



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

“Anticoagulación en trombosis venosa cerebral complicada con hemorragia subaracnoidea en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía”

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA

EN NEUROLOGÍA

PRESENTA

Elma Marieliz Paredes Aragón

TUTOR DE TESIS

Dr. Juan Manuel Calleja Castillo



Ciudad de México, julio 2018



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 esta 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.



DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



**INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA**

DR. JOSE FERNANDO ZERMEÑO POHLS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA

DR. JUAN MANUEL CALLEJA CASTILLO
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

Introducción.....	4
Epidemiología.....	4
Fisiopatología de la trombosis venosa cerebral.....	5
Asociación de la trombosis venosa cerebral con hemorragia subaracnoidea.....	6
Abordaje y tratamiento.....	7
Riesgos de ACO y TVC.....	8
Seguridad de la ACO en TVC asociada a HIC.....	9
Asociación de trombosis venosa cerebral y hemorragia subaracnoidea: evidencia actual.....	9
Pregunta de investigación.....	10
Justificación.....	10
Objetivo principal.....	11
Objetivos secundarios.....	12
Pacientes y métodos.....	13
Diseño del estudio.....	13
Población.....	13
Variables.....	14
Análisis estadístico.....	17
Consideraciones éticas.....	18
Resultados.....	19
Discusión.....	28
Conclusión.....	32
Referencias.....	33

INTRODUCCIÓN

Entre las causas de enfermedad vascular cerebral, la trombosis del seno dural y trombosis venosa cerebral (TVC) es responsable de un pequeño porcentaje de casos y es de difícil diagnóstico. La frecuencia de trombosis venosa cerebral ha aumentado por los nuevos métodos de estudio para diagnosticarla: imagen por resonancia magnética, angiografía por sustracción digital y aumento del conocimiento clínico de la enfermedad. La TVC representa del 0.5-1% de los eventos vasculares cerebrales.(1) Existen múltiples factores de riesgo que se han asociado a trombosis venosa cerebral, pero solamente algunos de ellos son reversibles. Las condiciones médicas previas (trombofilias, síndromes inflamatorios intestinales), situaciones transitorias (embarazo, deshidratación, infecciones), medicamentos (anticonceptivos orales, abuso de sustancias) y eventos impredecibles (traumatismo craneoencefálico) son algunas predisposiciones conocidas.(2)

EPIDEMIOLOGÍA

Afecta a 5 personas por cada millón de personas, y continúa siendo una causa poco reconocida de evento vascular cerebral. Ocurre en mujeres más frecuentemente que con hombres, con un rango mujer: hombre 3:1.(1) Este desbalance puede ser por aumento de trombosis venosa cerebral asociada con embarazo y puerperio, así como con anticonceptivos orales. En los adultos, la TVC afecta a los pacientes jóvenes en comparación con aquellos pacientes que

presentan con datos típicos de evento vascular cerebral. En el ISCVT (Estudio internacional en trombosis venosa cerebral y del seno dural por sus siglas en inglés), la edad promedio de los pacientes fue de 39 años y sólo el 8% de los pacientes tenían más de 65 años.(3)

FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

La patogénesis de TCE no se ha comprendido por completo por la alta variabilidad de la anatomía del sistema venoso. Se han sugerido dos mecanismos principales: La thrombosis de las venas cerebrales o seno dural obstruye el drenaje de sangre desde el tejido cerebral lo que lleva a lesiones parenquimatosas y aumento de presión capilar y venosa con disrupción de la barrera hematoencefálica. El segundo mecanismo sugerido es la oclusión del seno dural que ocasiona disminución de la cantidad de absorción de líquido cefalorraquídeo y aumento de la presión intracraneal.

El aumento en la presión venosa y capilar lleva a disrupción de la barrera hematoencefálica, causando edema vasogénico con extravasación de plasma sanguíneo al espacio intersticial. A medida que aumenta la presión intravenosa ocurren cambios parenquimatosos leves, edema cerebral y hemorragia venosa que puede ser secundaria a ruptura venosa o capilar. El aumento de la presión intravenosa puede llevar a un aumento en presión intravascular y una disminución de presión de perfusión cerebral, que resulta en disminución de flujo cerebral y falla en metabolismo de energía. Esto conlleva entrada intracelular de agua con fallo en Bomba Na^+/K^+ ATPasa y edema citotóxico. Finalmente, existe una falla en la

absorción de líquido cefalorraquídeo en donde la absorción normal que ocurre en las granulaciones aracnoidea que drena líquido cefalorraquídeo al seno sagital superior. La trombosis del seno sagital superior se desencadena por el aumento de presión venosa local, disminución de la absorción de líquido cefalorraquídeo, aumento de la presión intracraneana. La presión intracraneana es mucho más frecuente en el seno sagital superior si hay trombosis, pero también ocurre en el seno yugular o lateral.(4)

ASOCIACIÓN DE TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Como se explicó en la fisiopatología, existen diversos factores que predisponen a los pacientes a presentar hemorragia subaracnoidea secundaria a trombosis venosa cerebral. Es importante mencionar que clínicamente, el paciente con trombosis venosa cerebral en ocasiones es indistinguible de un paciente con hemorragia subaracnoidea, por el síndrome de hipertensión intracraneana (cefalea thunderclap, rigidez meníngea, papiledema, etc).(2)

En uno de los estudios compilados de casos con trombosis venosa cerebral complicada con hemorragia subaracnoidea, realizados en Canadá por Benabu y cols, se encontraron como factores directamente asociados: estados de hipercoagulabilidad (hiperhomocisteinemia, mutaciones de heterocigotos de protrombina, disminución de la actividad de proteína C, aumento de la actividad de

factor VIII, uso de anticonceptivos orales), migraña, historia de fractura reciente o cirugía, historia familiar o antecedente personal de trombosis venosa profunda, tabaquismo o dislipidemia. Como parte de los resultados en esta revisión sistemática, se reportaron como síntomas más frecuentes: cefalea en estallido (62%), rigidez de nuca, crisis, hemiparesia, náuseas (9% cada una), alteración del nivel de conciencia (7%), alteración de la emisión del lenguaje, fotofobia, alteración de la visión, emesis (5% cada una). Este estudio multicéntrico contó con 26 pacientes.(5)

Finalmente, en un estudio encabezado por Khurram y cols, se estableció una relación entre hemorragia subaracnoidea de la convexidad y trombosis venosa cerebral del 10% (n= 742 pacientes). Todos estos pacientes eran menores de 60 años, la mayoría mujeres. (6)

ABORDAJE Y TRATAMIENTO

Cuando existe sospecha de trombosis venosa cerebral por 4 síndromes clínicos principales (hipertensión intracraneana aislada, síndrome focal, encefalopatía difusa y síndrome del seno cavernoso), se recomiendan estudios de rutina iniciales incluyendo séricos en busca de anomalías de la coagulación y/o infecciones e imagen entre las cuales se recomienda por las sociedades vasculares americanas y europeas de forma indistinta inicial resonancia magnética con venoresonancia o venotomografía.

