

4 11233
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA
Y NEUROCIRUGIA

FACTORES PRONOSTICOS DE LA TROMBOSIS
VENOSA CEREBRAL: ESTUDIO DE 78 CASOS

Carolina Cantu

TRABAJO DE TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO
UNIVERSITARIO DE:
NEUROLOGO
P R E S E N T A:
DR. CARLOS G. CANTU BRITO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION

I. TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

DESCRIPCION GENERAL

II. FACTORES PRONOSTICOS DE LA TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL: ESTUDIO DE 78 CASOS

OBJETIVOS

MATERIAL CLINICO Y METODO

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

La Trombosis venosa cerebral es un padecimiento poco común que tiende a afectar a individuos jóvenes y puede tener una evolución grave y mortal. Debido a que es una enfermedad poco frecuente, existen pocas publicaciones a nivel mundial que cuenten con un número de casos suficiente para realizar un análisis adecuado de las diferentes características del padecimiento. Uno de los aspectos más interesantes de esta enfermedad es el relacionado con el pronóstico, ya que por un lado puede presentarse con una evolución favorable con recuperación completa, lo que sucede en aproximadamente el 70 por ciento de los casos, o puede tener una evolución desfavorable llevando a la defunción o secuelas graves. Hasta la actualidad ha resultado difícil establecer -- en forma adecuada cuales son los factores relacionados con el pronóstico de la Trombosis Venosa Cerebral. Tomando en cuenta la casuística encontrada en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, decidimos realizar el siguiente estudio sobre la Trombosis Venosa Cerebral, con énfasis especial en los factores asociados a la morbimortalidad. - La tesis se ha dividido en dos partes; en la primera se hace la descripción general del padecimiento de acuerdo a lo descrito en la literatura neurológica, y en la segunda parte se hace el análisis de los casos estudiados en el INNN.

I. TROMBOSIS VENENOSA CEREBRAL

I DESCRIPCION GENERAL

En forma tradicional se ha dividido a la trombosis de las venas y los senos duros venosos cerebrales en dos grupos: (1) Primaria o aséptica, en la cual la inflamación local no participa en su génesis, y (2) Secundaria o séptica, que ocurre como consecuencia directa de un proceso infeccioso. Esta distinción parece cada vez más arbitraria ya que la tromboflebitis purulenta franca constituye una rareza en la actualidad y la gran mayoría de los casos son asépticos (1). Asimismo, se ha demostrado que sólo ocasionalmente ocurre la trombosis aislada de una vena o seno venoso en particular y a menudo se encuentra afección más difusa del sistema venoso cerebral. Por lo tanto, es más adecuado referirse a esta patología bajo el término genérico de TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL (2). La única excepción a estas consideraciones es la trombosis del seno cavernoso, entidad clínica bien definida y con frecuencia séptica, por lo que se excluye de la discusión del presente trabajo.

La Trombosis Venosa Cerebral (TVC) es un síndrome que resulta de alguna otra entidad patológica que puede inicialmente no ser obvia. La primera referencia detallada de un caso TVC se publicó en 1825 por Ribes, en un paciente con carcinoma metastásico al SNC, y tres años más tarde J. Abercrombie describe el primer caso relacionado con el

puerperio; en 1988 W. Gowers reconoce la existencia de la trombosis venosa intracranial aséptica (3). Desde entonces se han identificado diversas causas de TVC que se han publicado como casos aislados o en series, la mayoría de material de autopsia (5-11).

ANATOMIA DEL SISTEMA VENOSO CEREBRAL

La revisión breve de los aspectos relevantes de la anatomía del sistema venoso cerebral (12-15), permitir comprender mejor las diversas características clínicas y radiológicas de la TVC.

El drenaje venoso cerebral puede dividirse en un sistema superficial y uno profundo. El sistema superficial se origina a partir de venas medulares intracerebrales, muy pequeñas, que en condiciones normales no se observan en la angiografía cerebral. Estas venas drenan la corteza y los 2 cm adyacentes de la sustancia blanca; el flujo venoso es hacia el exterior para convertirse en las venas cerebrales superficiales o exteriores. Existe considerable variación en el número y curso de estas venas y hay múltiples canales anastomóticos entre ellas. Entre las venas superficiales se encuentran las cerebrales superiores e inferiores que drenan la mayor parte de la superficie de los hemisferios cerebrales y terminan en los senos duros, sobre todo en el seno longitudinal superior (SLS) y el seno transversal (ST); la vena cerebral media superficial transcurre por la cisura de Silvio y drena hacia

el seno cavernoso, aunque la presencia de importantes canales anastomóticos permiten el drenaje en otras direcciones, como la gran vena de Trolard y la vena de Labbé que comunican la vena media superficial con el SSS y el ST, respectivamente; y la vena cerebral media profunda, que a pesar de ser vena superficial (drena la corteza insular y opercular adyacente), se une a la vena cerebral anterior para formar la vena basal de Rosenthal que drena al sistema profundo al terminar en la gran vena de Galeno.

El sistema profundo se forma a partir de las venas medulares profundas que drenan el resto de la sustancia blanca, los ganglios basales y el diencéfalo; se unen en los ángulos de los ventrículos laterales y forman el plexo subependimario. Las venas de este plexo drenan en las venas cerebrales internas que se unen a la gran vena de Galeno, que se continua con el seno recto.

Los senos venosos derales son estructuras vasculares únicas que se encuentran en el tejido fibroso de la duramadre. Representan separaciones revestidas de endotelio de las capas interna y externa de la duramadre craneal.

El seno longitudinal superior se extiende desde el agujero ciego del hueso frontal hasta la protuberancia occipital interna; está ubicado a lo largo del borde adherente de la hoz del cerebro, es de forma triangular y aumenta progresivamente de tamaño desde su origen hasta su terminación

en la confluencia de los senos, y finaliza principalmente en el seno transversal derecho. Es el seno venoso afectado con más frecuencia en la TVC.

El seno longitudinal inferior (SLI) cursa por el borde libre de la hoz del cerebro, por encima del cuerpo calloso, y se une a nivel del borde anterior de la tienda del cerebelo con la gran vena de Galeno para formar el seno recto (SR) que transcurre a lo largo de la línea de unión de la hoz y la tienda del cerebelo, hacia la protuberancia occipital interna, donde se continúa por lo general con el ST izquierdo.

Por lo general, existe comunicación entre el SLS, ST y SR cerca de la protuberancia occipital interna; la unión de estos senos se denomina tórula de Herófilo o confluencia de los senos. Como lo señalan varios autores (13,14), son numerosas las posibles variaciones a este nivel. En general, el ST derecho recibe la mayor parte del flujo venoso del SLS y el ST izquierdo del seno recto. Desde su origen en la confluencia de los senos, los senos transversos se dirigen hacia adelante y en forma lateral hacia la porción petrosa del temporal y se continúan con los senos sigmoideos que drenan en las venas yugulares.

Otras venas y senos venosos cerebrales tienen relativamente poca relevancia en la trombosis venosa cerebral.

INCIDENCIA

La trombosis venosa cerebral es un trastorno que afecta a adultos jóvenes de ambos sexos. De las diversas etiologías de TVC (ver más adelante), las más comunes son la relacionada con el estado posparto (16,17) y la idiopática (3,4,8); el resto de las causas son raras. Cross (1968) encontró una incidencia de menos de un caso de TVC por cada 10000 partos (18); sin embargo, en la India se ha descrito una incidencia mucho mayor, alrededor de 4 a 5 casos por cada 1,000 partos (19). La incidencia global de TVC resulta difícil de determinar; en la mayoría de las series de autopsia es extremadamente baja. Barnett (1953) encontró sólo 39 casos de TVC aséptica en la revisión de las autopsias realizadas en 20 años (5). La mayoría de las publicaciones recientes indican que la incidencia real es superior a la encontrada en series de autopsia. El principal motivo para esta discrepancia es que la angiografía ha permitido la confirmación del diagnóstico en vida y demostrar que un porcentaje alto de casos presenta evolución favorable (8,20,21).

ETIOLOGIA Y PATOGENIA

Al igual que la trombosis venosa en cualquier otro sitio del organismo, la TVC puede ser consecuencia de (3):

1. Cambios en la pared del vaso, como la invasión por células neoplásicas o por inflamación secundaria e infección.

2. Cambios en el flujo sanguíneo, como en la policitemia, deshidratación e insuficiencia cardíaca.
3. Cambios en la coagulabilidad de la sangre, como en la trombocitosis, uso de anticonceptivos y otros estados hipercoagulables.

A continuación se mencionan los numerosos procesos patológicos relacionados con la trombosis venosa cerebral:

- . Secundario a procesos infecciosos adyacentes: meningitis (2), otitis media (4), mastoiditis (22) y sinusitis (8).
- . Secundario a procesos infecciosos sistémicos (4):
- . Embarazo y puerperio (16-19).
- . Por traumatismo craneoencefálico (9,21,23,24).
- . Uso de anticonceptivos orales (4,7,20,25-26).
- . Consecuencia de insuficiencia cardíaca o deshidratación, caquexia o marasmo (5).
- . Consecuencia de procesos malignos por invasión metastásica directa como leucemia (27), linfoma (28) y carcinoma (7), o como alteración no metastásica por estado hipercoagulable paraneoplásico (11).
- . Alteraciones hematológicas bien definidas que producen estado hipercoagulable: policitemia (5), trombocitosis idiopática (29), hemoglobinuria paroxística nocturna, deficiencia de antitrombina III (8,30), y coagulación intravascular diseminada (31).
- . Causas diversas: enfermedad de Behcet, (8,32) síndrome

nefrótico (33,34), lupus eritematoso generalizado (8), colitis ulcerativa (4,7), enfermedad de Crohn (71), anemia hemolítica (4), sarcoidosis y otras causas raras (3,74).

. Recientemente se ha publicado su relación con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (35).

. Idiopática (4,8).

PATOLOGIA

Los datos patológicos estarán en relación con la trombosis per se y el padecimiento subyacente que la causa. Por lo general se encuentra trombosis de los senos venosos duros, con o sin afección de las venas cerebrales. En la mayoría de los casos la trombosis involucra al SLS, con o sin extensión a senos transversos (7). Esto se debe en parte a que el SLS posee numerosas láminas y trabéculas fibrosas que favorecen la trombosis; cuando no hay afección de las venas cerebrales, el bloqueo venoso produce edema, palidez y congestión de la corteza y sustancia blanca con múltiples hemorragias petequiales. En estos casos hay bloqueo de la absorción del LCR que causa hipertensión intracraneana, pero no se producen infartos venosos.

Por otra parte, cuando la trombosis se extiende del seno venoso a las venas cerebrales tributarias se produce infarto hemorrágico o hematoma intracerebral franco; las lesiones pueden ser unilaterales, bilaterales o múltiples (3,5,36) El

infarto hemorrágico puede estar circunscrito o diseminarse ampliamente, afectando estructuras corticales y profundas. Las venas distendidas, pero no trombosadas, pueden romperse al espacio subaracnoideo (5). Cuando la trombosis afecta al sistema venoso profundo, las lesiones se encuentran en ganglios basales y tálamo, por lo general en forma bilateral.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La forma de inicio y las manifestaciones clínicas de la TVC son muy variables y dependen en gran parte del sitio trombosado del sistema venos cerebral, su extensión y la rapidez con que se instala.

Las manifestaciones más comunes son la cefalea, a menudo consecuencia de cráneo hipertensivo, las crisis convulsivas focales o generalizadas y la presencia de déficit neurológico focal, sobre todo del sistema motor. El papiledema es frecuente al igual que el deterioro del estado de conciencia que evoluciona progresivamente al coma en los casos graves; en ocasiones hay signos meníngeos. Otras alteraciones observadas son hipertermia, a veces elevada, y en ocasiones se detecta trombosis venosa en un sitio extraneurológico.

Se han descrito algunos patrones clínicos, dentro de la diversidad de manifestaciones, asociados a la TVC:

Dubois describe los siguientes 7 grupos de manifestaciones basado en 44 casos posparto (37):

1. Cuadro clásico y completo con fase prodrómica de cefalea, seguida de convulsiones, paresia de miembros de distribución e intensidad variables, con signos de hipertensión intracraneana (HIC).
2. Crisis convulsivas como manifestación predominante.
3. La parálisis es la alteración más notable, siendo característica la alternancia o la forma ascendente.
4. Datos de HIC sin focalización.
5. Un síndrome fulminante con hiperpirexia y agitación que evoluciona con rapidez al coma y la muerte.
6. Cuadro lentamente progresivo e intermitente.
7. Las alteraciones mentales son la manifestación predominante.

En la serie de Bousser et al (8), se identificaron los siguientes 6 patrones clínicos en 38 casos:

1. Síndrome de pseudotumor cerebri.
2. Cuadro de inicio súbito con déficit focal acompañado a menudo de crisis epilépticas.
3. Cuadro que semeja al absceso, con déficit focal y/o crisis epilépticas, con o sin datos de HIC que evoluciona en días.
4. Cuadro que semeja proceso tumoral, con manifestaciones

parecidas al anterior pero de evolución más lenta, en semanas o meses.

5. Patrón súbito parecido a hemorragia subaracnoidea.
6. Patrón que simula la presencia de ataques isquémicos transitorios.

Las manifestaciones descritas se relacionan predominantemente con la trombosis del sistema venoso superficial (básicamente el SIS y venas tributarias). En la trombosis aislada del sistema venoso profundo, que se observa rara vez (38), el cuadro clínico es similar con mayor deterioro de conciencia pero con menos frecuencia ocurre déficit focales o crisis epilépticas.

PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

Los estudios de neuroimagen útiles en la evaluación del paciente con sospecha de TVC son: angiografía cerebral, tomografía computada, imagen por resonancia magnética y gammagrafía cerebral.

1) ANGIOGRAFIA CEREBRAL

La angiografía cerebral ha sido la piedra angular del diagnóstico de la TVC. Para que el estudio sea adecuado es necesario tener las siguientes precauciones: tomar placas tardías, hasta 12 a 15 segundos después de la inyección del medio de contraste y así evaluar en forma completa la fase

venosa del angiograma; debe ser bilateral e incluir las posiciones necesarias para visualizar los senos venosos duros. Es importante considerar dos posibles variaciones anatómicas: en ocasiones no se observa el tercio anterior del SLS y en este caso se aprecia una vena cortical superior grande en la región frontal; por otra parte, uno de los senos transversos puede estar ausente y, por tanto, no visualizarse en la angiografía (15,33).

En la trombosis venosa cerebral se pueden observar las siguientes alteraciones angiográficas (4,39-44):

- a) No visualización parcial o completa, de los senos venosos duros.
- b) Ausencia de visualización de las venas cerebrales, que ocurre rara vez en forma aislada.
- c) Retraso en el tiempo de circulación cerebral.
- d) Dilatación y/o tortuosidad de venas corticales colaterales.
- e) Inversión del flujo venoso desde el sitio ocluido.
- f) Efecto de masa en caso de presencia de hemorragia o infarto hemorrágico.

2) TOMOGRAFIA COMPUTADA

La tomografía computada (TC) revela un amplio espectro de alteraciones, algunas se consideran diagnósticas o muy sugestivas de TVC, mientras que otras son inespecíficas. Las

alteraciones pueden presentarse en forma aislada o en combinaciones y pueden ser cambiantes durante la evolución de la enfermedad, por lo que si se realizan tomografías seriadas en días subsiguientes se llegan a identificar alteraciones no observadas en estudios previos. En ocasiones la TC es normal, pero se ha considerado como reflejo del tiempo que transcurre entre la realización del estudio y el comienzo de la sintomatología.

Se han descrito los siguientes datos tomográficos (45-54):

TC simple	TC con contraste
Signo del cordel	Signo delta
Signo de la vena o seno denso	Venas intramedulares
Infarto venoso	Infarto venoso
Hematoma intracerebral	Reforzamiento giral
	Reforzamiento tentorio

Otras alteraciones que se observan en el estudio simple o contrastado son inespecíficos e incluyen edema cerebral, compresión ventricular y ventrículos pequeños.

A continuación se describen los hallazgos considerados como diagnósticos o muy sugestivos:

- a) Signo "Delta" o Triángulo vacío (48). Se observa a nivel del SLS como una zona central hipodensa y reforzamiento del margen externo triangular. Representa ausencia de flujo de contraste en el seno (centro hipodenso) y la hiperdensidad exterior reforzamiento de las paredes durales en combinación con hiperdensidad adicional por colaterales venosas que se forman en la dura. Este signo aparece de unos días a una semana después del comienzo de la sintomatología, ya que se necesita la degradación de las moléculas de hemoglobina en la sangre coagulada en el seno. Se identifica sobre todo en el tercio posterior SLS. En ocasiones se requiere modificar la "ventana" del estudio para su visualización (50). En un informe se ha descrito un signo similar en el seno lateral y seno recto (52).
- b) Signo del cordel. Consiste en una imagen de hiperdensidad irregular, en la cara superficial del hemisferio y se considera que representa una vena cortical trombosada (45,52).
- c) Signo de vena o seno denso. Consiste en una zona de hiperdensidad, en el estudio simple, en el área correspondiente a un seno venoso. Cuando se observa en el SLS se le conoce como "triángulo denso" e indica coágulo reciente (49). Cuando se aprecia en el seno recto se observa una hiperdensidad elongada como banda, que sigue el curso esperado del SR; también se ha observado en la vena de Galeno (52). Puede considerarse similar al signo

del cordel.

- d) Venas intramedulares. Consiste en la visualización de hiperdensidades puntiformes o estriadas dentro de la sustancia blanca cerebral. Se ha postulado que representan dilatación e ingurgitación de las venas medulares transcerebrales (46).

Otras alteraciones características observadas en tomografía en pacientes con TVC son las relacionadas con infartos venosos. Chiras et al (55) dividen los hallazgos tomográficos en dos grupos:

- a) Infartos venosos no hemorrágicos: En el estudio simple se observan como hipodensidades localizadas, por lo general mal delimitadas, que afectan la porción subcortical y sin corresponder a territorio arterial. Es raro encontrar esta alteración en forma aislada. Es más común observar cambios con el estudio contrastado, como reforzamiento giral y cortical en estrecha proximidad con una zona hipodensa. Otra manifestación es la presencia de hipodensidad con efecto de masa y reforzamiento. Por otra parte el reforzamiento puede ser aislado, sin hipodensidad, aparecer en forma lineal, giral, en parches e incluso redondeada; por lo tanto, en ocasiones resulta muy difícil distinguirlo de otra tipo de lesión como metástasis o linfoma.
- b) Infartos venosos hemorrágicos. Son más típicos de TVC y se distinguen tres patrones tomográficos:

- Hemorragias grandes, como hematomas intracerebrales, pero a diferencia de éstos suelen ser más subcorticales, a menudo multifocales y bordes irregulares, en ocasiones bilaterales. Con el contraste hay reforzamiento de los márgenes del área hiperdensa.
- Hipodensidades grandes que incluyen en su interior múltiples hemorragias petequiales.
- Hiperdensidades pequeñas subcorticales y aisladas, redondas y ovaladas, multifocales, que corresponden a hemorragias petequiales.

3) IMAGEN POR RESONANCIA MAGNETICA

La imagen por resonancia magnética (IRM) posee gran sensibilidad para valorar la evolución de las hemorragias y el flujo sanguíneo (56,57). Recientemente, se ha utilizado esta modalidad neuroradiológica para el diagnóstico de la trombosis venosa cerebral (5-61). Entre los hallazgos por IRM en casos de TVC se encuentran los relacionados con el trombo venoso intraluminal. La imagen más comunmente reportada consiste en la hiperintensidad del SLS, ST y SS, en el estudio en T1. Sin embargo, se han informado resultados falsos negativos y falsos positivos, como es la variabilidad de la recanalización venosa que puede dar resultados negativos para la detección del trombo cuando el paciente se estudia varios días después del evento agudo (después de dos semanas); por otra parte, pueden observarse reforzamientos paradójicos que semejan flujo venoso lento en venas con permeabilidad normal y se considera

predominantemente un fenómeno de "sección de entrada" más pronunciado en imágenes en T1, lo cual puede minimizarse mediante secuencias de imagen con TR prolongados y estudio en diferentes planos. Se han implementado varias técnicas de IRM para tratar de eliminar estos inconvenientes, como el uso de múltiples ecos (59,60).

4) GAMMAGRAFIA CEREBRAL

Se han utilizado estudios de gammagramas con radionúclidos para el diagnóstico de TVC (62-64). Sin embargo, la mayoría de los reportes han sido más bien anecdóticos. Para la visualización adecuada de los senos venosos es necesaria la posición óptima del paciente. También deben considerarse las variaciones anatómicas comentadas en la angiografía. La terminación súbita de la actividad del radionúclido se considera diagnóstico de obstrucción trombótica (64). Recientemente, se ha estudiado la sensibilidad y especificidad de este método

diagnóstico; se encontró que el estudio es muy sensible (hasta 92%) con especificidad global de cerca del 80%. Sin embargo, cuando se compara con el estudio angiográfico la especificidad es del 50%. Por lo tanto, un estudio normal descarta la presencia de TVC, mientras que el anormal no necesariamente indica trombosis venosa (65). No obstante, también se han encontrado casos bien

demostrados de TVC por angiografía y el estudio gammagráfico ha resultado normal (8).

OTROS ESTUDIOS

Como datos relevantes en la biometría hemática puede observarse leucocitosis y elevación de la velocidad de sedimentación globular, incluso en los casos asépticos. En la punción lumbar puede encontrarse elevación de la tensión inicial y el LCR puede ser normal, xantocrómico o sanguinolento; puede haber proteinorraquia y/o pleocitosis (por lo general leves), incluso en los casos asépticos (3,8).

En el electroencefalograma pueden encontrarse alteraciones inespecíficas, difusas o focales, principalmente actividad lenta y en ocasiones actividad epiléptica; puede ser normal. Tiene poca utilidad en la evaluación de TVC.

TRATAMIENTO

Debido a que la historia natural de la trombosis venosa cerebral es muy variable y difícil de predecir, no es posible establecer lineamientos terapéuticos. Aunque el tratamiento de la TVC es controversial, las siguientes medidas se aplican a todos los casos (1-4,8):

- 1) Reposo y vendaje de miembros inferiores. Suspender cualquier fármaco que favorezca estado hipercoagulable

(v. gr., anticonceptivos orales).

- 2) Hidratación adecuada, ya que la deshidratación favorece la extensión de la trombosis.
- 3) Tratamiento dirigido a reducir la hipertensión endocraneana mediante el uso de manitol, furosemide, glicerina, etc. El uso de corticoesteroides es controversial.
- 4) Control de las crisis epilépticas con uso adecuado de esquemas antiepilépticos.

En ocasiones, cuando otras medidas conservadoras han fracasado, se ha intentado la evacuación de un hematoma intracerebral o la descompresión quirúrgica cuando existen datos de deterioro neurológico que pone en peligro la vida. Asimismo, se ha intentado la extracción del coágulo cuando la trombosis se limita a una porción de un seno venoso (66,67). En realidad es muy limitado el beneficio que puede ofrecer la cirugía y de hecho no existen bases para recomendar la trombectomía por los riesgos de la craniotomía y la dificultad para remover un coágulo que suele ser extenso (3).

El aspecto más controversial del tratamiento de la TVC lo constituye el uso de anticoagulantes (1-4,8,68,69). Está bien demostrado que los anticoagulantes no tienen efecto sobre un trombo ya formado, pero pueden evitar la propagación de la trombosis y permitir así el desarrollo de circulación colateral. No obstante, la principal contraindicación teórica para su uso es el hallazgo, casi universal en material de

autopsia (5), de infarto hemorrágico o hematoma intracerebral en casos de TVC, lo cual podría agravar el estado del paciente al facilitar los anticoagulantes la extensión de estas lesiones; asimismo, está bien documentado que el tratamiento con anticoagulantes puede producir hemorragias intracerebrales espontáneas (70-72).

La principal indicación para el uso de anticoagulantes es la presencia de trombosis a otros niveles extraneurológicos, como sería la trombosis de venas pélvicas o de torboembolia pulmonar (3,24).

Varios autores están a favor del uso de anticoagulantes incluso cuando existen datos de infarto hemorrágico en la tomografía computada; los estudios clínicos que muestran con mejor evidencia los beneficios del tratamiento anticoagulante son el de Krayenbühl (4) y sobre todo el de Bousser et al (8). No se cuenta con otros estudios que aporten datos adicionales para esclarecer esta controversia. Recientemente se ha publicado el beneficio con el uso de coma inducido con fenobarbital y drenaje intermitente del líquido cefalorraquídeo para el control de la hipertensión intracraneal severa; este tratamiento se instituyó en dos casos de TVC con hemorragias intracerebrales y con deterioro neurológico importante, reportándose resultados excelentes (73).

PRONOSTICO

Debido a que gran parte de la literatura médica relacionada con la TVC se ha basado en casos o series de autopsia, con frecuencia se considera a esta entidad como un enfermedad grave, de pronóstico sombrío, que puede ser mortal (1).

La mortalidad es elevada. En la serie de Krayenbühl (1966) de 73 casos (4) que incluye 33 casos sépticos, la mortalidad fue del 34 por ciento. En las series más recientes (8,9,16,45) la mortalidad varía del 20 al 50 por ciento.

Resulta difícil predecir la evolución que tendrá el paciente con trombosis venosa cerebral. Se han reportado casos que se encuentran en estado crítico, incluso en coma, que llegan a recuperarse. En general, entre aquellos que sobreviven la recuperación es completa en la mayoría de los casos, siendo baja la morbilidad. Las secuelas varían con el grado y sitio de las lesiones relacionadas con la TVC (v.gr., infartos hemorrágicos); debe señalarse que los infartos venosos suelen producir menos secuelas que los arteriales.

Los siguientes factores se han relacionado con pronóstico desfavorable:

- 1) La rápida instalación y progresión del cuadro, lo cual se relaciona con propagación de la trombosis (1).
- 2) Presencia de deterioro progresivo del estado de alerta (4).

- 3) Presencia de crisis epilépticas frecuentes, sobre todo se enfatiza que entre más corto el periodo de tiempo entre el inicio de la sintomatología y el inicio de las crisis generalizadas, mayor la mortalidad; 3.8 días entre los casos mortales y 16.5 días entre los que sobreviven (3).
- 4) Presencia de infarto hemorrágico o hematoma intracerebral detectado por tomografía computada (48).
- 5) Evidencia de hemorragia subaracnoidea.
- 6) La edad del paciente; es mayor en la infancia y en la edad avanzada.

**II FACTORES PRONOSTICOS DE LA TROMBOSIS VENOSA
CEREBRAL: ESTUDIO DE 78 CASOS**

OBJETIVOS

1. Analizar las manifestaciones clínicas, los hallazgos tomográficos, angiográficos, gammagráficos y líquido cefalorraquídeo y la evolución clínica en pacientes con trombosis venosa cerebral.
2. Determinar los factores pronósticos más importantes para la predicción de la morbilidad y la mortalidad en pacientes con trombosis venosa cerebral.

