AJ, Aviv RI, et al. Diagnostic performance of routine brain MRI sequences for Dural venous sinus thrombosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2016;37(11):2026–32.

595. Hinman JM, Provenzale JM. Hypointense thrombus on T2-weighted MR imaging: a potential pitfall in the diagnosis of dural sinus thrombosis. Eur J Radiol. 2002;41(2):147–52.

596. Provenzale JM, Joseph GJ, Barboriak DP. Dural sinus thrombosis: findings on CT and MR imaging and diagnostic pitfalls. AJR Am J Roentgenol. 1998;170(3):777–83.

597. Aguiar de Sousa D, Lucas Neto L, Jung S, Penas S, Panos L, Heldner MR, et al. Brush sign is associated with increased severity in cerebral venous thrombosis. Stroke. 2019;50(6):1574–7.

598. Canedo-Antelo M, Baleato-González S, Mosqueira AJ, Casas-Martínez J, Oleaga L, Vilanova JC, et al. Radiologic clues to cerebral venous thrombosis. Radiographics. 2019;39(6):1611–28.

599. Diego I, Francisca Pozo González S, Martín Pérez, MÁ, Gallego García S. Trombosis venosa cerebral: revisión a propósito de un caso. Nuevo Hosp. 2020; XVI (2020):28–34.

600. Idbaih A, Boukobza M, Crassard I, Porcher R, Bousser M-G, Chabriat H. MRI of clot in cerebral venous thrombosis: high diagnostic value of susceptibility-weighted images: High diagnostic value of susceptibility-weighted images. Stroke. 2006;37(4):991–5.

601. Selim M, Fink J, Linfante I, Kumar S, Schlaug G, Caplan LR. Diagnosis of cerebral venous thrombosis with echo-planar T2*-weighted magnetic resonance imaging. Arch Neurol. 2002;59(6):1021–6.

602. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. Radiographics. 2009;29(5):1433–49.

603. Paliwal AK, Gupta M, Peeyush P, Sharma V. Imaging the diverse presentations of cerebral venous thrombosis occurring at high altitude area in Armed Forces personnel: Case series. Med J Armed Forces India. 2019;75(3):282–7.

604. Dormont D, Anxionnat R, Evrard S, Louaille C, Chiras J, Marsault C. MRI in cerebral venous thrombosis. J Neuroradiol. 1994;21(2):81–99.

605. Isensee C, Reul J, Thron A. Magnetic resonance imaging of thrombosed dural sinuses. Stroke. 1994;25(1):29–34.

606. Tsai FY, Wang AM, Matovich VB, Lavin M, Berberian B, Simonson TM, et al. MR staging of acute dural sinus thrombosis: correlation with venous pressure measurements and implications for treatment and prognosis. AJNR Am J Neuroradiol. 1995;16(5):1021–9.

607. Yang Q, Duan J, Fan Z, Qu X, Xie Y, Nguyen C, et al. Early detection and quantification of cerebral venous thrombosis by magnetic resonance black-blood thrombus imaging. Stroke. 2016;47(2):404–9.

608. Wu X, Sun J, Chen Z, Ding Y, Meng R. Magnetic resonance black-blood thrombus imaging can confirm chronic cerebral venous thrombosis: a case report and literature review. J Int Med Res. 2021;49(5):3000605211017001.

609. Vilanova Gallart P, Muñiz Ribas B, Moreno Pigem J. Angiografía por resonancia magnética: técnica y aplicaciones en el estudio de la estenosis de carótida. Imagen Diagn. 2014;5(1):24–31.

610. Liauw L, van Buchem MA, Spilt A, de Bruïne FT, van den Berg R, Hermans J, et al. MR angiography of the intracranial venous system. Radiology. 2000;214(3):678–82.

611. Morita S, Masukawa A, Suzuki K, Hirata M, Kojima S, Ueno E. Unenhanced MR angiography: techniques and clinical applications in patients with chronic kidney disease. Radiographics. 2011;31(2): E13-33.