La resonancia magnética es la modalidad sugerida más adecuada para detectar lesiones cerebrales parenquimatosas y la venotomografía y venoresonancia son igualmente sensibles para la detección de trombosis venosa cerebral. La venoresonancia es superior en la detección de trombosis de venas corticales y establecer la edad del trombo. La venotomografía es adecuada para la fase aguda en pacientes con afección severa o que tienen contraindicación para resonancia magnética. En caso de confirmarse la trombosis venosa cerebral (TVC) el flujograma sugerido por Stroke en 2015 recomienda descartar herniación transtentorial por la alta mortalidad asociada para procedimiento de descompresión. Al descartarse esto, la recomendación es el inicio de heparina de bajo peso molecular sobre heparina no fraccionada (por su más rápida reversibilidad o la posibilidad de suspender ante procedimiento quirúrgico) y al mismo tiempo búsqueda de etiología. Es importante mencionar que de forma muy puntual la hemorragia intracraneal secundaria a una TVC no es contraindicación para tratamiento con heparina y este se debe iniciar.

Si el paciente presenta complicaciones como hidrocefalia o sangrado, se debe dar tratamiento para estos, sobre todo si quirúrgicos. Sin embargo en caso de ser sangrado asociado a TVC la anticoagulación no se suspende.(4)

RIESGOS DE ACO Y TVC

Las recomendaciones más recientes publicadas en cuanto a la trombosis venosa cerebral fueron redactadas por la Organización Europea contra Infarto (ESO) en 2017. En su apartado de anticoagulación en TVC aguda, incluyeron 2 estudios

aleatorizados y una revisión de Cochrane. Estos sumaron 79 pacientes que tuvieron trombosis venosa cerebral y se trataron con anticoagulación (heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular) que se asoció con reducción en desenlace deletéreo que no llegó a significancia estadística. De estos pacientes, 34 (43%) tuvieron una ICH (hemorragia intracraneal) previo a la aleatorización. Después de aleatorización, 3 pacientes desarrollaron nuevas ICH, pero fueron en el grupo de placebo.(7) Este es el estudio más contundente que propone la no suspensión de anticoagulación en pacientes con diagnóstico de trombosis venosa cerebral.

SEGURIDAD DE LA ACO EN TVC ASOCIADA A HIC

No existe evidencia directa acerca de la seguridad de la anticoagulación en pacientes con TVC asociada a HSA. La información más relevante se refiere a los pacientes con TVC y Hemorragia Intracerebral secundaria tratados con anticoagulante. En los estudios grandes aleatorizados de TVC los pacientes con HIC asociada si fueron incluidos y no se encontró que la anticoagulación exacerbara el tamaño de la hemorragia, la recurrencia de hemorragia o empeorara el pronóstico funcional.

ASOCIACIÓN DE TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL Y HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA: EVIDENCIA ACTUAL

La presentación con hemorragia cerebral puede ser un reto importante y representa atraso en el diagnóstico de trombosis venosa cerebral. Se ha encontrado asociación en malos desenlaces funcionales entre TVC e HIC. Los estudios en pacientes con

TVC e ICH con anticoagulación son pocos. En estudios no controlados, la anticoagulación se asoció con un riesgo bajo de nueva hemorragia cerebral de aproximadamente 3.6%.⁽⁸⁾ Los demás estudios publicados tienen resultados similares. Las recomendaciones actuales siguen la evidencia de las guías mencionadas, pero la información es aún escasa.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe riesgo de exacerbación de la hemorragia al administrar anticoagulantes a pacientes con TVC que han desarrollado HSA?

JUSTIFICACIÓN

La trombosis venosa cerebral es de alta prevalencia en países subdesarrollados y continua subdiagnosticada. El tratamiento usual implica el inicio de anticoagulantes para evitar la extensión del trombo o la exacebración de los síntomas. La HSA es una ocurrencia frecuente en pacientes con TVC (10%). Mientras que existen algunos datos acerca de que la anticoagulación en pacientes con hemorragia intracerebral secundaria a TVC pueden anticoagularse con seguridad, se desconoce su seguridad en pacientes con TVC y HSA. La ausencia de evidencia de alto nivel (ensayos clínicos controlados) debido a la gran dificultad para realizarlos en pacientes con TVC (enfermedad menos frecuente que el infarto o la hemorragia cerebral, dificultad para obtener muestras de pacientes suficientemente grandes

para detectar diferencias) hará que nunca contemos con esta evidencia directa. Por estas razones, la información que se pueda obtener de una serie de casos retrospectiva es valiosa para tomar decisiones terapéuticas en pacientes con éste padecimiento.

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar el perfil de seguridad de la anticoagulación en pacientes con TVC asociada a HSA.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar la frecuencia de recurrencia, de hemorragia, aumento de la extensión de la hemorragia y deterioro clínico secundario a la hemorragia en pacientes con TVC y HSA tratados con ACO o antiagregación.
2. Determinar la efectividad del tratamiento con anticoagulación comparado con antiagregación en pacientes con TVC y HSA mediante escalas clínicas y mortalidad.
3. Determinar la efectividad del tratamiento con anticoagulación comparado con antiagregación en pacientes con TVC y HSA mediante recanalización mediante métodos de imagen.
4. Describir las características epidemiológicas de los pacientes con TVC y HSA
5. Describir cuales son los sitios de oclusión venosa más relacionados con HSA
6. Describir las características clínicas de la HSA relacionadas con TVC

7. Describir el pronóstico y las complicaciones de la HSA en el contexto de la TVC
8. Describir la localización y extensión de la HSA relacionada con TVC
9. Describir la modalidad de imagen mediante la cuál se diagnosticaron tanto la TVC como la HSA

PACIENTES Y METODOS

Se incluirán en el estudio todos los pacientes con diagnóstico de HSA asociada a TVC ingresados al servicio de neurología del INNN.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El registro de los pacientes en el caso de este protocolo se llevará a cabo en forma observacional, retrospectiva, en una base de datos específicamente diseñada para este efecto, y revisando los expedientes y de todos los pacientes con TVC ingresados al servicio de neurología. Se seleccionarán los pacientes que tengan diagnóstico de HSA por imagen o punción lumbar. Los datos clínicos y demográficos se recabarán del expediente clínico y las características de la HSA y la TVC se obtendrán mediante revisión directa de los estudios de imagen.