MATERIAL CLINICO Y METODOS

Se revisaron retrospectivamente 94 expedientes clínicos con diagnóstico de Trombosis Venosa Cerebral (TVC), estudiados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía desde 1966 hasta Enero de 1990. De estos expedientes se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que reunieron alguno de los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

1. Evidencia angiográfica de trombosis venosa cerebral:
 - a) Oclusión total o parcial de alguno(s) de los senos venosos cerebrales.
 - b) Oclusión de venas cerebrales.
 - c) Vaciamiento venoso retardado y/o ingurgitación de venas cerebrales superficiales o profundas.
2. Evidencia de trombosis venosa cerebral por estudio neuropatológico:
 - a) Presencia de trombosis de venas o senos venosos cerebrales, con o sin infarto venoso asociado.
3. Presencia de cuadro clínico compatible y factor predisponente evidente, aunado a hallazgos tomográficos característicos de TVC:
 - a) Paciente con cefalea, crisis epilépticas, alteración de la conciencia, déficit neurológico sensitivo-motor) con o sin datos de hipertensión intracraneana.

b) Antecedente de uso actual de anticonceptivos orales, cursas estado posparto, etc.

c) Signos tomográficos considerados patognomónicos de TVC, como signo Delta, signo del cordel, venas intramedulares, o evidencia muy sugestiva de TVC como presencia de hematomas o infartos hemorrágicos bilaterales y parasagitales.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que tuvieran alguno de los siguientes criterios:

Criterios de exclusión

1. Expediente incompleto.
2. Estudios radiológicos incompletos o no concluyentes de TVC en pacientes catalogados con el diagnóstico de TVC.
3. Trombosis venosa cerebral asociada a sepsis.
4. Trombosis del seno cavernoso.

Con base en los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 78 de los 94 pacientes para su estudio en el presente trabajo. De los 78 casos, 57 se incluyeron con base en el primer criterio de exclusión, 14 por el segundo y 7 por el tercero. Por otra parte, de los 16 casos descartados, 12 se excluyeron con base en los primeros dos criterios (todos eran pacientes en estado posparto) y 4 por evidencia de sepsis (2 otomastoiditis, 2 otitis media). En el Archivo Clínico del INNN los casos de trombosis del seno cavernoso están

catalogados en un apartado diferente al resto de las trombosis venosas cerebrales y no se incluyeron en el estudio.

En los 78 casos incluidos en el estudio se investigaron los datos que se muestran en la HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

La evolución final de todos los casos se clasificó inicialmente de la siguiente manera:

- (1) Recuperación completa.
- (2) Recuperación parcial, que se subdividió a su vez en dos subgrupos de acuerdo a la magnitud de las secuelas:
 - A) Leves o moderadas, cuando el paciente se reintegraba a sus actividades habituales a pesar de presentar algún déficit neurológico.
 - B) Graves, cuando el paciente requirió de cuidados de apoyo continuos por incapacidad severa, estado vegetativo, etc.
- (3) Defunción.

Posteriormente, se clasificó a los pacientes en dos Grupos:

GRUPO I pacientes con pronóstico favorable, incluyó a los casos del grupo 1 y 2A de la clasificación previa

GRUPO II pacientes con pronóstico desfavorable, incluyó

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

1. Expediente
2. Edad
3. Sexo
4. Antecedentes:
 - 0 - Negativos
 - 1 - Posparto
 - A - Primera semana
 - a) menos 48 hs
 - b) más 48 hs
 - B - Segunda semana
 - C - Tercera semana
 - D - Cuarta semana
 - E - Más cuatro semanas
 - 2 - Embarazo
 - A - Primer trimestre
 - B - Segundo trimestre
 - C - Tercer trimestre
 - 3 - Uso actual anovulatorios
 - 4 - Evidencia trombosis venosa extraneurológica en embarazos previos
 - 5 - Trauma craneal reciente
 - 6 - Otro (Especificar)
5. Forma de inicio:
 - 0 - Súbito
 - 1 - Agudo (en término de 24 a 48 horas)
 - 2 - Insidioso
6. Curso del cuadro:
 - 0 - Progresivo
 - 1 - Estacionario
 - 2 - Intermitente
7. Tiempo de evolución de la sintomatología:
 - 0 - Menor de una semana
 - A) Menor 48 hs
 - B) Mayor 48 hs
 - 1 - Una a 3 semanas
 - 2 - Mayor de 3 semanas
8. Evidencia clínica actual de trombosis venosa extraneurológica
9. Fiebre
10. Manifestación inicial
11. Cefalea
12. Crisis convulsiva generalizada
 - A) Status epiléptico
13. Crisis parciales simples
 - A) Secundariamente generalizadas
 - B) Status parcial
14. Déficit motor
15. Alteración sensitiva
16. Síndrome piramidal bilateral
17. Alteración lenguaje
18. Alteración conciencia
 - A) Somnolencia o estado confusional
 - B) Estupor o coma
19. Papiledema
20. Signos meníngeos
21. Otra alteración (especificar)
22. Leucocitosis
23. Trombocitosis
24. Poliglobulia
25. Velocidad de sedimentación globular elevada

26. Anemia
27. Anticuerpos antifosfolípidos
28. Líquido cefalorraquídeo
- 0 - No realizado
- 1 - Normal
- 2 - Anormal
- A) Células aumentadas
- B) Proteínas elevadas
- C) Tensión inicial aumentada
- D) Hemorragia
29. Electroencefalograma
- 0 - No realizado
- 1 - Normal
- 2 - Anormal focal
- 3 - Anormal difuso
30. Gammagrama cerebral
- 0 - No realizado
- 1 - Normal
- 2 - Positivo para TVC
- 3 - Francamente positivo para TVC
- 4 - Dudoso, puede ser variante anatómica normal
31. Tomografía computada
- 0 - No realizada
- 1 - Normal
- 2 - Ventriculos pequeños
- 3 - Reforzamiento giral
- 4 - Reforzamiento meníngeo
- 5 - Signo delta
- 6 - Signo del cordel
- 7 - Venas intramedulares
- 8 - Infarto venoso
- A) No hemorrágico
- B) Hemorrágico
- C) Hematoma intracerebral
- D) Afección unilateral o bilateral
32. Imagen por resonancia magnética
- 0 - No realizada
- 1 - Infarto venoso
- A) Hemorrágico
- B) No hemorrágico
- 2 - Evidencia oclusión senos venosos
33. Angiografía cerebral
- 0 - No realizada
- 1 - Falta de llenado total o parcial de senos venosos
- 2 - Falta visualización venas cerebrales
- 3 - Vaciamiento venoso retardado y/o ingurgitación venas cerebrales
34. Sitio afección sistema venoso
- 1 - Seno Longitudinal superior
- 2 - Venas corticales
- 3 - Seno transversal(s)
- 4 - Sistema profundo
35. Evolución Final
- 1 - Recuperación total
- 2 - REcuperación parcial
- A) Secuelas leves
- B) Secuelas graves
- 3 - Defunción
36. Etiología
- 1 - Posparto
- 2 - Embarazo
- 3 - Uso anovulatorios
- 4 - Problema hematológico (trombocitosis, poliglobulia, etc)
- 5 - Otra causa (especificar)
- 6 - Idiopática

a los pacientes de los grupos 2B y 3 de la clasificación previa

Los datos clínicos, radiológicos y de laboratorio obtenidos se correlacionaron con la evolución final, de acuerdo a la clasificación previa, para determinar los factores relacionados con la predicción de la morbimortalidad. Para el estudio estadístico se realizó análisis multivariado mediante Tablas de Contingencia 2x2 y validación estadística por la Prueba de X² y la Prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Edad y sexo De los 78 pacientes, 68 fueron mujeres (87.2%) con edad promedio de 31 años y 10 hombres (12.8%) con edad promedio de 30 años, siendo el rango de edad de 15 a 77 años (ver Tabla 1). El 85% de los casos fueron menores de 40 años de edad.

Antecedentes Fueron negativos en 26 casos (33.3%), 42 pacientes (52.5%) se encontraban en estado posparto y 4 (5.1%) embarazadas, 4 (5.1%) tenían antecedente de uso actual de anticonceptivos orales; dos habían sufrido traumatismo craneal días previos al inicio del cuadro clínico y 1 caso presentaba

cáncer de mama metastásico (ver Figura 1). En la Tabla 2 se muestran los datos relacionados con el momento en que ocurrió el cuadro clínico neurológico durante el periodo posparto o el embarazo. Un caso posparto tenía evidencia de esclerosis tuberosa.

Presentación clínica El cuadro clínico fue de inicio súbito en 30 casos (38.5%), agudo en 28 (35.9%) e insidioso en 20 (25.6%), como se aprecia en la Figura 2. El tiempo de duración de la sintomatología fue menor de una semana en 47 pacientes (60.3%), siendo menor de 48 horas en 23 (29.5%) y mayor de 48 horas en 24 (30.8%); en otros 24 casos el tiempo de evolución fue de una a tres semanas y en sólo 7 (8.9%) fue mayor de 3 semanas (ver Figura 3). En la mayoría de los pacientes el curso del padecimiento fue progresivo (76.9%), siendo intermitente y estacionario en el 12.8% y 10.3% de los casos respectivamente (ver Figura 4).

La manifestación clínica inicial más frecuente fue la cefalea en 49 pacientes (62.8%); otras manifestaciones, como síntoma de presentación, fueron mucho menos comunes e incluyeron: crisis parciales simples, sensitivas o motoras, en 6 casos (10.2%), déficit motor en 6 (7.7%), alteraciones sensitivas en 6 (7.7%), crisis convulsivas generalizadas (incluyendo un caso que debutó con estado epiléptico) en 5 pacientes (6.4%); en 2 casos el síntoma inicial fue afeción del estado de conciencia y en los 2 restantes alteraciones visuales (ver Tabla 3).

Las manifestaciones clínicas, en orden de frecuencia,

fueron las siguientes: cefalea (78.2%), déficit motor (78.2%), afeción del estado de conciencia (67.9%) con somnolencia o estado confusional en 37.2% y estupor o coma en 30.7%, síndrome piramidal bilateral (46.1%), papiledema (41.0%), crisis parciales simples (sensitivas o motoras) en el 37.2% siendo secundariamente generalizadas en el 21.8% y en 4 casos hubo estado epiléptico parcial (5.1%), crisis convulsivas generalizadas (30.7%) con estado epiléptico en 3 casos (3.8%), afeción sensitiva (30.7%), signos meníngeos (29.5%), alteración del lenguaje (24.3%) y alteraciones visuales como hemianopsia o visión borrosa en el 7.7% de los casos. En 7 pacientes hubo síntomas alternantes, sensitivos o motores, primero en un hemicuerpo y después en el contralateral (8.9%). En 16 casos hubo fiebre (20.5%) y en 13 (16.6%) evidencia de trombosis venosa extraneurológica: 9 con trombosis de venas de miembros inferiores (11.5%) y en 4 tromboembolia pulmonar (5.1%). En las Figuras 5 y 6 se muestran las manifestaciones clínicas. 4 pacientes tuvieron trombosis venosa en miembros inferiores en partos previos (las 4 en casos posparto)

Datos de laboratorio Se documentó leucocitosis en 30 casos (38.5%), poliglobulia con hematocritos superiores a 60 en dos pacientes y la velocidad de sedimentación globular se encontró elevada en 27 de 48 pacientes -27/48- (58.7%). Se detectó trombocitosis en 6 casos, en 4 de ellos con cifras superiores a 600,000 en dos o más muestras, pero ninguno en rango de trombocitemia (mayor de 800,000). Se encontró anemia en 26 pacientes (33.3%), sobre todo en relación con el estado posparto (el 48% de las pacientes tuvieron anemia).

En 54 de los 78 casos (54/78) se realizó estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR). En 14 pacientes fue normal (26%) y en 40 anormal (74%). La alteración más frecuente fue la tensión inicial elevada durante la punción lumbar, sin alteraciones en el citoquímico del LCR en 16 casos (40%); en los 24 casos restantes las alteraciones del LCR fueron diversas (presencia de proteínas y células elevadas, de eritrocitos) en forma aislada o en combinaciones, con o sin elevación de la tensión inicial, como se aprecia en la Figura 7. En 12 pacientes el LCR fue hemorrágico. En un caso se demostraron anticuerpos anti fosfolípidos (se determinaron en 3 casos).

Electroencefalograma Se realizó EEG en 28/78 pacientes. Fue normal en 11 (39.3%), anormal focal en 12 (42.8%) y anormal difuso en 5 (17.9%); la manifestación electroencefalográfica más frecuentes fue la presencia de ondas lentas (ver Figura 8).

Gammagrama cerebral Se realizó en 29/78 casos. Se lograron observar 3 patrones gammagráficos: un grupo de pacientes tuvo francas alteraciones positivas para TVC (45%), otro grupo presentó alteraciones compatibles para trombosis venosa cerebral pero no tan notables como el grupo anterior (24%) y el tercer grupo mostró alteraciones catalogadas como dudosas (31% de los casos) en las que siendo anormal el estudio (por lo general por ausencia de uno de los senos laterales, el mismo puede representar variante anatómica normal (ver Figura 9).