612. Farb RI, Scott JN, Willinsky RA, Montanera WJ, Wright GA, terBrugge KG. Intracranial venous system: Gadolinium-enhanced three-dimensional MR venography with auto-triggered elliptic centric-ordered sequence—initial experience. Radiology. 2003;226(1):203–9.

613. Gao L, Xu W, Li T, Yu X, Cao S, Xu H, et al. Accuracy of magnetic resonance venography in diagnosing cerebral venous sinus thrombosis. Thromb Res. 2018; 167:64–73.

614. Tsai FY, Nguyen B, Lin W-C, Hsueh C-J, Yen A, Meng K, et al. Endovascular procedures for cerebrovenous disorders. Acta Neurochir Suppl. 2008; 101:83–6.

615. Janjua N. Cerebral angiography and venography for evaluation of cerebral venous thrombosis. J Pak Med Assoc. 2006;56(11):527–30.

616. Canhão P, Batista P, Ferro JM. Venous transcranial Doppler in acute dural sinus thrombosis. J Neurol. 1998;245(5):276–9.

617. Zhu X, Liu M, Gong X, Jin Z, Wang F, Wei S, et al. Transcranial color-coded sonography for the detection of cerebral veins and sinuses and diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. Ultrasound Med Biol. 2019; 45(10):2649–57.

618. Zhu X, Gong X, Zhang B, Zhou S, Wang F, He W. Application of transcranial color-coded duplex sonography in the diagnosis and management of straight sinus thrombosis with Dural arteriovenous fistulae: A case report: A case report. Neurologist. 2020;25(6):180–6.

619. Ries S, Steinke W, Neff KW, Hennerici M. Echocontrast-enhanced transcranial color-coded sonography for the diagnosis of transverse sinus venous thrombosis. Stroke. 1997;28(4):696–700.

620. Hsu H-Y, Wang P-Y, Chen CC-C, Hu H-H. Dural arteriovenous fistula after cerebral sinus thrombosis: a case study of serial venous transcranial color-coded sonography. J Ultrasound Med. 2004;23(8):1095–100.

621. Parvizi M, Farzanefar S, Tafakhori A, Gholami M, Johari Daha F, Saffar H, et al. Imaging of clot by 99mTc-HMPAO labeled platelet in animal model induced thrombosis. Iran J Pharm Res. otoño de 2020;19(4):76–84.

622. Tafakhori A, Parvizi M, Farzanefar S, Ahmadzadehfar H, Khalaj A, Naseri M, et al. Clinical use of 99mTc-HMPAO-labeled platelets in cerebral sinus thrombosis imaging. Acta Neurol Belg. 2019;119(4):549–53.

623. Singh M, Nagashima M, Inoue Y. Anatomical variations of occipital bone impressions for dural venous sinuses around the torcular Herophili, with special reference to the consideration of clinical significance. Surg Radiol Anat. 2004;26(6):480–7.

624. Leach J, Fortuna R, Jones B, Gaskill-Shipley M. Imaging of Cerebral Venous Thrombosis: Current Techniques, Spectrum of Findings, and Diagnostic Pitfalls. RadioGraphics. 2006;26(suppl_1): S19-S41.

625. Rao KC, Knipp HC, Wagner EJ. Computed tomographic findings in cerebral sinus and venous thrombosis. Radiology. 1981;140(2):391–8.

626. Leach JL, Jones BV, Tomsick TA, Stewart CA, Balko MG. Normal appearance of arachnoid granulations on contrast-enhanced CT and MR of the brain: differentiation from dural sinus disease. AJNR Am J Neuroradiol. 1996;17(8):1523–32.

627. Diacinti D, Cartocci G, Colonnese C. Cerebral venous thrombosis: A case series and a neuroimaging review of the literature. J Clin Neurosci. 2018; 58:142–7.

628. Ozturk K, Soylu E, Parlak M. Dural venous sinus thrombosis: The combination of noncontrast CT, MRI and PC-MR venography to enhance accuracy. Neuroradiol J. 2018;31(5):473–81.