POBLACIÓN

Pacientes mayores de 16 años que ingresen al servicio de neurología del INNN con HSA relacionada con TVC.

VARIABLES

Las variables independientes serán las características, clínicas y demográficas de los pacientes, las características de la trombosis venosa, y el tipo de tratamiento recibido.

Las principales variables dependiente (de desenlace) serán la presencia de exacerbación o recurrencia de HSA, HIC, deterioro clínico neurológico o de hemorragia sistémica.

Nombre de la variable	Tipo de variable	Características de la variable
Características demográficas del paciente		
Edad	Independiente	Cuantitativa continua
Género	Independiente	Categórica dicotómica (Masc, Fem)
Embarazo antes del diagnóstico	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Embarazo posterior	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Número de gesta	Independiente	Cuantitativa continua
Puerperio (semana)	Independiente	Cuantitativa continua
Trimestre de embarazo	Independiente	Cuantitativa continua

Uso anovulatorios	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Terapia de remplazo hormonal	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Antecedente familiar de hormonas	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Factores de riesgo		
Trombosis previa	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Abortos previos	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Infección parameningea	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Hemorragia intracraneal previa	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Diabetes mellitus	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Enfermedad vascular periférica	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Hipertensión Arterial Sistémica	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Tabaquismo	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Etilismo	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Dislipidemia	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Lupus eritematoso generalizado	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Síndrome antifosfolípidos	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Síndrome antifosfolípidos primario	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Síndrome antifosfolípidos secundario	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Antecedente de toxemia	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Cáncer	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Hipotiroidismo	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Mutaciones encontradas y causas		

Antecedente de hiperhomocisteinemia	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Deficiencia de proteína C	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Deficiencia de proteína S	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Deficiencia de antitrombina III	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Deficiencia de Factor V Leiden	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Mutación MTHFR	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Policitemia	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Otras causas	Independiente	Cuantitativa continua
TVC Criptogénica	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Cuadro clínico al diagnóstico		
Forma de inicio	Independiente	Cuantitativa continua
Primera manifestación	Independiente	Cuantitativa continua
Cefalea	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Cefalea forma de inicio	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Epilepsia	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Tipo de crisis	Independiente	Cuantitativa continua
Focalización	Independiente	Cuantitativa continua
Trombosis		
Otros sitios de trombosis en hospitalización	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Trombosis de extremidades	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Tromboembolismo pulmonar	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)

Tratamiento empleado		
Tratamiento médico	Independiente	Cuantitativa continua
Fecha de inicio de tratamiento	Independiente	Cuantitativa continua
Tratamiento con craniectomía	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Características de imagen		
Escala de Hunt y Hess	Independiente	Cuantitativa continua
Escala de Fisher modificada	Independiente	Cuantitativa continua
Diagnóstico de imagen de TVC	Independiente	Cuantitativa continua
Imagen de infarto venoso	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Lesión bilateral	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Afección del seno sagital superior	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Afección del seno lateral	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Afección del seno lateral bilateral	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Afección de vena cortical	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Afección de vena yugular	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Afección del seno recto	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Afección de vena de galeno	Independiente	Categórica dicotómica (Si,No)
VARIABLES DEPENDIENTES		
Rankin egreso	Dependiente	Cuantitativa continua
Rankin a los 3 meses	Dependiente	Cuantitativa continua
Fecha de Inicio de síntomas	Dependiente	Cuantitativa continua
Fecha de diagnóstico	Dependiente	Cuantitativa continua

Exacerbación de la HSA (Cambio en la escala de Fisher)	Dependiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Hemorragia sistémica	Dependiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Deterioro clínico (Aumento en NIHSS>4)	Dependiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Hemorragia intracerebral	Dependiente	Categórica dicotómica (Si,No)
Tiempo de recanalización	Dependiente	Categórica

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de trombosis venosa cerebral y hemorragia subaracnoidea que fueron tratados con anticoagulantes atendidos por el servicio de neurología del INNN.

Criterios de exclusión:

- Pacientes de los cuales no se cuente con expediente clínico o no esté completo.
- Pacientes que resulten tener otro diagnóstico final.
- Pacientes en que se desconozca el tratamiento.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis comparativo entre la frecuencia de recurrencia, extensión de la HSA, de deterioro clínico entre el grupo de pacientes tratados con anticoagulación y el grupo de pacientes tratados con antiagregante o sin tratamiento. Por ser variables categóricas dicotómicas el análisis se llevará a cabo a través de la prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher a través de tablas de contingencia.

Para el resto de las variables:

Análisis univariado para evaluar la calidad de los datos recolectados. Estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión consistiendo en porcentajes para variables nominales, mediana y rango para variables ordinales, y media y desviación estándar para variables numéricas continuas.

Pruebas de normalidad para determinar si la distribución de las variables numéricas es normal y elegir la prueba estadística adecuada.

Análisis bivariado comparativo mediante la prueba de T de student para variables continuas de distribución normal o U de Mann-Whitney (no paramétrica) para variables numéricas; chi cuadrada para variables nominales.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por el tipo de estudio a realizar, no habrá interacción directa con los pacientes. Se revisará el expediente clínico de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión

del proyecto para tomar las variables pertinentes al estudio y analizarlas como previamente establecido. Se buscará la aprobación de los Comités de ética y de Investigación. La información solicitada, será únicamente utilizada para fines del protocolo y por los miembros que participarán en la función de recopilación de datos. Solo se divulgará en función de variables de resumen nunca dando a conocer datos privados o particulares de un paciente específico. La privacidad y anonimato de los pacientes se mantendrá en resguardo.

RESULTADOS

Características generales

Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con diagnóstico de trombosis venosa cerebral coexistente con hemorragia subaracnoidea, en el periodo de Enero 2010 a Julio 2018. Se encontraron un total de 32 pacientes cumpliendo los criterios de inclusión.