Tomografía computada Se practicó TC en 60 de los 78 casos. En 4 pacientes fue normal. En el resto se presentaron diversas alteraciones tomográficas, aisladas o en combinaciones. De los signos directos o característicos de TVC se encontró la siguiente frecuencia: 11 casos mostraron signo Delta (18.3%), 5 casos signo de la vena o seno denso (o del cordel), básicamente vena de Galeno y seno recto (8.3%) y en 3 casos se observaron venas intramedulares (5%); en total se observaron signos directos en 19 casos (31.6%). Entre los signos inespecíficos se encontró ventrículos pequeños en 21 casos (35%), reforzamiento giral con frecuencia bilateral en 24 pacientes (40%) y reforzamiento de meninges en 19 (31.7%). En relación con la presencia de infarto venoso se observó en 44 pacientes (73.3%), unilateral en 27 (45%) y bilateral en 17 (28.3%). Del total de infartos venosos 12 fueron NO Hemorrágicos (20%), 8 unilaterales y 4 bilaterales; 4 casos (6.7%) se catalogaron como hematomas intracerebrales. Hubo un caso con infarto No hemorrágico en un hemisferio con infarto hemorrágico en el contralateral. En las Tablas 4 y 5 se muestran los hallazgos tomográficos.

Angiografía cerebral Se realizó en 57/78 casos. Se encontró oclusión parcial o total de algún seno venoso en 55 casos (96.5%), falta de visualización de venas cerebrales en 12 (21.1%) y vaciamiento venoso retardado y/o ingurgitación venosa en 43 casos (75.4%); las combinaciones de las

alteraciones angiográficas se muestran en la Tabla 6: la más frecuente fue la falta de visualización de un seno venoso con retardo del vaciamiento venoso y/o ingurgitación venosa (59.6%), seguido de falta de visualización de un seno venoso, con oclusión de venas cerebrales y presencia de retardo del vaciamiento venoso y/o ingurgitación venosa (17.5%); un porcentaje similar (10 casos) tuvo oclusión aislada del seno longitudinal superior.

Imagen por resonancia magnética En 9 casos se realizó estudio de imagen por resonancia magnética (IRM). En 6 casos se demostró infarto venoso: en 2 casos No Hemorrágico y en 4 Hemorrágico. En 6 casos se observaron imágenes compatibles con oclusión de senos venosos, corroborado en 4 de ellos por estudio con 4 ecos; en 3 casos no se encontraron alteraciones indicativas de oclusión de senos venosos.

Estudio neuropatológico En 14 casos se realizó estudio neuropatológico. En la Tabla 7 se muestran las alteraciones encontradas. Hubo afección del SLS en 13 de 14 casos y en 12 también se encontró trombosis de las venas corticales; el sistema venoso profundo estuvo afectado en 4 casos, mientras que los senos transversos en 3. En un caso sólo se demostró afección de la vena de Labbé e infarto hemorrágico, en un paciente que tenía además evidencia de trombosis arterial (un paciente con poliglobulia). En 12 pacientes se demostró infarto venoso hemorrágico, unilateral en 9 y bilateral en 3; en un caso se encontraron múltiples infartos no hemorrágicos

parasagitales. En 2 pacientes había evidencia de hemorragia subaracnoidea. En 3 casos se documentó la presencia de trombosis pulmonar (ver Tabla 7).

Sitio de afección del sistema venoso En la Tabla 8 se señalan los sitios del sistema venoso cerebral afectados por la trombosis. El Seno Longitudinal Superior se encontró afectado en 70 casos (89.7%) y como única alteración en 28 pacientes (35.9%); el sistema venoso profundo estuvo afectado en forma aislada en 6 casos (7.7%) y en combinación con otros sitios en 8 casos (10.2%); la combinación más frecuente fue la afección del SLS con uno o ambos senos transversos en 20 pacientes (25.6%), seguido de la afección del SLS y las venas cerebrales corticales en 12 casos (15.4%). El resto de las combinaciones fueron poco frecuentes y se muestran en la Tabla 8.

Etiología de la trombosis venosa cerebral La causa más frecuente de la TVC en esta serie fue el estado posparto con 41 casos (52.5%), seguido de los casos catalogados como idiopáticos con 20 (25.6%); estuvo en relación con embarazo en 4 casos (5.1%), con uso de anticonceptivos orales en 4 casos (5.1%) y con trombocitosis en otros 4 (5.1%); en dos pacientes se asoció con traumatismo craneal y en dos con poliglobulia; en un caso estuvo en relación con cáncer de mama metastásico sin evidencia de invasión metastásica a los senos venosos y se catalogó como estado hipercoagulable paraneoplásico. En la Figura 10 se aprecian las diferentes etiologías.

Pronóstico En la Tabla 9 y Figura 13 se muestran los factores que se correlacionaron con pronóstico desfavorable (GRUPO II) al compararlos con los pacientes del GRUPO I (con evolución favorable). En orden de importancia, de acuerdo al valor estadístico obtenido, los factores pronósticos fueron los siguientes: (1) afección del estado de conciencia que llega al estupor o coma, (2) presencia de síndrome piramidal bilateral, (3) presencia de crisis convulsivas generalizadas en el curso del cuadro clínico, (4) presencia de signos meníngeos, (5) evidencia tomográfica de infarto venoso bilateral (hemorrágico o no) y (6) LCR hemorrágico. Se procedió a asignar en forma arbitraria un valor a cada uno de estos factores, con base en su significancia estadística, como se muestra en la Tabla 10 con el fin de elaborar una ESCALA PRONOSTICA: a la presencia de estupor o coma se le asignaron 3 puntos al igual que al síndrome piramidal bilateral, a las crisis convulsivas generalizadas 2 puntos y al resto de los factores un punto. De esta manera, el paciente que tuviera todos los factores acumularía 11 puntos y, por tanto, su pronóstico sería desfavorable, mientras que el paciente que no presentara alguno de los factores tendría una calificación de 0 puntos y, por tanto, un pronóstico favorable. Se procedió a aplicar esta ESCALA PRONOSTICA a todos los pacientes y se encontró una elevada correlación con la morbimortalidad, como se aprecia en la Figura 14. Los pacientes con 0 a 5 puntos presentaron pronóstico favorable con una sensibilidad del 98 por ciento y aquellos casos con 6 o más puntos tuvieron pronóstico desfavorable con incapacidad severa o defunción, con una

sensibilidad del 96 por ciento. Como se puede observar en la gráfica, cuando los pacientes presentaron de 0 a 3 puntos el pronóstico fue favorable en el 100 por ciento de los casos; cuando tenían de 4 a 5 puntos tuvieron buen pronóstico en el 85 por ciento de los casos y desfavorable en el 15 por ciento; cuando la calificación fue de 6 a 8 puntos la probabilidad de buen pronóstico fue de sólo 10 por ciento en comparación con pronóstico desfavorable en el 90 por ciento de los casos; y cuando el puntaje fue de 9 o más puntos el pronóstico fue desfavorable en el 100 por ciento (ver Figura 15).

Otros factores pronósticos se relacionaron con la etiología de la TVC: Los casos de trombosis venosa cerebral asociados a estado posparto tuvieron en general buen pronóstico: de 41 pacientes, 37 sobrevivieron y 4 murieron, o sea que el 89.7% se recuperaron ($p < 0.05$). Por otra parte, los enfermos catalogados como idiopáticos tuvieron pronóstico desfavorable en un porcentaje elevado: de 21 casos idiopáticos 13 (61.9%) se recuperaron y 8 (38.1%) murieron ($p < 0.05$).

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

TABLA 1 **Edad y Sexo**

Sexo	No. (%)	Edad promedio
MUJERES	68 (87.2)	30 años
HOMBRES	10 (12.8)	31 años

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL ANTECEDENTES

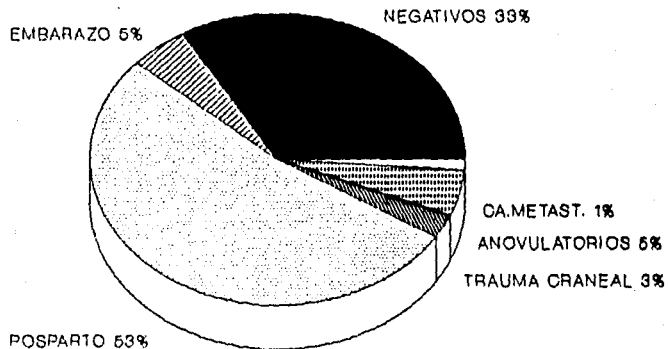


FIGURA No. 1

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

Antecedentes

TABLA 2 Relación del periodo posparto y embarazo con el inicio de la sintomatología

ESTADO POSPARTO (41/78)			EMBARAZO (4/78)	
	No.	(%)		No.
PRIMERA SEMANA			PRIMER TRIMESTRE	1
Menos 48 hs	6	(14.6)	SEGUNDO TRIMESTRE	2
Más 48 hs	6	(14.6)	TERCER TRIMESTRE	1
SEGUNDA SEMANA	16	(39.0)		
TERCERA SEMANA	10	(24.4)		
CUARTA SEMANA	2	(4.9)		
MAS 4 SEMANAS	1	(2.5)		

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

Presentación Clínica

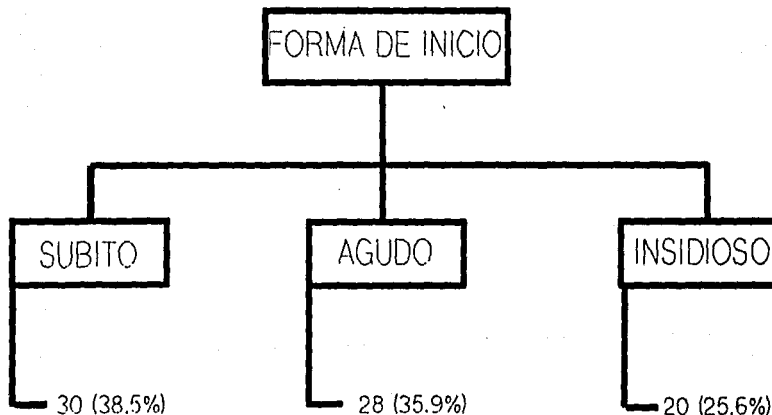


Figura 2

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

Presentación Clínica

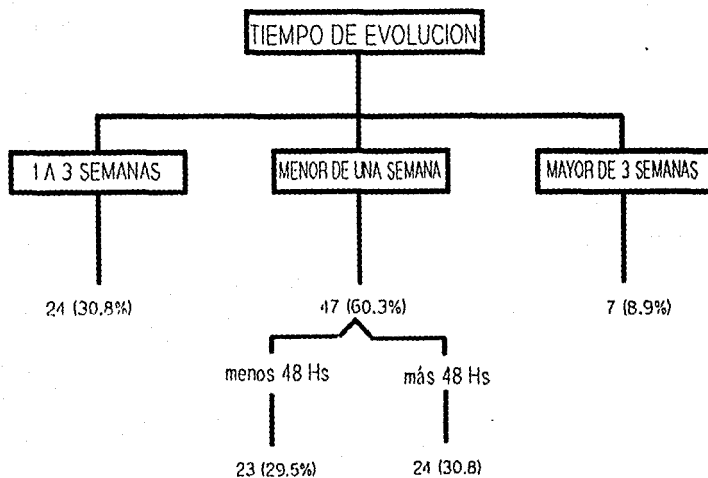


FIGURA 3

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

Presentación Clínica

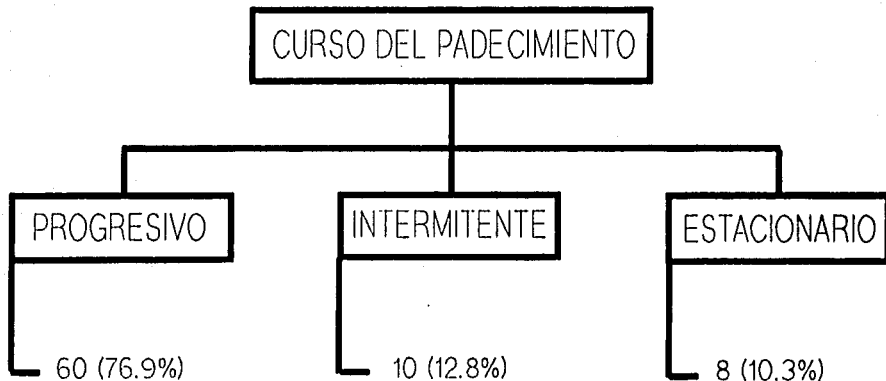


FIGURA 4

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

TABLA 3 Síntomas Principales de Presentación

SINTOMA	No.	(%)
CEFALEA	49	(62.8)
CRISIS PARCIALES SIMPLES	8	(10.2)
DEFICIT MOTOR	6	(7.7)
AFECCION SENSITIVA	6	(7.7)
CRISIS GENERALIZADAS	5	(6.4)
ALT. ESTADO CONCIENCIA	2	(2.6)
ALTERACIONES VISUALES	2	(2.6)