629. Alshoabi SA. Cerebral venous sinus thrombosis: A diagnostic challenge in a rare presentation. Brain Circ. 2017;3(4):227–30.

630. Hedderich DM, Ferro JM, Kunz WG. Diagnostic imaging in the management of patients with possible cerebral venous thrombosis: a cost-effectiveness analysis. Neuroradiology. 2019;61(10):1155–63.

631. Pérez Lázaro C, López-Bravo A, Gómez-Escalonilla Escobar C, Aguirre C, de Felipe A, de la Riva P, et al. Manejo de la trombosis venosa cerebral en España: estudio descriptivo MOTIVATE. Neurol (Engl Ed). 2021; 39: 226-34

632. Pérez Nellar J, Scherle Matamoros C, Roselló Silva H. Trombosis venosa cerebral. Rev cubana med. 2007; 46(3).

633. Coutinho JM, Stam J. How to treat cerebral venous and sinus thrombosis. J Thromb Haemost. 2010;8(5):877–83.

634. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. Lancet. 1991;338(8767):597–600.

635. de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. Stroke. 1999;30(3):484–8.

636. Stam J, De Bruijn SF, DeVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2002;(4):CD002005. [Último acceso el 12 de abril de 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519565/

637. Einhäupl K, Stam J, Bousser M-G, De Bruijn SFTM, Ferro JM, Martinelli I, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients: Cerebral sinus and venous thrombosis. Eur J Neurol. 2010;17(10):1229–35.

638. Coutinho J, de Bruijn SF, deVeber G, Stam J. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. Cochrane Libr. 2011;

639. Ferro JM, Bousser M-G, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – Endorsed by the European Academy of Neurology. Eur Stroke J. 2017;2(3):195–221.

640. Fernández PL. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. Editorial Médica Panamericana S.A.; Madrid, 2015.

641. Shafqat S, Kamal AK, Wasay M. Heparin in the treatment of cerebral venous thrombosis. J Pak Med Assoc. 2006;56(11):541–3.

642. Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Bousser M-G, Stam J, et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. Stroke. 2010;41(11):2575–80.

643. Misra UK, Kalita J, Chandra S, Kumar B, Bansal V. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial: LMWH versus unfractionated heparin in CVST. Eur J Neurol. 2012;19(7):1030–6.

644. Afshari D, Moradian N, Nasiri F, Razazian N, Bostani A, Sariaslani P. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis. Neurosciences (Riyadh). 2015;20(4):357–61.

645. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, Cowley P, Werring DJ. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. Pract Neurol. 2020;20(5):356–67.

646. Sader N, de Lotbinière-Bassett M, Tso MK, Hamilton M. Management of venous sinus thrombosis. Neurosurg Clin N Am. 2018;29(4):585–94.

647. Brucker AB, Vollert-Rogenhofer H, Wagner M, Stieglbauer K, Felber S, Trenkler J, et al. Heparin treatment in acute cerebral sinus venous thrombosis: A retrospective clinical and MR analysis of 42 cases. Cerebrovasc Dis. 1998;8(6):331–7.

648. Wingerchuk DM, Wijdicks EFM, Fulgham JR. Cerebral venous thrombosis complicated by hemorrhagic infarction: Factors affecting the initiation and safety of anticoagulation. Cerebrovasc Dis. 1998;8(1):25–30.

649. Al Rawahi B, Almegren M, Carrier M. The efficacy and safety of anticoagulation in cerebral vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2018; 169:135–9.

650. Shlobin NA, LoPresti MA, Beestrum M, Lam S. Treatment of pediatric cerebral venous sinus thromboses: the role of anticoagulation. Childs Nerv Syst. 2020;36(11):2621–33.

651. Schobess R, Düring C, Bidlingmaier C, Heinecke A, Merkel N, Nowak-Göttl U. Long-term safety and efficacy data on childhood venous thrombosis treated with a low molecular weight heparin: an open-label pilot study of once-daily versus twice-daily enoxaparin administration. Haematologica. 2006;91(12):1701–4.