Dentro de las características basales de la población, 11 fueron hombres (34.4%) y 21 (65.6%) fueron mujeres. En cuanto la asociación a eventos obstétricos, 3 pacientes se encontraban embarazadas (9.4%), 1 de ellas en el tercer trimestre (3.1%), no contamos con el registro de la edad gestacional de los otros 2 casos; 2 de las pacientes tenían diagnóstico de pre-eclampsia o eclampsia (6.3%). 3 pacientes se encontraban en el puerperio (9.4%) y una de ellas presentó además infección puerperal (3.1%) después de la TVC 1 paciente se embarazó (3.1%). El 90% de los casos de la serie no se encuentran asociados a embarazo ni puerperio. Dentro de las comorbilidades registradas encontramos 2 pacientes con hipertensión

arterial sistémica, 1 paciente con diabetes mellitus, 1 paciente con dislipidemia, 2 pacientes tuvieron síndrome antifosfolípido primario, 1 paciente tenía diagnóstico de lupus eritematoso generalizado, 3 pacientes tuvieron hiperhomocisteinemia, 3 pacientes tuvieron deficiencia de proteína C, 1 tuvo deficiencia de proteína S y mutación de MTHFR en 2 pacientes. Casi el 20% de los pacientes tiene hábito tabáquico y 5 pacientes se encontraban en tratamiento con anovulatorios (15.6%).

(Tabla 1)

Variable		n(%)
Género	Masculino	11 (34.4)
	Femenino	21 (65.6)
Embarazo*	Si	3 (14.2)
	No	18 (85.7)
	Tercer Trimestre**	1 (33.3)
	Preeclampsia o Eclampsia**	2 (66.6)
Puerperio*	Si	3 (14.2)
	No	27 (84.4)
	Infección puerperal***	1 (33.3)
Antecedentes Familiares	Trombosis	1 (3.1)
Comorbilidades	Hipertensión Arterial	2 (6.3)
	Diabetes Tipo 2	1 (3.1)
	Dislipidemia	1 (3.1)
	Síndrome Antifosfolípido	2 (6.3)

Lupus Eritematoso Generalizado	1 (3.1)
Deficiencia Proteína C	3 (9.4)
Deficiencia Proteína S	1 (3.1)
Deficiencia Factor V de Leiden	1 (3.1)
Hiperhomocisteinemia	3 (9.4)
Mutación MTHFR	2 (6.3)
Tabaquismo	6 (18.8)
Uso Anovulatorios*	5 (23.8)
Uso Terapia de Reemplazo Hormonal*	0 (0)

Tabla 1. Características basales de la población. * Ajustado para población de mujeres del estudio n=21. ** Ajustado para población de embarazadas del estudio n=3. ***Ajustado para población de mujeres en el puerperio del estudio n=3

En cuanto al cuadro clínico de presentación, la cefalea fue el síntoma inicial en 29 de los casos, los demás pacientes debutaron con crisis convulsivas (3). (Figura 1). Arriba del 93% de los pacientes presentaron cefalea durante el curso de su enfermedad; ésta tuvo un inicio en estallido

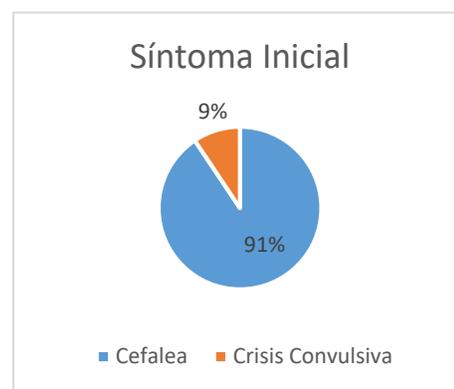


Figura 1. Síntoma de Presentación

en 21 de los casos (65.6%) y de forma gradual en los otros 9 pacientes (28.1%). Además de los 3 casos que debutaron con epilepsia, se documentaron crisis convulsivas en 6 pacientes más durante su evolución. Respecto al tipo de crisis registradas, 9.4% fueron focales, 25% fueron generalizadas y 9.4% tuvieron inicio

focal con generalización secundaria. Más de la mitad de los pacientes (n=18, 56.3%) tuvieron datos de focalización neurológica. (Figura 2)

En 1 paciente se documentó trombosis en extremidades. No se registraron nuevos eventos de trombosis cerebral ni tromboembolismo pulmonar durante la hospitalización.

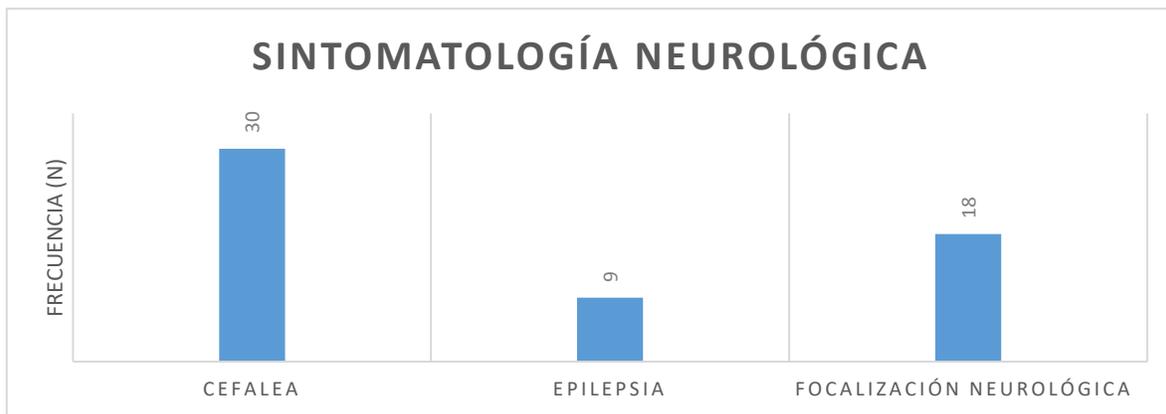


Figura 2. Frecuencia de síntomas neurológicos.