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

MANIFESTACIONES CLINICAS

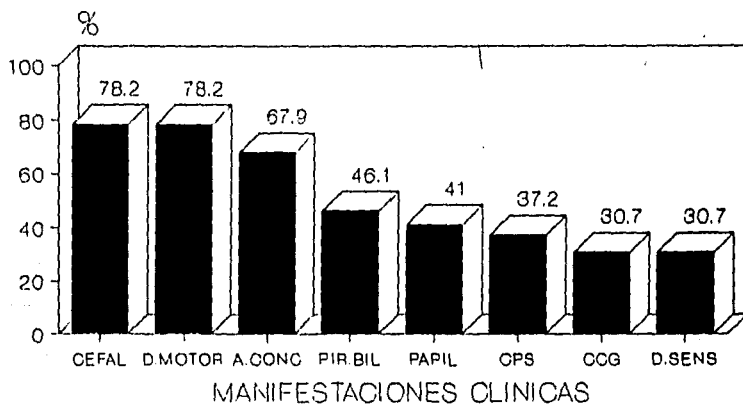


FIGURA No 5

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

MANIFESTACIONES CLINICAS

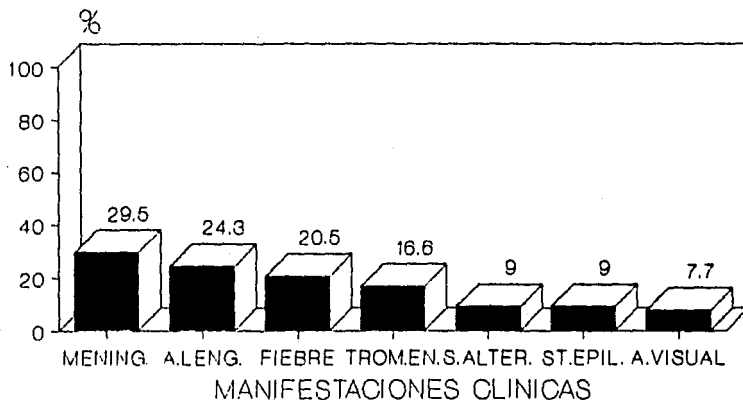


FIGURA No. 6

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL
Líquido Cefalorraquídeo

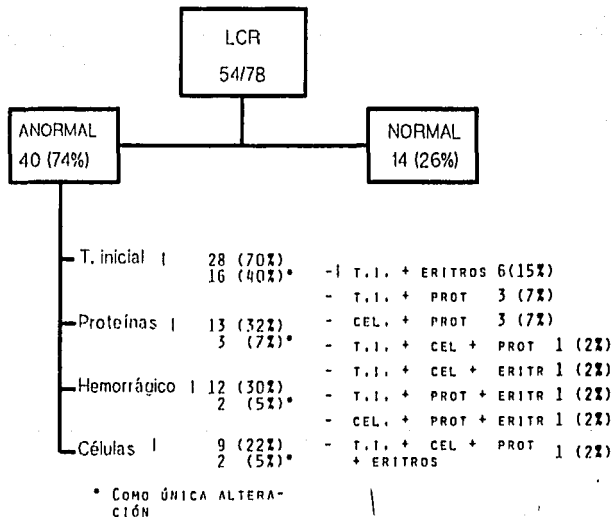


FIGURA 7

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL ELECTROENCEFALOGRAFIA (28/78)

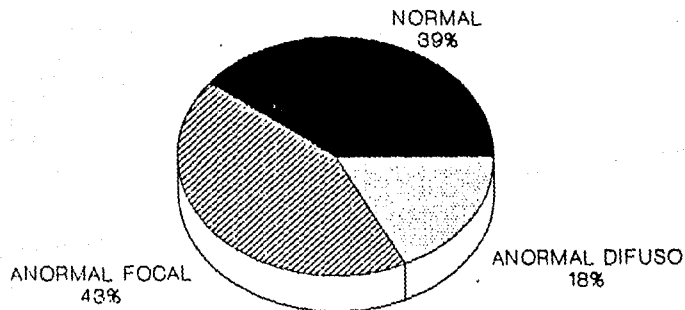


FIGURA No. 8

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL GAMAGRAFIA CEREBRAL (29/78)

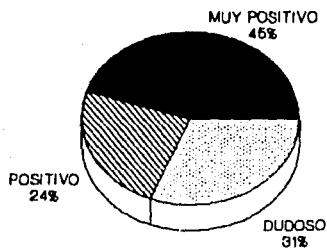


FIGURA No. 9

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

TABLA 4 Tomografía Computada (60/78)

SIGNOS DIRECTOS DE TVC

Signo Delta	11	(18.3%)
Signo Vena o Seno Denso	5	(8.3%)
Venas intramedulares	3	(5.0%)
T O T A L	19	(31.6%)

SIGNOS INESPECIFICADOS

Ventrículos Pequeños	21	(35.0%)
Reforzamiento Giral	24	(40.0%)
Reforzamiento Meníngeo	19	(31.7%)

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

TABLA 5

Tomografía Computada

LESIONES RELACIONADAS CON INFARTO VENOSO (44/60)			
	UNILATERAL	BILATERAL	TOTAL
INFARTO NO HEMMORRAGICO	8 (13.3%)	4 (6.6%)	12 (20.0%)
INFARTO HEMORRAGICO	16 (26.7%)	11 (18.3%)	27 (45.0%)
HEMORRAGIA	3 (5.0%)	1 (1.7%)	4 (6.7%)
INFARTO NO HEMORRAGICO + INFARTO HEMORRAG CONTRALAT.	-	1 (1.7%)	1 (1.7%)
TOTAL	27 (45.0%)	17 (28.3%)	44 (73.4%)

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL
TABLA 6 Angiografía Cerebral (57/78)

I. FALTA VISUALIZACION PARCIAL O TOTAL DE SENO VENOSO CEREBRAL	55 (96.5%) 10 (17.5%) *
II. FALTA VISUALIZACION DE VENAS CEREBRALES	12 (21.1%)
III. VACIAMIENTO VENOSO RETARDADO Y/O INGURGITACION VENOSA	43 (75.4%)
I + III =	34 (59.6%)
I + II + III =	10 (17.5%)
I + II =	2 (3.6%)

*Como única alteración

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL
TABLA 7 Hallazgos neuropatológicos

I. SITIO AFECTADO DEL SISTEMA VENOSO	No. Casos (n=14)
A) SENO LONGITUDINAL SUPERIOR	13
B) VENAS CORTICALES	12
C) SISTEMA PROFUNDO	4
D) SENO TRANSVERSO	3
II. INFARTO VENOSO	
A) HEMORRAGICO	
UNILATERAL	9
BILATERAL	3
B) NO HEMORRAGICO, MULTIPLE PARASAGITAL	1
III. HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA	2
IV. TROMBOEMBOLIA PULMONAR	3

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

TABLA 8 Sitio de Afección del Sistema Venoso

<u>SITIO AFECTADO:</u>	No.	(%)
SENO LONGITUDINAL SUPERIOR (SLS)	70	(89.7)
	28	(35.9)*
VENAS CEREBRALES CORTICALES (VCC)	19	(24.4)
	1	(1.3)*
SISTEMA VENOSO PROFUNDO (SVP)	14	(17.9)
	6	(7.7)*
SENO TRANSVERSO (ST) + SLS	20	(25.7)
SLS + VCC	12	(15.4)
SLS + SVP	3	(3.4)
SLS + VCC + ST	3	(3.8)
SLS + SVP + ST	2	(2.6)
SLS + SVP + ST + VCC	3	(3.8)

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL
Presentación Clínica

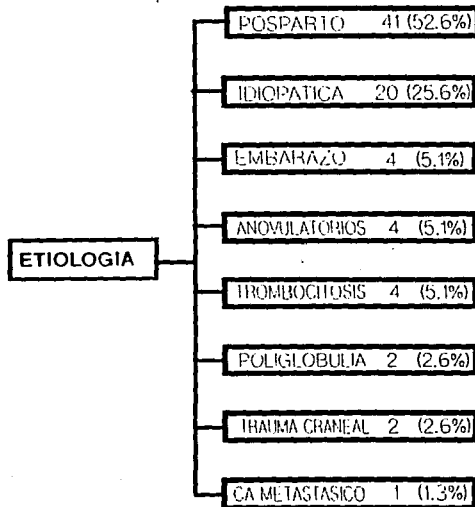


Figura 10

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

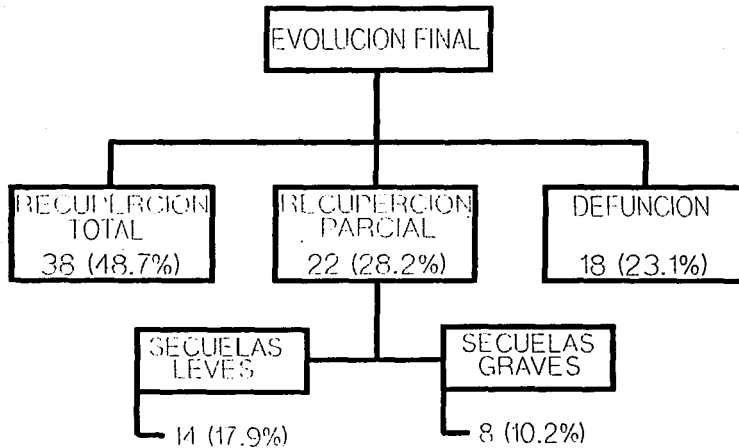


Figura 11

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

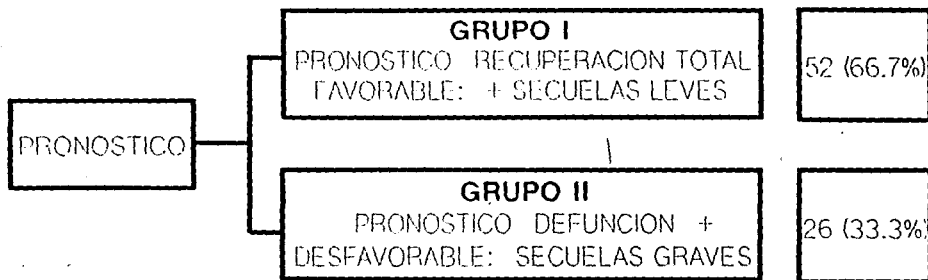


Figura 12

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL**TABLA 9 Factores Pronósticos**

MANIFESTACION	GRUPO I	GRUPO II
	(52 casos)	(26 casos)
	No. (%)	No. (%)
ESTUPOR/COMA	4 (8)	23 (88)*
SX. PIRAMIDAL BILAT.	12 (23)	24 (92)*
C.C.G.	8 (15)	16 (61)*
SIGNOS MENINGEOS	12 (23)	11 (42)*
PAPIEDEMA	22 (42)	10 (38)**
INFARTO HEMORRAGICO O HEMATOMA UNILATERAL (TC)	14/42 (33)	6/18 (33)**
INFARTO NO HEMORRAGICO BILATERAL (TC)	1/42 (2)	3/18 (17)*
HEMATOMA O INFARTO HEMO RRAGICO BILATERAL (TC)	5/42 (12)	7/18 (39)*
LESION BILATERAL (TC)	7/42 (16)	10/18 (55)*
LCR HEMORRAGICO	5/40 (13)	7/14 (50)*

* P 0.05

** N.S. (NO SIGNIFICATIVO)

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL FACTORES PRONOSTICOS

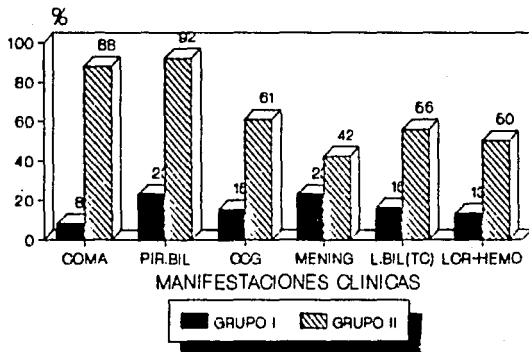


FIGURA No. 13

GRUPO I BUEN PRONOSTICO

GRUPO II MAL PRONOSTICO

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

Tabla 10 Factores Pronósticos

Puntaje de factores pronósticos de acuerdo a valor estadístico obtenido:

F A C T O R	PUNTOS
ESTUPOR/COMA	3
SX.PIRAM.BILATERAL	3
C.C.G.	2
SIGNOS MENINGEOS	1
LESION BILATERAL (TC)*	1
LCR HEMORRAGICO	1

* Infarto no hemorrágico
hemorragia, infarto hemorrágico

**TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL
ESCALA PRONOSTICA**

No. PUNTOS	BUEN PRONOSTICO	MAL PRONOSTICO
0 - 3	100 %	0 %
4 - 5	85 %	15 %
6 - 8	10 %	90 %
9 - 11	0 %	100 %

FIGURA 15

DISCUSION

La trombosis venosa cerebral (TVC) es un síndrome que resulta de alguna otra patología que puede inicialmente no ser obvia. La primera referencia detallada de un caso de TVC la realizó Ribes en 1925 en un paciente con carcinoma metastásico al SNC, y tres años después J. Abercrombie describe el primer caso relacionado con el estado posparto (1). Desde entonces se han identificado numerosas causas asociadas con la TVC; inicialmente se le relacionaba en forma predominante con procesos sépticos y traumatismos craneales. Se le observaba con frecuencia como complicación de mastoiditis, sinusitis y otras infecciones faciales en niños y adultos. Con el advenimiento de la antibioticoterapia se ha reducido en forma notable la TVC de origen séptico y de hecho la tromboflebitis purulenta franca constituye una rareza en la actualidad. La trombosis venosa cerebral primaria o aséptica, reconocida por Gowers desde 1988, es por mucho la forma más común en la actualidad. En el presente trabajo se describen 78 casos de TVC aséptica.

Resulta difícil determinar la incidencia real de la TVC y la misma no puede inferirse de series de autopsia ya que la proporción de casos que sobreviven el cuadro de TVC es elevada. La presente serie de 78 casos no permite establecer alguna estimación debido a que el INNN es un centro de referencia de pacientes; en los últimos 10 años se han atendido 55 pacientes con promedio aproximado de 6 casos por año.

