

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL Y PROPUESTA DE MEDICIÓN VOLUMÉTRICA DE LA
CARGA TROMBÓTICA COMO POSIBLE FACTOR PRONÓSTICO

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad
en Neurología para optar por el grado y título de especialista en Neurología

DR. PABLO ODIO ZÚÑIGA

2020


DEDICATORIA

A mi prometida, Lidianeth, a mis padres, Rodolfo y Betty, y a mis hermanos, Rodolfo y Mariana, por todo el apoyo que siempre me han dado.

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a mi tutor, Dr. Miguel Barboza, al lector de mi tesis, Dr. Rándall Pérez, al coordinador del posgrado, Dr. Roberto Vargas, y a todos los mentores del posgrado por sus enseñanzas. Además, le agradezco a mis compañeros de posgrado por acompañarme en este camino y por su amistad.

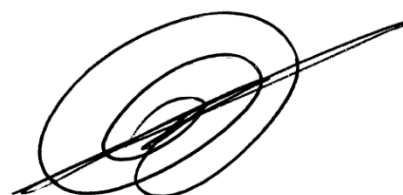
Este trabajo final de graduación fue aceptado por la subcomisión de la especialidad en Neurología del programa de posgrado en especialidades médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de especialista en Neurología.



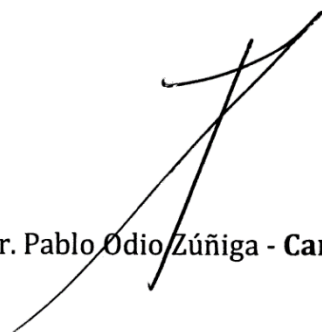
Dr. Roberto Vargas Howell – **Coordinador del posgrado en neurología**



Dr. Miguel Barboza Elizondo – **Tutor de Tesis**



Dr. Rándall Pérez Rojas – **Lector de Tesis**



Dr. Pablo Odio Zúñiga - **Candidato**

TABLA DE CONTENIDOS

Dedicatoria	i
Agradecimientos.....	ii
Tribunal examinador.....	iii
Índice general	iv
Índice de cuadros y figuras.....	v
Resumen.....	vi

Índice general

Introducción	1
Marco teórico	3
Anatomía del drenaje venoso cerebral.....	3
Revisión de trombosis venosa cerebral.....	7
Epidemiología y factores asociados a la TVC	8
Fisiopatología de la TVC.....	16
Manifestaciones clínicas.....	18
Diagnóstico	23
Tratamiento	31
Pronóstico.....	43
Recanalización.....	50
Recurrencia a largo plazo	51
Consideraciones para el manejo a largo plazo	52
Trombosis venosa cerebral en población pediátrica	53
Antecedentes de medición de carga trombotica en enfermedad cerebrovascular	55
Propuesta de investigación de medición volumétrica de la carga trombotica y su asociación con la evolución del paciente con TVC.....	60
Objetivos de la investigación.....	61
Técnica para la medición del volumen del trombo en TVC.....	63

Análisis estadístico	68
Conclusiones y recomendaciones.....	69
Referencias.....	72

Índice de cuadros y figuras

Cuadro 1. Riesgo anual y de recurrencia de eventos trombóticos en pacientes con trombofilias primarias	14
Cuadro 2. Condiciones asociadas a la trombosis venosa cerebral	16
Cuadro 3. Cuadro clínico de la trombosis venosa cerebral en el estudio VENOST	20
Cuadro 4. Localización de la trombosis en el estudio ISCVT	28
Cuadro 5. Escala pronóstica en trombosis venosa cerebral	45
Cuadro 7. “CVT risk score”	46
Cuadro 8. CVT-GS.....	47
Figura 1. Interfaz del programa ITK-SNAP y ejemplo de segmentación manual y medición de volumen de trombo	67