La localización de la trombosis en los pacientes fue la siguiente: 24 (75%) pacientes en seno longitudinal superior, 9 en el seno lateral (28.1%) (4 de estos fueron bilaterales), 1 en una vena cortical (3.1%), 1 en vena yugular (3.1%), 7 (21.9%) en seno recto, 1(3.1%) en la vena de Galeno. (Figura 3)

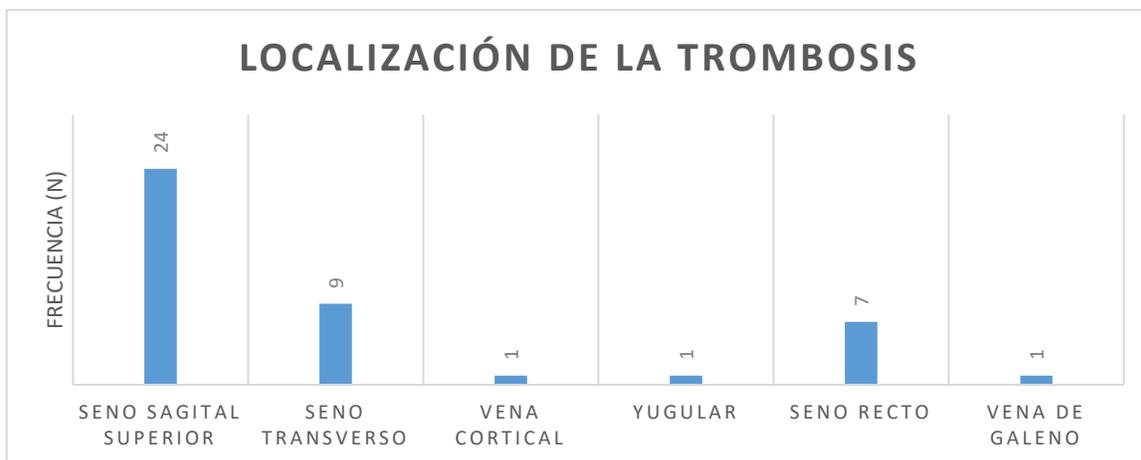


Figura 3. Localización de la trombosis.

Abordaje diagnóstico y terapéutico.

Para realizar el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea y trombosis venosa cerebral se emplearon las siguientes modalidades de imagen: Tomografía Axial Computarizada (simple y veno-TAC), Resonancia Magnética (veno-IRM y secuencias de hemosusceptibilidad) o angiografía. En 4 pacientes, el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea se realizó por punción lumbar. (Tabla 2).

Método Diagnóstico	Hemorragia Subaracnoidea n(%)	Trombosis Venosa Cerebral n(%)
Tomografía Axial Computarizada	19 (59.4)	13 (40.6)
Resonancia Magnética	1 (3.1)	7 (21.9)
Punción Lumbar	4 (12.5)	0 (0)
Angiografía por Sustracción Digital	8 (25)	6 (18.8)
Ninguno	0 (0)	6 (18.8)

Tabla 2. Estudios de gabinete solicitados para diagnóstico

Respecto al manejo médico, se inició heparina de bajo peso molecular en 21 pacientes (65.5%), heparina no fraccionada en 5 pacientes (15.6%), 3 pacientes recibieron antiagregantes plaquetarios (9.4%), y 3 pacientes no recibieron tratamiento farmacológico (9.4%). (Figura 4).

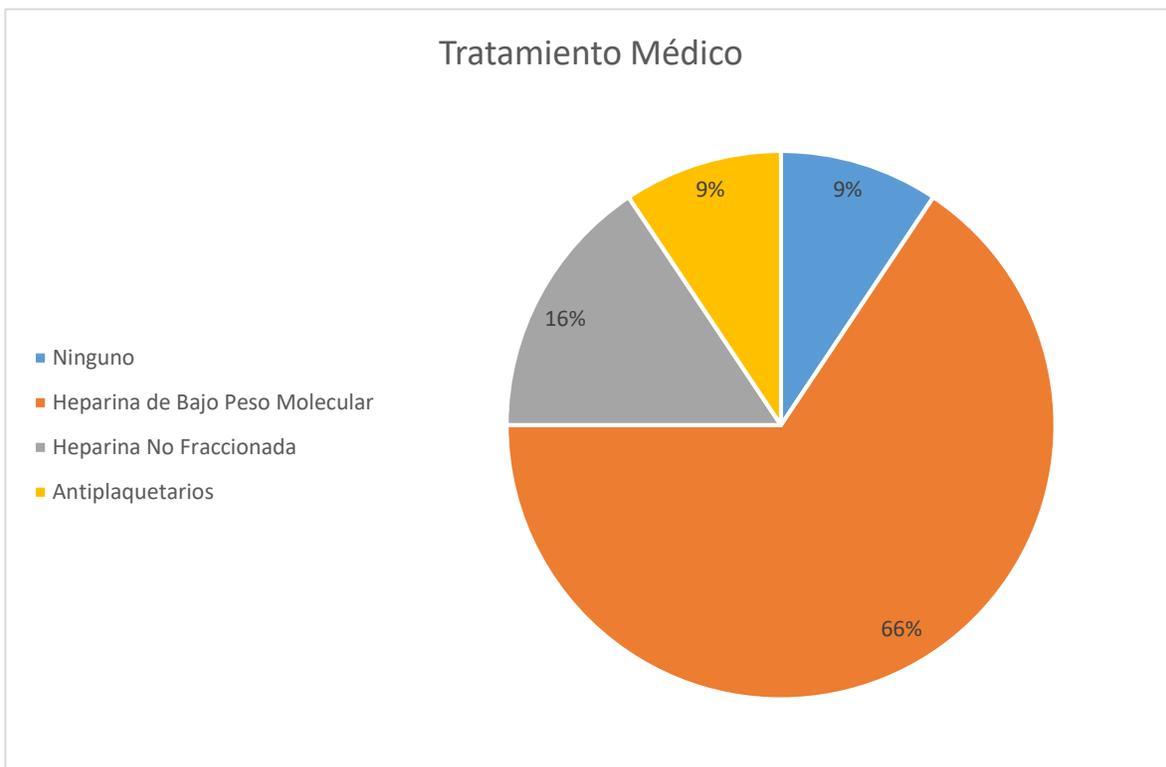


Figura 4. Tratamiento Médico Inicial.

Para propósito de análisis estadístico, dividimos a los pacientes en 2 grupos: aquellos en quienes se inició anticoagulación, ya sea heparina no fraccionada o de bajo peso molecular (n=26, 81.3%), y aquellos que recibieron únicamente antiplaquetarios o ningún tratamiento médico (n=6, 18.8%).