652. Moharir MD, Shroff M, Stephens D, Pontigon A-M, Chan A, MacGregor D, et al. Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: a safety and outcome study. Ann Neurol. 2010;67(5):590–9.

653. Vines FS, Davis DO. Clinical-radiological correlation in cerebral venous occlusive disease. Radiology. 1971;98(1):9–22.

654. Horowitz M, Purdy P, Unwin H, Carstens G 3rd, Greenlee R, Hise J, et al. Treatment of dural sinus thrombosis using selective catheterization and urokinase. Ann Neurol. 1995;38(1):58–67.

655. Kim SY, Suh JH. Direct endovascular thrombolytic therapy for dural sinus thrombosis: infusion of alteplase. AJNR Am J Neuroradiol. 1997;18(4):639–45.

656. Frey JL, Muro GJ, McDougall CG, Dean BL, Jahnke HK. Cerebral venous thrombosis: Combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. Stroke. 1999;30(3):489–94.

657. Ciccone A, Canhão P, Falcão F, Ferro JM, Sterzi R. Thrombolysis for cerebral vein and Dural sinus thrombosis. Stroke. 2004;35(10):2428–2428.

658. Viegas LD, Stolz E, Canhão P, Ferro JM. Systemic thrombolysis for cerebral venous and dural sinus thrombosis: a systematic review. Cerebrovasc Dis. 2014;37(1):43–50.

659. Lee S-K, Mokin M, Hetts SW, Fifi JT, Bousser M-G, Fraser JF. Current endovascular strategies for cerebral venous thrombosis: report of the SNIS Standards and Guidelines Committee. J Neurointerv Surg. 2018;10(8):803–10.

660. Bushnaq S, Kareem SA, Liaw N, Alenzi B, Ahmed MK, Bushnaq M, et al. First off label endovascular clinical experience to treat diffuse Cerebral Venous Sinus Thrombosis using the INARI FlowTriever system: Case report. Front Neurol. 2021; 12:778842.

661. Siddiqui FM, Dandapat S, Banerjee C, Zuurbier SM, Johnson M, Stam J, et al. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: Systematic review of 185 cases. Stroke. 2015;46(5):1263–8.

662. Ilyas A, Chen C-J, Raper DM, Ding D, Buell T, Mastorakos P, et al. Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. J Neurointerv Surg. 2017;9(11):1086–92.

663. Chen C, Li X, Huang L, Zhang J, Chen S, Ye H, et al. Mechanical thrombectomy with intraoperative local thrombolysis versus mechanical thrombectomy with continuous thrombolysis for treatment of cerebral venous sinus thrombosis: A systematic review of 82 cases. World Neurosurg. 2019; 125:489-497.e14.

664. Lewis W, Saber H, Sadeghi M, Rajah G, Narayanan S. Transvenous endovascular recanalization for cerebral venous thrombosis: A systematic review and meta-analysis. World Neurosurg. 2019; 130:341–50.

665. Coutinho JM, Zuurbier SM, Bousser M-G, Ji X, Canhão P, Roos YB, et al. Effect of endovascular treatment with medical management vs standard care on severe Cerebral Venous Thrombosis: The TO-ACT randomized clinical trial: The TO-ACT randomized clinical trial. JAMA Neurol. 2020;77(8):966–73.

666. Ropper AH, Klein JP. Cerebral venous thrombosis. N Engl J Med. 2021;385(1):59–64.

667. Li X, Li T, Fan Y. Efficacy of intravascular mechanical thrombectomy combined with thrombolysis and anticoagulant therapy in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis and its effect on neurological function and coagulation indices. Am J Transl Res. 2021;13(6):6921–8.

668. Xu Z, Li X, Feng D, Wang T, Xu X, Deng R, et al. Endovascular therapy versus anticoagulation for treatment of cerebral venous sinus thrombosis: A meta-analysis: A meta-analysis. Neurologist. 2021;27(2):69–73.