La TVC tiende a afectar a adultos jóvenes, como se observa en la Tabla 11, siendo el rango de edad desde la infancia hasta la edad

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

TABLA 11 EDAD Y SEXO: COMPARACION EN DISTINTAS SERIES

	INN (N=78)	KRAYENBUHL (N=73)	ROUSSER (N=38)	OTRAS* (N=24)
S E X O :	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
FEMENINO	68 (87)	34 (46)	17 (45)	14 (58)
MASCULINO	10 (13)	39 (54)	21 (55)	10 (41)
E D A D :				
PROMEDIO	31	-	41	27
RANGO	15 - 77	2 - 71	19 - 72	1 - 60

* FREDERICK (N=10); GETTELFINGER (N=7); AVERBACK (N=7)

avanzada (1,4,8,7). En el INNN el 85% de los casos fueron menores de 40 años, con rango de 15 a 77 años (el INNN no atiende población infantil). La revisión de la literatura (3,69) muestra un predominio del sexo femenino en la TVC, vinculado con la incidencia de TVC en el estado posparto y embarazo (6,16-19,37). Este predominio se refleja en este estudio: 87% de los casos fueron mujeres, de los cuales el 57% estuvieron en relación con puerperio y embarazo (52% y 5% respectivamente). La incidencia de TVC en estos estados es variable en diferentes partes del mundo: Carroll (79) señala una incidencia de 1/2,500 partos, Cross (18) 1/10,000 partos y en la India se informa una incidencia de hasta 4-5 casos por cada 1,000 partos (16). En el presente estudio no es posible determinar la incidencia por ser el INNN centro de referencia de pacientes. De acuerdo con la revisión de la literatura, se ha considerado que la TVC posparto suele ocurrir desde la primera semana (por lo general después del tercer día) hasta la cuarta semana posparto; en forma aproximada, se calcula que el 80% de los casos ocurren durante la segunda y tercer semana (16,17,19) y sólo en ocasiones en los primeros tres días posterior al parto. De los 41 casos posparto de nuestro estudio, el 63% se presentaron durante la segunda y tercera semana, sólo el 5% durante la cuarta semana y el 29% en la primera con el 15% en las primeras 48 horas después del parto, en 3 casos en el posparto inmediato. Un caso ocurrió en la sexta semana del puerperio y resulta difícil establecer su relación con el estado hipercoagulable del posparto. 4 pacientes tenían antecedente trombosis venosa de los miembros inferiores en embarazos previos. Un caso presentaba estigmas cutáneos de esclerosis tuberosa.

Se considera que la trombosis venosa cerebral durante el embarazo se presenta con mayor frecuencia en el tercer trimestre del embarazo (17,19) y rara vez se han documentado casos durante el primer trimestre. En las 4 pacientes de este estudio la relación de la TVC con los tres trimestres del embarazo fue 1:2:1.

En aquellas regiones donde la incidencia de TVC posparto es baja, el padecimiento tiende a ocurrir en ambos sexos en forma proporcional [4,8 (Ver Tabla 11)]. Asimismo, se han identificado numerosas causas asociadas a la TVC (3), variando su incidencia en las distintas regiones; en realidad puede considerarse que cada serie presenta un grupo particular de patologías. Así, Bousser et al (8) señalan 6 casos asociados a la enfermedad de Behcet, mientras que en otras series se enfatiza la relación con trauma craneal (9,21, 23,24), con problemas sistémicos metastásicos (11), con el uso de anticonceptivos orales (9,25,26) y como se ha mencionado con el embarazo y puerperio (19,20,37), como se puede observar en la Tabla 12. En el presente estudio la etiología se relaciono en forma predominante con estados hipercoagulables (en total 71%) de diferentes causas: por embarazo y posparto (57%), trastornos hematológicos básicamente 4 casos de trombocitosis y 2 de poliglobulia (8%), con uso de anticonceptivos (5%) y un caso de cáncer de mama metastásico sin invasión al sistema venoso cerebral y se catalogó como estado hipercoagulable paraneoplásico (1%). Como en otras series (4,8), en la presente una proporción importante de casos (27%) se catalogaron como idiopáticos al no encontrarse causa evidente; es probable que varios casos representen estados hipercoagulables no identificados con los medios disponibles y, por tanto, se requiera de

TRONBOSIS VENOSA CEREBRAL

TABLA 12 ETIOLOGIA: COMPARACION EN DISTINTAS SERIES

	INNN (N=78)	KRAYENBUHL (N=73)	BOUSSER (N=38)	OTRAS* (N=46)	BARNETT** (N=39)
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
POSPARTO	41 (52)	16 (23)	2 (5)	4 (8)	3 (7)
EMBARAZO	4 (5)	-	-	-	-
ANTICONCEPTIVOS	4 (5)	1 (1)	3 (7)	12 (26)	-
TCE	2 (3)	3 (4)	4 (11)	11 (24)	5 (13)
CA. METASTASICO	1 (1)	-	4 (11)	3 (6)	-
T. HEMATOLOGICO	6 (7)	3 (4)	2 (5)	2 (4)	2 (5)
CARDIOPATIA	-	4 (6)	-	-	10 (25)
ENF. BEHCET	-	-	6 (16)	-	-
IDIOPATICA	21 (27)	15 (20)	10 (27)	7 (15)	1 (2)
INFECCIOSA	- &	30 (41)	4 (11)	6 (13)	- &
OTRAS	-	1 (1)	3 (7)	1 (2)	19 (48)

* ROUSSEFAUX (N=22); FREDERICK (N=10); GETTELFINGER (N=7); AVERRACK (N=7)

** SERIE DE AUTOPSIA EXCLUSIVAMENTE

& NO SE INCLUYEN CASOS SEPTICOS

un escrutinio hematológico completo y sofisticado para su identificación (determinación de antitrombina III, proteína C y S, etc) [76,77]. Recientemente, se ha vinculado a los anticuerpos antifosfolípidos con estados hipercoagulables a nivel sistémico y del SNC, tanto de tipo arterial como venoso (78-80); de los 78 casos en tres se determinaron estos anticuerpos, siendo negativo en dos (un caso idiopático y otro por embarazo) y positivo en uno (un caso en estado posparto).

En forma general, se ha considerado que la forma de presentación y las manifestaciones clínicas de la trombosis venosa cerebral son muy variables. La forma de presentación en nuestra serie fue súbita en el 38% de los casos, aguda (menor de 48 hrs) en el 36% e insidiosa en el 26%. El tiempo de evolución fue menor de una semana en el 60% (menor de 48 hrs en el 30%) y sólo el 9% de los casos tuvo más de 3 semanas, resultado que difiere de la serie de Bousser et al (8) que tuvieron un porcentaje elevado de casos crónicos (37%). En cuanto a las manifestaciones clínicas - hay casos que sólo se presentan con datos de hipertensión endocraneana sin focalización, hasta casos con múltiples manifestaciones como afección del estado de conciencia, presencia de crisis epilépticas (focales o generalizadas), déficit neurológico (sensitivo, motor, del lenguaje), presencia de síndrome piramidal bilateral y signos meníngeos, con o sin datos de hipertensión endocraneana (1,8,37,69). Entre estos dos extremos puede presentarse una gamma intermedia de manifestaciones clínicas. Aunque en general las manifestaciones son similares en las diferentes series (ver Tabla 13), existen algunas diferencias en la frecuencia de las mismas:

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

TABLA 13 MANIFESTACIONES CLINICAS: COMPARACION EN DISTINTAS SERIES

	INNN (N=78)	KRAYENBUHL (N=73)	BOUSSER (N=38)	OTROS* (N=24)
	No. (Z)	No. (Z)	No. (Z)	No. (Z)
CEFALEA	61 (78)	46 (63)	28 (74)	19 (79)
D. MOTOR	61 (78)	47 (64)	13 (34)	10 (41)
A. CONCIENC.	53 (70)	33 (45)	10 (26)	14 (58)
CCG	24 (30)	15 (20)	7 (18)	3 (12)
CPS	29 (37)	14 (19)	7 (18)	2 (8)
PAPIEDEMA	32 (41)	11 (15)	17 (45)	9 (16)
MENINGEOS	23 (29)	8 (10)	-	4 (16)
FIEBRE	16 (20)	9 (12)	17 (44)	2 (8)

en el presente estudio se encontró mayor frecuencia de afección del estado de conciencia, de crisis epilépticas y signos meníngeos, sobre todo al compararlas con la serie de Bousser et al (8) [ver Tabla 13], en la cual se describe predominio del cuadro de hipertensión endocraneana (15/38 casos) por lo que se enfatiza tomar en cuenta la posibilidad de TVC en todo caso de pseudotumor cerebri; por otra parte, tienen baja incidencia de datos neurológicos focales y señalan que ésto es consecuencia en parte del diagnóstico temprano; en el INNN se ha encontrado alta frecuencia de signos neurológicos focales incluyendo síndrome piramidal bilateral en la tercera parte de los pacientes (en comparación con 10% en la mencionada serie de Bousser) y sólo 4 casos de pseudotumor cerebri (5%); dada su elevada relación con el posparto, en el INNN el diagnóstico se sospecha tempranamente y, por tanto, más bien parece tratarse de poblaciones distintas de pacientes; esto tiene importancia en el pronóstico de la TVC como se describe más adelante. Como parte del estado hipercoagulable, de los 78 pacientes 13 tuvieron evidencia de trombosis venosa extraneurológica, incluyendo 4 casos de tromboembolia pulmonar, hecho que se ha descrito rara vez en la literatura (24).

En cuanto a los resultados de los exámenes de laboratorio (BH, VSG, LCR) y las alteraciones del EEG, existen pocas diferencias con otras series y están bien descritas en la literatura la presencia de leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular y diferentes alteraciones en el líquido cefalorraquídeo en casos de TVC (1,3,4,8).

Hasta la actualidad se ha considerado a la angiografía cerebral como el procedimiento diagnóstico para la trombosis venosa cerebral. No hay diferencias con otros estudios en los hallazgos angiográficos; la alteración más común es la ausencia de visualización del SLS a menudo combinado con falta de visualización de un seno transversero y acompañado de vaciamiento venoso retardado y/o ingurgitación venosa, siendo menos común la visualización deficiente de las venas cerebrales (4,39-42). En cuanto al sitio de afección del sistema venoso cerebral (incluyendo los 14 casos diagnosticados por estudio neuropatológico y 7 por TC), el SLS estuvo afectado en el 89% de los casos y fue la única alteración en el 36%, lo cual no difiere de lo reportado en la literatura (4,8); se encontraron 6 casos (8%) de afección aislada del sistema venoso profundo, lo cual se ha descrito sólo en forma esporádica (38, 61).

Dada la morbilidad potencial relacionada con la angiografía, se tiende a tratar de establecer el diagnóstico por métodos no invasivos, básicamente mediante gammagrafía cerebral, tomografía computada y recientemente por imagen de resonancia magnética.

Varios autores han descrito la utilidad de la gammagrafía cerebral (GGC) para el diagnóstico de TVC (62-64), pero los informes han sido más bien anecdóticos y se ha encontrado buena sensibilidad pero baja especificidad (65). De los 78 casos se realizó GGC en 29 pacientes y se encontraron varios patrones gammagráficos: un grupo caracterizado por francas alteraciones de los senos venosos cerebrales (45%), un patrón también positivo para TVC aun-

que no tan notable (24%) y un grupo con un patrón considerado como dudoso, ya que aunque el GGC es anormal (ausencia de un seno lateral) puede corresponder a una variante anatómica normal (31%); por lo tanto, en el último grupo siempre se requiere de algún otro estudio para establecer el diagnóstico, pero cuando se observan los dos primeros patrones la GGC puede constituir un complemento útil de otros estudios no invasivos (v.gr., TC, IRM) y puede no requerirse la angiografía cerebral.

Desde la introducción de la tomografía computada se han descrito en diversos informes los hallazgos tomográficos que pueden encontrarse en la TVC, algunos de los cuales se consideran muy característicos de TVC. En el INNN se cuenta con TC desde 1976 y se realizó estudio tomográfico en 60/78 casos y los datos obtenidos se compararon con otros estudios (47-55) y los principales resultados se observan en la Tabla 14. Puede apreciarse que existen algunas discrepancias en la frecuencia de las distintas alteraciones, que hemos dividido en signos directos de TVC (46,47,52,53), signos relacionados con infartos venosos (55) y signos inespecíficos (52,48); los signos directos o característicos de TVC poseen gran valor diagnóstico, pero su frecuencia no suele ser elevada, en algunas series del 30-40% (48) y en otras muy baja (53); en la nuestra la frecuencia fue del 20 al 30 por ciento, incluyendo 6 casos de hiperdensidad espontánea en el seno recto y vena de Galeno (signo del Cordel). Otra de las manifestaciones tomográficas que sobresalen en el estudio es la elevada frecuencia de infartos venoso (72% de los casos), y de mayor relevancia de tipo hemorrágico en el 52% (incluyendo 4 casos

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

TABLA 14 TOMOGRAFIA COMPUTADA: COMPARACION DISTINTAS SERIES

		INN (N=60)	CHIRAS (N=56)	OTRAS* (N=76)
		No. (%)	No. (%)	No. (%)
ESTUDIO NORMAL		4 (7)	9 (16)	4 (5)
SIGNOS DIRECTOS	SIGNO DELTA	11 (18)	9 (16)	32 (42)
	SIGNO CORDEL	6 (10)	1 (2)	27 (35)
	V. INTRAMEDULARES	3 (5)	0 (0)	2 (3)
INFARTO VENOSO	INFARTO NO HEMORRAGICO	12 (20)	20 (36)	3 (4)
	INFARTO HEMORRAGICO (HEMATOMA INTRACEREB)	32 (52)	10 (18)	17 (22)
	LESION BILATERAL	17 (28)	7 (12)	7 (9)
SIGNOS INESPECIF.	VENTRICULOS PEQUEÑOS	21 (35)	14 (25)	16 (21)
	REFORZAMIENTO GIRAL	24 (40)	16 (28)	11 (14)
	REFORZAMIENTO TENTORIAL	19 (31)	8 (14)	4 (5)

* TOMADO DE VIRAPONGE, INCLUYE 29 INFORMES EN LA LITERATURA

catalogados como hematomas intracerebrales), incidencia mucho mayor que la observada en cualquier publicación en la literatura (ver Tabla 14); de la misma relevancia resulta la mayor presentación de lesiones bilaterales (28%), hecho de importancia diagnóstica ya que son pocas las opciones a plantear en casos de lesiones bilaterales parasagitales cuando la situación clínica está bien definida (v.gr., paciente en estado posparto). Con base en estas observaciones, se considero conveniente incluir 7 casos que reunieron las características descritas en el tercer criterio de inclusión de este estudio, ya que consideramos que en estos casos no es necesario realizar angiografía para configurar el diagnóstico. Por otra parte, la TC posee valor en la predicción del pronóstico (ver más adelante). Es importante señalar que la TVC es un proceso evolutivo y la TC seriada puede demostrar cambios importantes; la primera puede ser normal y en las siguientes detectarse signo Delta, infarto hemorrágico, etc. En dos de nuestros casos, la evolución tomográfica fue la que estableció el diagnóstico de TVC. Debe tenerse en cuenta que la TC puede ser normal, como en los casos que se presentan con hipertensión intracraneana sin focalización y, por lo tanto, un estudio normal no descarta esta patología.