Se registró transformación hemorrágica en 13 casos (40.6%), e infarto venoso en 9 casos (28.1%). En el análisis subgrupo, entre los pacientes anticoagulados, el 50% presentó transformación hemorrágica (13/26) y el 34% tuvo infarto venoso (9/26). Los pacientes sin anticoagulación no presentaron ninguna de estas dos complicaciones. La diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa en transformación hemorrágica (x^2 5.053, p 0.025, exacta de Fisher 0.027) con un Likelihood ratio de 7.186.

Para clasificar la hemorragia subaracnoidea, se empleó la escala de Fisher modificada. En general, el 4.2% tuvo Fisher 0, 33.3% Fisher I, 33.3% Fisher II, 20.8% Fisher III y 8.3% Fisher IV. Dentro del grupo de pacientes con anticoagulación, 5% tuvo Fisher 0, 25% Fisher I, 35% Fisher II, 25% Fisher III y 10% Fisher IV. En el grupo de pacientes sin anticoagulación, 0% tuvo Fisher 0, 75% Fisher I, 25% Fisher II, 0% Fisher III y 0% Fisher IV. En el análisis subgrupo encontramos que hubo una tendencia a tener categoría de Fisher más alta en el grupo de pacientes anticoagulados. Cabe resaltar que los 2 pacientes registrados en la categoría más severa pertenecen al grupo de pacientes anticoagulados. (Figura 5)

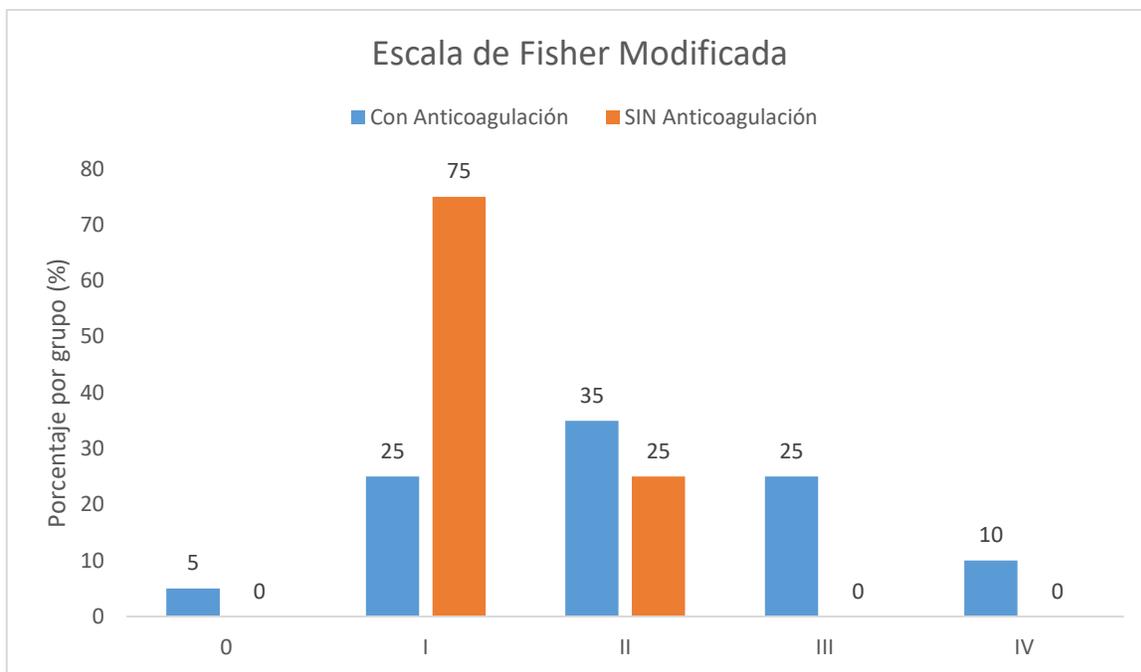


Figura 5. Escala de Fisher Modificada. Representación porcentual por grupos.

Desenlace clínico

Se documentó la recanalización de la trombosis en el 25% de los casos. El tiempo a recanalización fue de 3 meses en 4 pacientes y de 6 meses en 3 pacientes. El 100% de éstos pacientes pertenecen al grupo que recibió tratamiento anticoagulante.

Como herramienta para objetivar el desenlace clínico se empleó la escala de Rankin modificada al egreso y con seguimiento a 3 meses o en su defecto la última medición registrada. En general, el 75% (24/32) de los pacientes tuvo un buen desenlace clínico ($mRs \leq 1$) al egreso. En el análisis por grupos, entre los pacientes anticoagulados, al egreso 65% se encontraban asintomáticos (17/26), 7.7% presentaba síntomas leves sin discapacidad (2/26), 15.4% presentaba discapacidad leve (4/26), 7.7% egresó con discapacidad moderada (2/26), 3.8% tuvo discapacidad severa (1/26) y no se registraron defunciones (0/26). En el grupo de

pacientes sin anticoagulación, al egreso 66.7% se encontraban asintomáticos (4/6), 16.7% presentaba síntomas leves sin discapacidad (1/6), no hubo pacientes con discapacidad (0/6) y se registró una defunción (1/6, 16.7%). No se observó diferencia significativa en el análisis estadístico por grupo del desenlace clínico al egreso. (Figura 6)