669. Enam SA. Role of surgery in cerebral venous sinus thrombosis. J Pak Med Assoc. 2006;56(11):543–7.

670. Roethlisberger M, Gut L, Zumofen DW, Fisch U, Boss O, Maldaner N, et al. Cerebral venous thrombosis requiring invasive treatment for elevated intracranial pressure in women with combined hormonal contraceptive intake: risk factors, anatomical distribution, and clinical presentation. Neurosurg Focus. 2018;45(1): E12.

671. Avanali R, Gopalakrishnan MS, Devi BI, Bhat DI, Shukla DP, Shanbhag NC. Role of decompressive craniectomy in the management of cerebral venous sinus thrombosis. Front Neurol. 2019; 10:511.

672. Ferro JM, Pinto F. Poststroke epilepsy: epidemiology, pathophysiology and management. Drugs Aging. 2004;21(10):639–53.

673. Ferro JM, Canhão P, Bousser M-G, Stam J, Barinagarrementeria F, ISCVT Investigators. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. Stroke. 2008;39(4):1152–8.

674. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2016;149(2):315–52.

675. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing G-J, et al. Executive summary: Antithrombotic therapy for VTE disease: Second update of the CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2021;160(6):2247–59.

676. Yaghi S, Shu L, Bakradze E, Salehi Omran S, Giles JA, Amar JY, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in the treatment of cerebral venous thrombosis (ACTION-CVT): A multicenter international study. Stroke. 2022;53(3):728–38.

677. Nepal G, Kharel S, Bhagat R, Ka Shing Y, Ariel Coghlan M, Poudyal P, et al. Safety and efficacy of Direct Oral Anticoagulants in cerebral venous thrombosis: A meta-analysis. Acta Neurol Scand. 2022;145(1):10–23.

678. Geisbüsch C, Richter D, Herweh C, Ringleb PA, Nagel S. Novel factor xa inhibitor for the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis: first experience in 7 patients: First experience in 7 patients. Stroke. 2014;45(8):2469–71.

679. Cappellari M, Bovi P. Direct oral anticoagulants in patients with cervical artery dissection and cerebral venous thrombosis. A case series and review of the literature. Int J Cardiol. 2017; 244:282–4.

680. Shankar Iyer R, Tcr R, Akhtar S, Muthukalathi K, Kumar P, Muthukumar K. Is it safe to treat cerebral venous thrombosis with oral rivaroxaban without heparin? A preliminary study from 20 patients. Clin Neurol Neurosurg. 2018; 175:108–11.

681. Fayyaz M, Abbas F, Kashif T. The role of warfarin and rivaroxaban in the treatment of cerebral venous thrombosis. Cureus. 2019;11(5): e4589.

682. Sui J, Zhang Y, Yang L, Wang H, Xu J, Wei R, et al. Successful treatment with rivaroxaban of cerebral venous thrombosis and bone marrow necrosis induced by pegaspargase: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2017;96(46): e8715.

683. Bajko Z, Maier S, Motataianu A, Filep RC, Stoian A, Andone S, et al. Rivaroxaban for the treatment of cerebral venous thrombosis: a single-center experience. Acta Neurol Belg. 2022;122(1):105–11.

684. Mendonça MD, Barbosa R, Cruz-e-Silva V, Calado S, Viana-Baptista M. Oral direct thrombin inhibitor as an alternative in the management of cerebral venous thrombosis: a series of 15 patients. Int J Stroke. 2015;10(7):1115–8.

685. Ferro JM, Dentali F, Coutinho JM, Kobayashi A, Caria J, Desch M, et al. Rationale, design, and protocol of a randomized controlled trial of the safety and efficacy of dabigatran etexilate versus dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis. Int J Stroke. 2018;13(7):766–70.

686. Diener H-C, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. N Engl J Med. 2019;380(20):1906–17.

687. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alasheev A, Canhão P, et al. Safety and efficacy of dabigatran etexilate vs dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. JAMA Neurol. 2019;76(12):1457–65.