Recientemente, se ha utilizado la IRM para establecer el diagnóstico de TVC (56-61,81) y aunque todavía no se cuenta con suficiente experiencia con esta modalidad diagnóstica, al parecer constituirá un procedimiento no invasivo de gran utilidad en la evaluación de pacientes con sospecha de TVC. Se realizó

IRM en 9 de los 78 casos, en 6 se observaron datos relacionados con infarto venoso (hemorrágico en 4) y de mayor importancia, en 6 casos se detectaron los datos de oclusión de senos venosos que se han descrito en la literatura (60,61), 4 de ellos corroborados por estudio de 4 ecos. Como se menciona en otros informes, el estudio puede ser normal y dependerá de la relación entre el comienzo del cuadro clínico y su realización; se ha descrito que en 15 días el estudio puede ser normal por completo (61).

En términos generales, consideramos que la angiografía cerebral sigue siendo el mejor estudio para establecer el diagnóstico de trombosis venosa cerebral, pero cuando las alteraciones observadas por tomografía computada, imagen por resonancia magnética y gammagrafía cerebral, resultan características puede obviarse la necesidad de este procedimiento invasivo.

La evolución final de la TVC suele situarse en dos extremos. Si el paciente logra sobrevivir la recuperación por lo común será completa o las secuelas serán leves y permitirán la función (3,4, 6,69). Por otra parte, la trombosis venosa cerebral puede ser un padecimiento grave y mortal o dejar secuelas incapacitantes. En nuestra serie, el 49% de los casos se recuperaron por completo, el 18% tuvieron secuelas leves, el 10% secuelas graves y la mortalidad fue del 23 por ciento, que en general es igual o menor a la publicada (ver Tabla 15).

Se encontró una diferencia importante en la mortalidad entre los casos atendidos en el INNM antes de 1980 (en que se intentaba la cirugía para extracción del coágulo con malos resultados) y la

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

TABLA 15 EVOLUCION FINAL: COMPARACION EN DISTINTAS SERIES

	INN [*] (N=78)	KRAYENBUHL (N=73)	ROUSSER ^{**} (N=38)	ROUSSEAU (N=22)	OTRAS ^{***} (N=24)
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
RECUPERACION TOTAL	38 (49)	42 (58)	27 (71)	13 (59)	11 (46)
RECUPERACION PARCIAL	22 (28)	6 (8)	7 (18)	3 (14)	2 (8)
DEFUNCION	18 (23)	25 (34)	4 (11)	6 (27)	11 (46)

* EN LOS ULTIMOS 10 AÑOS LA MORTALIDAD ES DEL 18%

** SOLO INCLUYÓ CASOS DIAGNOSTICADOS POR ANGIOGRAFIA; LA MORTALIDAD ES DEL 21% SI INCLUYE CASOS DE AUTOPSIA

*** FREDERICK (N=10); GETTELFINGER (N=7); AVERACK (7)

observada en los últimos 10 años: la mortalidad fue del 35% (8/23 casos) entre 1966 y 1980, en comparación con el 18% (10/55 casos) de 1981 a Enero de 1990.

El tratamiento de la TVC en el INNN se ha basado en medidas conservadoras y sólo se han utilizado anticoagulantes muy ocasionalmente (en 3 casos en total y con buenos resultados incluyendo un caso en estado de coma). La tendencia a rechazar el uso de anticoagulantes es consecuencia de la elevada incidencia de infarto hemorrágico detectado por TC. Por otra parte, aunque las series no son comparables en etiología y magnitud de las manifestaciones clínicas, no encontramos una diferencia significativa en la mortalidad con aquellas series que han utilizado anticoagulantes (4,8,10), siendo la serie de Bousser et al (8) la mejor demuestra los beneficios del tratamiento anticoagulante; es importante señalar que dicha serie sólo incluyó casos diagnosticados por angiografía y no aquellos que son hallazgo de autopsia (que son los más difíciles de diagnosticar) lo que hace que la mortalidad de su estudio sea menor que otras series (11%), pero si se incluyen los 4 casos de autopsia que tuvieron en el periodo del estudio, la mortalidad real sería del 21%.

De mayor importancia y el principal objetivo del presente trabajo es la identificación de los factores que permitan predecir el pronóstico que tendrán los pacientes, ya que como se ha mencionado se observan dos grandes grupos: uno con buen pro

nóstico, que constituye la mayoría de los casos, y otro con mal pronóstico. Esto tendría gran importancia en la elección del tratamiento, ya que no tendría caso exponer a un paciente a los riesgos inherentes al uso de anticoagulantes (70-72,82,83) cuando su eficacia no está bien esclarecida, en aquellos casos con pronóstico favorable con y sin uso de anticoagulantes; por otra parte, si se conoce que la posibilidad de tener un desenlace desfavorable es elevada, pueden intentarse las modalidades terapéuticas que se consideren convenientes (8,73), incluyendo el uso de anticoagulantes.

Aunque se conoce que varios factores tienden a observarse en pacientes con mal pronóstico, hasta la actualidad ha resultado imposible predecir con precisión la evolución del paciente con trombosis venosa cerebral (v.gr., se ha descrito que el estado de coma es de mal pronóstico pero se han reportado casos en esta situación que se han recuperado). En el presente estudio se lograron identificar varios factores que se correlacionaron en forma importante con el pronóstico (ver Tabla 9 y Figura 13); sin embargo, resulta evidente que la presencia de alguno de estos factores en forma aislada posee poco valor (v.gr., aunque el síndrome piramidal bilateral se encontró en el 92% de los pacientes que tuvieron evolución desfavorable, se observó en el 23% de los individuos que se recuperaron en forma adecuada) y es la combinación de estos factores lo que adquiere valor pronóstico indiscutible; de los factores pronósticos debe destacarse que en la revisión de

la literatura se ha considerado al infarto hemorrágico, detectado por TC, como factor de mal pronóstico pero en nuestra serie (que tiene una elevada incidencia de este tipo de lesión) no se encontró dicha correlación y más bien la presencia de lesiones bilaterales (ya sean hemorrágicas o no) es la que tiene correlación pronóstica.

Con base en el valor estadístico obtenido (mucho mayor para el estado de coma y síndrome piramidal bilateral y un poco menor para la presencia de crisis convulsivas generalizadas, como se aprecia en la Figura 13), se elaboró una Escala Pronóstica como se aprecia en la Tabla 10 con calificación del 0 al 11 (entre menor calificación mejor pronóstico y viscerversa) que se aplicó a todos los casos del presente estudio (Figura 14). La correlación con la morbimortalidad ha resultado notable, con un valor predictivo para buen pronóstico del 0.98 y para el pronóstico desfavorable del 0.96. Se encontró que de los 52 casos con buena evolución, o sea aquellos que se recuperaron por completo o tuvieron secuelas leves (67% de los casos), 51 tuvieron calificación de 0 a 5 puntos; mientras que los 26 pacientes con mala evolución, o sea aquellos que murieron o que sobrevivieron pero permanecieron con secuelas graves incluyendo 5 casos en estado vegetativo (33% de los casos) 25 tuvieron calificación de 6 a 11 puntos, como se muestra en la Figura 14. De esta manera, cuando los pacientes tuvieron calificación de 0 a 3 puntos la evolución fue favorable en el 100% y desfavorable en el 0%, cuando la calificación fue de 4-5 puntos el pronóstico fue favorable en el 85% y

desfavorable en el 15%, cuando se obtuvieron de 6 a 8 puntos el pronóstico fue bueno en el 10% de los casos y malo en el 90%, y finalmente cuando la calificación obtenida fue de 9 a 11 puntos el pronóstico fue desfavorable en el 100 por ciento de los casos (ver figura 15).

Otros factores también influyen en el pronóstico. Cuando la trombosis venosa cerebral se relaciona con un proceso neoplásico maligno evidentemente el pronóstico será malo, la presencia de otras complicaciones sistémicas (como tromboembolia pulmonar) también ensombrece el pronóstico, y por otra parte encontramos que la evolución tiende a ser favorable en la mayoría de los casos relacionados con el estado posparto (recuperación en el 90% de las pacientes).

CONCLUSIONES

1. La Trombosis Venosa Cerebral en nuestra serie afecta en forma predominante a mujeres en relación 7:1
2. Afecta a sujetos menos de 40 años
3. La condición predisponente y etiológica más frecuente en nuestro medio es el puerperio
4. Las manifestaciones clínicas suelen ser de inicio súbito y de curso progresivo
5. Las manifestaciones clínicas fueron variables, presentándose con mayor frecuencia cefalea, alteración del estado de conciencia, déficit motor y crisis epilépticas (focales o generalizadas); con menor frecuencia se observó hipertensión intracraneana
6. La lesión tomográfica más frecuente fue el infarto hemorrágico (52%) y se encontraron signos directos de trombosis venosa cerebral (signo delta, signo del cordel) en el 20 a 30% de los casos.
7. La gammagrafía cerebral mostró tres patrones de afección del sistema venoso: uno caracterizado por alteraciones muy notables, otro por alteraciones compatibles con TVC aunque no tan francas y otro catalogado como dudoso en el que siendo el estudio anormal podría tratarse de una variante anatómica normal, siendo la frecuencia de los pa-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

trones de 45%, 24% y 31% respectivamente.

8. La morbilidad en esta serie fue de 22% y la mortalidad de 23%. El pronóstico fue favorable en 67% y desfavorable en 33%.

9. Se encontraron los siguientes factores de mal pronóstico para la vida:

- Estupor o coma
- Síndrome piramidal bilateral
- Crisis convulsivas generalizadas
- Signos meníngeos
- Evidencia tomográfica de lesión bilateral
- LCR hemorrágico

10. Se propone una Escala Pronóstica del 0 - 11 que correlaciona en forma notable con la morbimortalidad:

PUNTOS	BUEN PRONOSTICO	MAL PRONOSTICO
0 - 3	100 %	0 %
4 - 5	85 %	15 %
6 - 8	10 %	90 %
9 - 11	0 %	100 %

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kalbag, R.M. Cerebral Venous Thrombosis. En:Kapp, J.P., Schmideck, H.H. (Eds). The Cerebral Venous System and Its Disorders. Grune & Stratton Inc. Orlando, Chapt. 15, 1984, pp 505-536.
- 2.- Kalbag, R.M., Woolf, A.L. Thrombosis and thrombophlebitis of cerebral veins and dural sinuses. En: P.J. Vinken, G.W. Bruyn (Eds). Handbook of Neurology. North-Holland, Amsterdam, Vol. 12, Chapt 14, 1972, pp 422-446.
- 3.- Gates, P.C., Barnett, H.J. Venous Disease: Cortical Veins and Sinuses. En: Barnett, H.J., Mohr, J.P., Stein, B., - Yatsu, F.M. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Churchill Livingstone Inc. Nueva York, Vol. 2, Chapt 35, 1986, pp 731-746.
- 4.- Krayenbuhl, H.A. Cerebral venous and sinus thrombosis. Clin Neurosurg 14: 1-24, 1966.
- 5.- Barnett, H.J., Hyland, H.H. Non-infective intracranial Venous thrombosis. Brain 76: 36-49, 1953.
- 6.- Kendall, D. Thrombosis of intracranial veins. Brain 71: 386-402, 1948.
- 7.- Averback, P. Primary Cerebral Venous thrombosis in Young Adults: The Diverse Manifestations of an Underrecognized Disease. Ann Neurol. 3:81-86, 1978.
- 8.- Bousser, M.G., Chiras, J., Bories, J., Castaigne, P. Cerebral Venous thrombosis - A Review of 38 cases. Stroke. 16: 199 - 213, 1985.