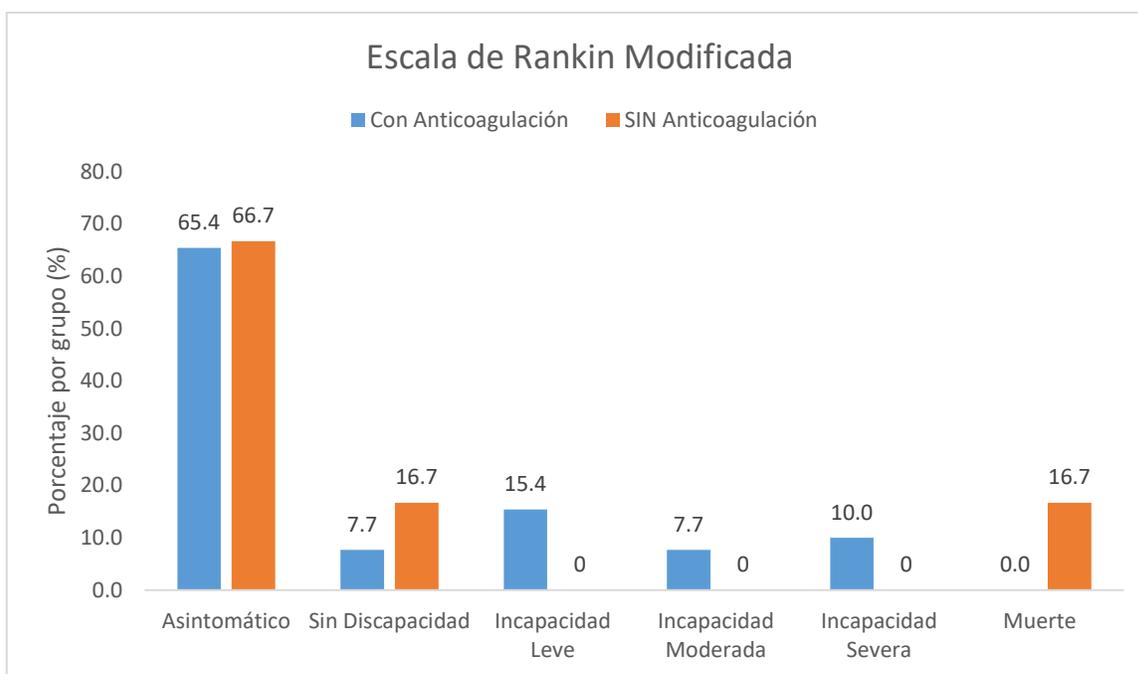


Figura 6. Escala de Rankin Modificada. Representación porcentual por grupos.

En el seguimiento a 3 meses casi el 90% de los pacientes tuvieron un Rankin ≤ 1 . Dentro del grupo de pacientes anticoagulados, 69.2% se encontraban asintomáticos (18/26), 19.2% presentaba síntomas leves sin discapacidad (5/26), 7.7% presentaba discapacidad leve (2/26), 3.8% tenía con discapacidad moderada (1/26), y no se registraron defunciones (0/26). En el grupo de pacientes sin anticoagulación, en el seguimiento a 3 meses, 66.7% se encontraban asintomáticos (4/6), 16.7% presentaba síntomas leves sin discapacidad (1/6), no hubo pacientes con discapacidad (0/6) y no hubo más defunciones (1/6, 16.7%). No se observó

diferencia significativa en el análisis estadístico por grupo del desenlace clínico al egreso. (Figura 7)

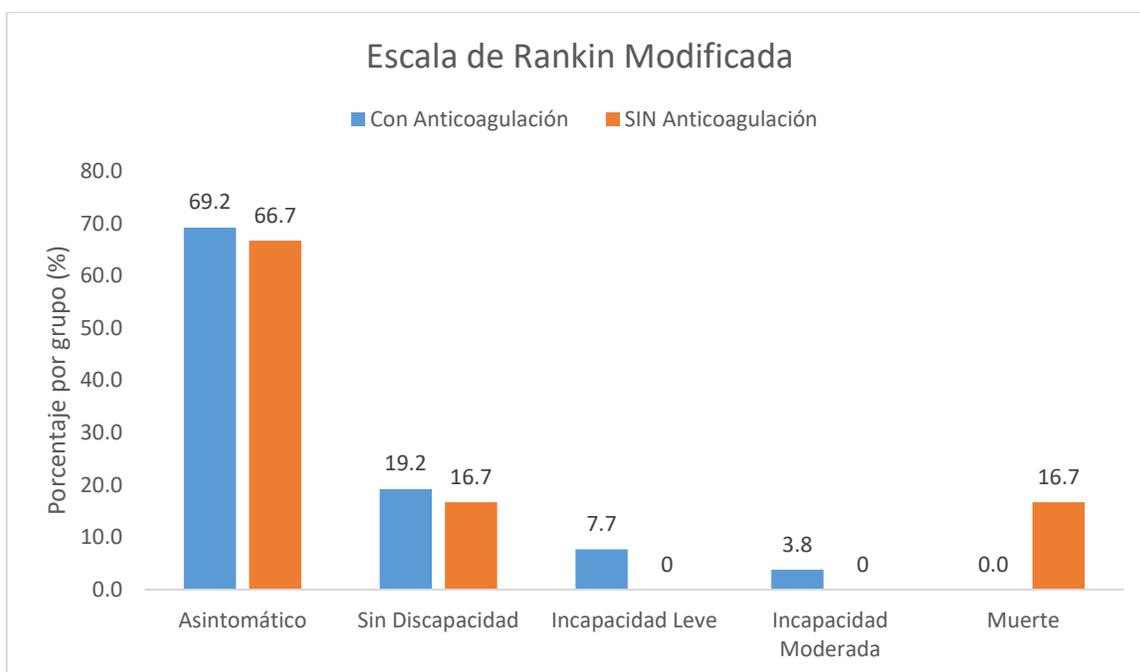


Figura 7. Escala de Rankin Modificada. Representación porcentual por grupos.

Hasta el momento, únicamente hemos documentado 2 casos de recurrencia de trombosis venosa cerebral (6.3%) en pacientes recibiendo anticoagulación y 0 casos de recurrencia en pacientes no anticoagulados.

DISCUSIÓN

La coexistencia de trombosis venosa cerebral con hemorragia subaracnoidea es una presentación clínica muy poco frecuente de la patología vascular cerebral. La TVC no es frecuentemente considerada entre las causas de HSA en la literatura (9), por lo que la evidencia acerca del estándar de tratamiento en estos casos es escasa y está basada únicamente en reportes y series de casos.

Respecto a los factores de riesgo asociados a trombosis venosa cerebral, encontramos que la frecuencia de eventos asociados al embarazo es superior a lo reportado en la literatura (14.2% vs 6.3%), la hiperhomocisteinemia también fue más frecuente en nuestra serie (9.4% vs 4.5%), el uso de anovulatorios fue menos frecuente (23.8% vs 54.3%). La frecuencia de otros factores de riesgo observados en esta serie es similar a lo reportado previamente. (Tabla 3)(3) La asociación con otros factores de riesgo conocidos para TVC como neoplasias (sólidas y hematológicas), malformaciones vasculares del sistema nervioso central, condiciones hematológicas, otras enfermedades inflamatorias sistémicas, infecciones, precipitantes mecánicos, cirugía, uso de esteroides, uso de quimioterapéuticos y deshidratación no fue valorada en nuestra serie.