688. Mareev VY, Mareev YV. Role of anticoagulants in therapy and prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials with apixaban. Kardiologiia. 2022;62(3):4–15.

689. Rao SK, Ibrahim M, Hanni CM, Suchdev K, Parker D, Rajamani K, et al. Apixaban for the treatment of cerebral venous thrombosis: A case series. J Neurol Sci. 2017; 381:318–20.

690. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl): e737S-e801S.

691. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood Adv. 2018;2(22):3292–316.

692. Connor P, Sánchez van Kammen M, Lensing AWA, Chalmers E, Kállay K, Hege K, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT). Blood Adv. 2020;4(24):6250–8.

693. Sánchez van Kammen M, Male C, Connor P, Monagle P, Coutinho JM, Lensing AWA, et al. Anticoagulant treatment for pediatric infection-related cerebral venous thrombosis. Pediatr Neurol. 2022; 128:20–4.

694. Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Matar CF, Terrenato I, Sperati F, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6(1):CD006650.

695. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing G-J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Second update of the CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2021;160(6): e545–608.

696. Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M. Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy study by direct fetal blood sampling under ultrasound. Thromb Res. 1984;34(6):557–60.

697. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, Toulemonde F. Low molecular weight heparin (CY 216) does not cross the placenta during the third trimester of pregnancy. Thromb Haemost. 1987;57(2):234.

698. Pauli RMN, Lian JB, Mosher DF, Suttie JW. Association of congenital deficiency of multiple vitamin K-dependent coagulation factors and the phenotype of the warfarin embryopathy: clues to the mechanism of teratogenicity of coumarin derivatives. Am J Hum Genet. 1987;41(4):566–83.

699. ACOG Practice Bulletin no. 196: Thromboembolism in pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;132(1): e1–17.

700. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Chest. 2012;141(2): e601S-e636S.

701. Field TS, Hill MD. Cerebral venous thrombosis: We should ask the right questions to get better answers. Stroke. 2019;50(6):1598–604.

702. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American stroke association. Stroke. 2014;45(5):1545–88.

703. Vasaghi Gharamaleki M, Habibagahi M, Hooshmandi E, Tabrizi R, Arsang-Jang S, Barzegar Z, et al. The hospitalization rate of cerebral venous sinus thrombosis before and during COVID-19 pandemic era: A single-center retrospective cohort study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2022;31(7):106468.

704. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1023–6.

705. Simonetto M, Wechsler PM, Merkler AE. Stroke treatment in the era of COVID-19: A review. Curr Treat Options Neurol. 2022;24(4):155–71.

706. Garcia-Azorin D, Baykan B, Beghi E, Doheim MF, Fernandez-de-Las-Penas C, Gezegen H, et al. Timing of headache after COVID-19 vaccines and its association with cerebrovascular events: An analysis of 41,700 VAERS reports. Cephalalgia. 2022;42(11–12):1207–17.

707. Diferentes tipos de vacunas contra la COVID-19: cómo funcionan. Mayo Clinic. 2021 [Internet] [Último acceso el 18 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/different-types-of-covid-19-vaccines/art-20506465

708. Cascio Rizzo A, Giussani G, Agostoni EC. Ischemic stroke and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia following COVID-19 vaccine: A case report with systematic review of the literature. Cerebrovasc Dis. 2022;51(6):722–34.

709. Sánchez van Kammen M, Aguiar de Sousa D, Poli S, Cordonnier C, Heldner MR, van de Munckhof A, et al. Characteristics and Outcomes of patients with cerebral venous sinus thrombosis in SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. JAMA Neurol. 2021;78(11):1314–23.

710. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2124–30.

711. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, Lester W, Bagot C, Craven B, et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. N Engl J Med. 2021;385(18):1680–9.

712. Chaves Brenes L. Nuevos Anticoagulantes en Cardiología. Rev Costarric Cardiol. 2014;16(1):17–22.