- 9.- Rousseaux, P., Bernard, M.H., Sherpereel, B., Gouyot, J.P. Thrombose des Sinus Veineux Intra-craniens (a propos de 22 cas). Neurochirurgie 24: 197-203, 1978..
- 10.- Gettelfinger, D.M., Kokmen, E. Superior Sagittal Sinus Thrombosis. Arch. Neurol. 34:2-6, 1977
- 11.- Sigsbee, B., Deck, M., Posner, J.B. Nonmetastatic Superior Sagittal Sinus Thrombosis Complicating Systemic cancer. Neurology. 29: 139-146, 1979.
- 12.- Schmideck, H.H., Aver, L.M., Kapp, J.P. The Cerebral-Venous System. Neurosurgery 17: 663- 678, 1985.
- 13.- Capra, N.F., Anderson, K.V. Anatomy of the Cerebral Venous System. En: Kapp, J.P., J.P., Schmideck, H.H. (Eds). The Cerebral Venous System and Its Disorders; Grune & Stratton, Inc., Orlando, 1984, pp 1-13
- 14.- Kalbag, R.M. Anatomy and Embrology of the Cerebral Venous System. En: P.J. Vinken, G.W. Bruyn (Eds). Handbook of Neurology North-Holland, Amsterdam, Vol. II, Chapt 3, 1972, pp 45-64.
- 15.- Kranyenbühl, H., Yasargil, M.G. Radiological anatomy and topography of the cerebral veins. En: P.J. Vinken, G.W. Bruyn (Eds). Handbook of Neurology, North-Holland, Amsterdam, vol. II, Chapt 5, 1972, pp 102-117.
- 16.- Srinivasan, K. Cerebral Venous and Arterial Thrombosis in Pregnancy and Puerperium. A Study of 135 patients. Angiology 34: 733-746, 1983.

- 17.- Dibakdsib, J.O. Cerebrak vibiys thrombosis. En: Neurology of pregnancy. Donldson, J.O. W.B. Swnders C., Fila--delfia Chapt 7, 1978, pp 135-156.
- 18.- Cross, J.N., Castro, P.O., Jennett, W.B. Cerebral Strokes associated with pregnancy and Puerperium British Med. J. 3:214-218, 1968.
- 19.- Srinivasan, K. Puerperal Cerebral Venous and Arterial - thrombosis. Seminars in Neurology 8: 222-225, 1988.
- 20.- Estañol, B., Rodríguez, A., Conte, B., et al. Intracranial Venous thrombosis in Young Women. Stroke 10:680-681, 1979
- 21.- Kinal, M.E. Traumatic Thrombosis of Dural Venous Sinuses in Closed Head Injuries. J. Neurosurg 27:142-145, 1967.
- 22.- Venezio, L.R., Naidich, T.P., Shulman, S.T. Complications of mastoiditis with special emphasis on venous sinus sinus thrombosis. J. Pediatr 101: 509-1982.
- 23.- Stringer, W.L., Peerless, S.J. Superior Sagittal Sinus thrombosis after Closed Head Injuries Neurosurgery 12: - 95-97, 1983.
- 24.- Crimmins, T.J., Rokswold, G.L., Yock, D.H. Progressive posttraumatic superior sagittal sinus thrombosis complicated by pulmonary embolism J. Neurosurg 60: 179-182, 1984
- 25.- Buchanan, D.S., Brazomslu. J.H. Dural Sinus And Cerebral Venous Thrombosis. Incidence in Young Women Receiving - Oral Contraceptives. Arch Neurol 22: 440-444, 1970.

- 26.- Atkinson, W.A., Farburn, B., Heathfield, K.N. Intracranial venous thrombosis as complication of oral contraception. *Lancet* 1: 914-918, 1970.
- 27.- David, R.B., Hadfield, M.G., Vines, F.S. Maurer, H.M. - Dural sinus occlusion in Leukemia. *Pediatrics* 56:793-795, 1975.
- 28.- Azzrelli, B., Itani, A.L., Catanzaro, P.T. Cerebral phlebotrombosis. A complication of Lymphoma. *Arch. Neurol* 37: 126-127, 1980.
- 29.- Iob, I., Scanarini, M., Andrioli, G.C., Pardatscher, K. Thrombosis of the Superior Sagittal sinus Associated with Idiopathic thrombocytosis. *Surg Neurol* 11:439-441, 1979.
- 30.- Ambruso, D.R., Jacobson, L.J., Hathaway, W.E. Inherited antithrombin III deficiency and Cerebral Thrombosis in a Child. *Pediatrics* 65: 125,1980.
- 31.- Smith, W.D. sinor, J., Corey, M. Sagittal Sinus Thromboses Veineuses Cerebrales au cours de la Maladie de Behcet. *Rev. Neurol* 136:753-762, 1980.
- 32.- Buisser, M.G., Bletry, O., Launay, M., et al. Thromboses Veineuses Cerebrales au cours de la Maladie de Behcet -- *Reu Neurol* 136: 753-762, 1980.
- 33.- Barthélémy, M., Buisser, M.G., Jacobs, C. Thrombose veineuse cérébrale au cours d'un syndrome nephrotique --- *Nouv. Presse Med* 9:367-369, 1980.
- 34.- Lau, S.O., Bock, G.H., Edson, J.R., Michael, A.F. Sagittal sinus thrombosis in the nephrotic syndrome. *J. Pediatr* 97:948-950, 1980.

- 35.- Levine, S.R., Kiern, S., Puzio, K., et al. Cerebral Venous Thrombosis with Lupus Anticoagulants. Report of two cases. Stroke 18: 801-804, 1987.
- 36.- Deal M. Flint, Wechsler, L.R., Davis, K.R. Cerebral Vein Thrombosis and Multiple Intracranial Hemorrhages by Computed Tomography. Arch Neurol. 39:437-438, 1982.
- 37.- Dubois, J.: Les thrombophlébites cérébrales du post-partum. Gyné Obstét 55:472-493, 1956.
- 38.- Nishimura, R.N., Stepanek, D., Howieson J. Internal Cerebral Vein Thrombosis. A case report. Arch Neurol. 39: -- 439-440, 1982.
- 39.- Vines, F.S., Davis, D.O. Clinical-Radiological Correlation in Cerebral Venous Occlusive Disease. Radiology 98: 9-22, 1971.
- 40.- Gabrieleisen, T.O., Seeger, F., Knake, J.E., Stilwill - E.W. Radiology of Cerebral Vein Occlusion without Dural Sinus Occlusion. Radiology 140: 403-408, 1981.
- 41.- Askensy, H.M., Kosary, I.Z., Braham, J. Thrombosis of the Longitudinal Sinus. Diagnosis by carotid angiography Neurology 12: 288-292, 1962.
- 42.- Gabrielsen, T.U., Heinz, E. Spontaneous Aseptic Thrombosis of the Superior Sagittal Sinus and Cerebral Veins - Amer J. Roentgen 107:579-588, 1969.
- 43.- Barnes, E., Brant-Zawadzki, M., Mentzar, W. Digital subtraction angiography in the diagnosis of superior sagittal sinus thrombosis. Neurology 33: 508-510, 1983.

- 44.- Drayer, B.P. Diseases of the cerebral vascular system.
En: R.N. Rosenberg, E.R. Heinz, (Eds). The Clinical --
Neurosciences: Neuroradiology, Churchill Livingstone -
Inc, Londres, Vol 4, Chapt 3, 1984, pp 285-286
- 45.- Goldberg, H.I, Lee, S.H. Cerebral venous thrombosis.
En: S.H.Lee, K. Rao (Eds). Cranial computed tomography
and IRM. Mc Graw - Hill, EE.UU., Chapt 14, 1983,pp ---
693-699
- 46.- Buonanno, F.S., Moody, D.M.etal. Computed cranial tomog
raphic findings in cerebral Sinovenous occlusion.J.Co
mput Asssit Tomogr 2: 281- 290, 1979
- 47.- Wendling, L.R. Intracranial Venous Sinus Thrombosis:--
Diagnosis Suggested by Computed Tomography. Am J Roent
genol 130: 978-980, 1978
- 48.- Virapongse, C. Cazenove, C., Quisling, R., etal. The -
empty delta sign: frequency and significance in 76 ca
sesof dural Sinus Thrombosis. Radiology 162: 779-785,-
1987
- 49.- Patronas, M.J., Duda, E.E., Mirfa khraee, M., Wollmann
R.L., Sugihal Senus Thrombosis Diagnosed by Computed -
Tomography. Surg Neurology 15: 11-14, 1981
- 50.- Brant- Zanualzk:,M., Chang, G.Y., M.carty, G.E. Compu
ted tomography in dural sesins Thombosis. Arch Neurol
39: 446-447, 1982
- 51.- Kingley, D.P., Kendall, B.E., Moseley, I.F. Superior -
sagihal sinus thrombosis: an evaluation of the changes
demostrated on computed tomography. J Neurol, Neurosu
rg, Psych 41: 1065-1058, 1978

- 52.- Roa, K.C., Knipp, H.C., Wagner, E.J. Computed tomographic findings in cerebral sinus and venous thrombosis radiology 140: 391-398, 1981.
- 53.- Chiras, J., Bousser, M.G., Meder, J.F., et al. CT in cerebral thrombophlebitis. Neuroradiology 27: 145-154, -- 1985.
- 54.- Guldborg, A.L., Rosenbaum, J.F. et al. computed tomography of dural sinus thrombosis J. Computed Assist tomogr 10: 16-20, 1986.
- 55.- Chiras, J., Dubs, M., Boris, J. Venous infarctions. Neuro-radiology 27: 593-600, 1985.
- 56.- Gomori, J.M., Grossman, R.I., et al Intracranial hematomas. imaging by high-field M.R. Radiology 157:87,93, -- 1985.
- 57.- Bradley, W.G., Waluch, V. Blood flow: magnetic resonance imaging. Radiology 154:443-458. 1985.
- 58.- Sze, G., Simmons, B., et al. Dural sinus thrombosis; verification with spin-ecito techniques. Am J. Neuroradiol 90:679-686, 1988
- 59.- Baver, W.M., Einhüpl, K., et al. MR of venous sinus --- thrombosis: a case report. Am J. Neuroradiol 8:713-715, 1987.
- 60.- Mc Murdo, S.K., Brant-Zawadzki, M., et al. Dural sinus - thrombosis: study using intermediate field strength M.R. imaging Radiology 161:83-86, 1986.

- 61.- Ashforth, R.A., Melanson, D., Ethier, R. MR of deep cerebral venous thrombosis. *Can J Neurol Sci* 16: 417-421, 1989.
- 62.- Go, R.T., Chiu, Ch.L., Neuman, L.A. Diagnosis of superior sagittal sinus thrombosis by dynamic and sequential brain scanning. Report of one case. *Neurology* 23: 1199-1204, 1973.
- 63.- Barnes, B.D., Winestock, D.P. Dynamic radionuclide scanning in the diagnosis of thrombosis of the superior sagittal sinus. *Neurology* 27: 656-661, 1977.
- 64.- Buonanno, F.S., Moody, D.M., et al. Radionuclide sinography: diagnosis of lateral sinus thrombosis by dynamic and static brain imaging. *Radiology* 130: 207-210, 1979.
- 65.- Kerik, N.E., Otero, E., Medina, M.T. Superior and lateral sinus thrombosis: assessment with Tc-99m labeled red blood cells. *European Nuclear Med* (in press).
- 66.- Ray, B.S., Dunbar, H.S., et al. Intracranial vascular abnormalities: dural sinus venography as an aid to diagnosis in intracranial disease. *J Neurosurg* 8: 23-27, 1951.
- 67.- Sindou, M., Mercier, P., et al. Hypertension intracranienne "benigne" par thrombose de deux sinus lateraux traitee par pontage veineux. *Nouv Presse Med* 9: 439-442, 1980.
- 68.- Castaigne, P., Laplane, D., Bousser, M.G. Superior sagittal sinus thrombosis. *Arch Neurol* 34: 788-789, 1977.
- 69.- Imai, W.K., Everhart, F.R., Sanders, J.M. Cerebral venous sinus thrombosis: report of a case and review of the literature. *Pediatrics* 70: 965-970, 1982.
- 70.- Duke, R.J., Turpie, A.G., et al. A randomized trial of heparin in acute partial thrombotic stroke. *Stroke* 71: 133, 1986.
- 71.- Sage, J.I. Stroke: the use and overuse of heparin in therapeutic trials. *Arch Neurol* 42: 315-317, 1985.

- 72.- Scheinberg, P. Controversies in the management of cerebral vascular disease. *Neurology* 38: 1609-1616, 1988.
- 73.- Hanley, D.F., Feldman, E., et al. Treatment of sagittal sinus thrombosis associated with cerebral hemorrhage and intracranial hypertension. *Stroke* 19: 903-909, 1988.
- 74.- Girard, D.E., Reuler, J.B., et al. Cerebral venous thrombosis due to indwelling transvenous pacemaker catheter. *Arch Neurol* 37: 347-368, 1966.
- 75.- Carroll, J.D., Leak, D., Lee, H.A. Cerebral thrombophlebitis in pregnancy and the puerperium. *Quart J Med* 35: 347-368, 1966.
- 76.- Schaffer, A.L. The hypercoagulable states. *Ann Med* 102: 814-828, 1985.
- 77.- Kitchens, C.S. Concept of hypercoagulability: a review of the development, clinical application, and recent progress. *Semin Thromb Hemost* 2: 293-315, 1985.
- 78.- Harris, E.N., Gharavi, A.E., Hughes, G.P. Anti-phospholipid antibodies. *Clin Rheum Disease* 11: 591-609, 1985.
- 79.- Levine, S.R., Welch, K.M. The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies. *Arch Neurol* 44: 876-883, 1987.
- 80.- Asherson, R.A., Khamashta, M.A. et al. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease, and the primary antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 86: 391-399, 1989.
- 81.- Ramadan, N.M., Deveshwar, R., Levine, S. Magnetic resonance and clinical cerebrovascular disease: an update. *Stroke* 20: 1279-1283, 1989.
- 82.- Ramirez-Lassepas, M. Quiñones, M.R. Heparin therapy for stroke: hemorrhagic complications and risk factors for intracerebral hemorrhage. *Neurology* 34: 114-117, 1987.
- 83.- Stephen, J.P. An alternative view of heparin anticoagulation in acute focal brain ischemia. *Stroke* 20: 295-298, 1989.