Factores de Riesgo para TVC		Paredes y colaboradores (%)	ISCTV(3) (%)
Embarazo*	Si	14.2	6.3
Puerperio*	Si	14.2	13.8
Trombofilia	Genética	21.9	22.4
	Adquirida		
	-Anticuerpos Antifosfolípidos	6.3	5.9
	-Hiperhomocisteinemia	9.4	4.5
Vasculitis	Lupus Eritematoso Generalizado	3.1	1
Fármacos	Anovulatorios*	23.8	54.3
	Uso Terapia de Reemplazo Hormonal*	0	4.3

Tabla 3. Comparación de frecuencia de factores de riesgo. * Ajustado para población de mujeres del estudio.

Aún se desconoce el mecanismo exacto por medio del cual la trombosis venosa cerebral resulta en hemorragia subaracnoidea. Las diferencias observadas en las frecuencias de los factores de riesgo podrían ser la clave para identificar una posible vía fisiopatogénica de esta asociación clínica.

La Hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo cardiovascular que ha causado interés en la última década. Una de las causas de acumulación de homocisteína es la mutación de la enzima MTHFR. Ambas se han visto asociadas en la patogénesis de hemorragia subaracnoidea.(10) Se sabe que existe una formación aberrante del trombo, haciéndolo más resistente a la fibrinólisis; la persistencia del trombo dentro del sistema venoso cerebral puede contribuir a un aumento sostenido de la presión favoreciendo el riesgo de ruptura de pequeños vasos corticales con sangrado al espacio subaracnoideo.(9)

El embarazo es un estado pro-inflamatorio y pro-trombótico asociado a una elevación transitoria del riesgo cardiovascular. Particularmente aquellas que se ven afectadas por procesos de placentación patológica, tal como la preeclampsia y la eclampsia, en el que se liberan aún más factores pro-inflamatorios que favorecen el daño vascular sistémico.(11, 12) No contamos con información acerca de los resultados perinatales de los casos incluidos en esta serie, sin embargo, también sería relevante considerar la carga en morbi-mortalidad que tiene sobre los neonatos un episodio de trombosis venosa cerebral con hemorragia subaracnoidea

y, en algunos casos, epilepsia materna.

En cuanto a la presentación clínica, la cefalea es un síntoma clásico de la trombosis venosa cerebral, estando presente en casi el 100% de los casos. El inicio en estallido (*thunderclap*) característico de la hemorragia subaracnoidea estuvo presente en el 65% de los casos, frecuencia similar a lo reportado en la literatura.(5)

Si bien la presencia de crisis convulsivas no es muy frecuente en el contexto de hemorragia subaracnoidea aneurismática (6.3%), esta manifestación es vista con más frecuencia cuando la HSA se asocia a TVC (35% en la revisión de Benabu et al. y 28% en nuestra serie).(5)

La anticoagulación es el estándar de tratamiento para la trombosis venosa cerebral.(7) Un meta-análisis reciente que incluye pacientes con trombosis venosa y hemorragia intracerebral encontró un claro beneficio de la terapia con heparina de bajo peso molecular comparado con placebo sobre la resolución de los síntomas neurológicos, la velocidad de recanalización, el resultado clínico de los pacientes (considerando morbilidad y mortalidad).(13) En nuestra serie, a pesar de que los pacientes que recibieron anticoagulación presentaron 7 veces más transformaciones hemorrágicas ($p=0.025$) y 4.48 veces más infartos venosos ($p=0.089$); el resultado clínico fue similar para ambos grupos, encontrando que cerca del 90% tuvo un buen desenlace clínico en el seguimiento a 3 meses.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de la trombosis venosa cerebral es un reto, más aún en casos con

presentación inusual como la hemorragia subaracnoidea. El progreso en técnicas de imagen y el conocimiento de la asociación de estas dos entidades clínicas ha resultado en un incremento su detección, y más recientemente, en estudios que exploran las posibilidades de tratamiento para estos pacientes.

En el presente estudio encontramos una mayor frecuencia de casos asociados a embarazo e Hiperhomocisteinemia en pacientes con TVC y HSA, comparado con la epidemiología de la TVC aislada. Ambos podrían favorecer el desarrollo de hemorragia por medio de alteraciones en la coagulación acompañadas de daño endotelial.

En nuestra serie, la gran mayoría de los pacientes recibió tratamiento anticoagulante. El grupo con esta intervención tuvo significativamente mayor frecuencia de complicaciones (hemorragia e infarto venoso), sin embargo, el desenlace clínico no se vio modificado al compararse con el grupo sin anticoagulación.

Cabe resaltar que nuestro estudio es observacional, retrospectivo y no cuenta con el poder para comparar intervenciones. Se realizó únicamente un reporte descriptivo y analítico de la información que se encontró disponible en el expediente clínico de los pacientes.

Referencias.

1. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr., Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(4):1158-92.
2. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1791-8.
3. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, Investigators I. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004;35(3):664-70.
4. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(9):555-65.
5. Benabu Y, Mark L, Daniel S, Glikstein R. Cerebral venous thrombosis presenting with subarachnoid hemorrhage. Case report and review. *Am J Emerg Med*. 2009;27(1):96-106.
6. Khurram A, Kleinig T, Leyden J. Clinical associations and causes of convexity subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2014;45(4):1151-3.
7. Ferro JM, Bousser MG, Canhao P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017;24(10):1203-13.
8. Pongmoragot J, Saposnik G. Intracerebral hemorrhage from cerebral venous thrombosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(4):382-9.

9. Oppenheim C, Domigo V, Gauvrit JY, Lamy C, Mackowiak-Cordoliani MA, Pruvo JP, et al. Subarachnoid hemorrhage as the initial presentation of dural sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(3):614-7.
10. Kumar M, Goudihalli S, Mukherjee K, Dhandapani S, Sandhir R. Methylene tetrahydrofolate reductase C677T variant and hyperhomocysteinemia in subarachnoid hemorrhage patients from India. *Metab Brain Dis.* 2018.
11. Dag ZO, Isik Y, Simsek Y, Tulmac OB, Demiray D. HELLP Syndrome and Cerebral Venous Sinus Thrombosis Associated with Factor V Leiden Mutation during Pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2014;2014:582890.
12. Ilkhchoui Y, Szabo EE, Gerstein NS, Jaime F. Cerebral venous thrombosis complicating severe preeclampsia in the postpartum period: a diagnostic challenge. *J Clin Anesth.* 2014;26(2):143-6.
13. Xu W, Gao L, Li T, Shao A, Zhang J. Efficacy and risks of anticoagulation for cerebral venous thrombosis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(20):e10506.