Resumen

La trombosis venosa cerebral es una patología infrecuente, pero con una incidencia en aumento por la mejora en las técnicas diagnósticas de imagen. El pronóstico funcional en esta enfermedad suele ser bueno, pero existe un subgrupo de pacientes que sí presenta un mal pronóstico a largo plazo. La presentación más frecuente es en mujeres de edad reproductiva con algún factor hormonal asociado (anticoncepción, embarazo o puerperio). También existen otros factores asociados en esta enfermedad, siendo la mayoría condiciones protrombóticas primarias o secundarias. La presentación clínica es heterogénea y variable en su severidad. Para el diagnóstico, las principales herramientas son la venografía cerebral por tomografía axial computarizada y por resonancia magnética nuclear. En cuanto a tratamiento, el estándar actual es la anticoagulación. La terapia endovascular es otra opción terapéutica que tiene evidencia no concluyente sobre su beneficio, debido a varios factores en su estudio, como escogencia del paciente candidato a terapia endovascular. Un criterio que se utiliza es el de la carga trombótica, sin embargo, no existe un método estándar para su determinación ni estudios que evalúen su asociación con el pronóstico funcional. Para dilucidar estos datos, se propone la determinación de la carga trombótica a través de la medición volumétrica del trombo en imágenes de resonancia magnética nuclear de pacientes con TVC, mediante un software de análisis de imágenes tridimensionales (ITK-SNAP), y analizar estadísticamente si existe una asociación entre el volumen medido y el pronóstico funcional, la mortalidad y la presencia de lesiones parenquimatosas.

Summary

Cerebral venous thrombosis is an infrequent pathology, but with an incidence on the rise because due to the improvement of diagnostic imaging techniques. Functional prognosis is generally good in this disease, nevertheless, there's a group of patients that has a bad long-term outcome. Women of childbearing age with an associated hormonal factor (hormonal contraception, pregnancy, or puerperium) are most frequently affected. Other associated factors exist, most of them corresponding to a primary or secondary prothrombotic condition. Clinical presentation is diverse and variable in severity. The main tools for diagnosis are venography by computed axial tomography or by magnetic resonance imaging. The standard treatment nowadays is anticoagulation. Endovascular treatment is another option, but with inconclusive evidence about it's true benefit, probably related to several factors including the lack of standard criteria for patient selection. A criterion commonly used is clot burden, which lacks a definitive measurement technique and trials that evaluate its association with functional prognosis. To bring light on these topics, an investigation is proposed consisting of clot burden determination through clot volume measurement with a 3D image analysis software (ITK-SNAP), and a statistical analysis of a possible association between the clot burden and the functional prognosis, mortality, and cerebral parenchymal lesions.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Pablo Odio Ezúriga, con cédula de identidad 304440367, en mi condición de autor del TFG titulado Trombosis venosa cerebral y propuesta de medición volumétrica de la carga trombótica como posible factor pronóstico

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Pablo Odio Ezúriga

Número de Carné: A84604 Número de cédula: 304440367

Correo Electrónico: podioz@gmail.com

Fecha: 6/8/2020 Número de teléfono: 88659353

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Miguel Ángel Barboza Elizondo

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa cerebral (TVC) es una patología que clásicamente se describe como infrecuente, pero que ha tomado auge en los últimos años por la mejora en las técnicas diagnósticas que han evidenciado una frecuencia en realidad mayor a la descrita.

Debido a que el interés y el estudio de esta patología es relativamente reciente, además de que es difícil de investigar por la dificultad de reunir muestras significativas para ensayos, la TVC es un tópico dinámico con muchos aspectos aún por dilucidar en cuanto a la fisiopatología, el diagnóstico y la terapéutica.

La TVC tiene un buen pronóstico funcional a largo plazo en la mayoría de los pacientes, pero existe un subgrupo de pacientes que sí presentan secuelas importantes, dependencia a largo plazo y muerte (Silvis et al, 2017). En este grupo de pacientes parece que la anticoagulación (tratamiento estándar) no es suficiente, por lo que es necesario buscar alternativas para su manejo.

Una opción terapéutica prometedora es la terapia endovascular, por el hecho de que permite la recanalización inmediata, sin embargo, a la fecha, no hay evidencia suficiente que permita concluir de forma certera que la terapia endovascular mejora el pronóstico en pacientes con TVC (Ilyas et al, 2017). La razón de esto podría estar en la heterogeneidad que hay en: los criterios de selección, el momento de intervención, la técnica utilizada y la poca cantidad de pacientes que normalmente se incluyen en los estudios.

En evento cerebrovascular isquémico, los estudios iniciales de la terapia endovascular no demostraron beneficio de forma estadísticamente significativa. Posteriormente, aparecieron ensayos que sí evidenciaron efectividad de la técnica. Más recientemente, se publicaron los estudios DAWN (Nogueira et al, 2018) y DEFUSE-3 (Alber et al, 2018) que demostraron el beneficio que ofrece esta terapia con una ventana de intervención de hasta 24 horas. Basándonos en esta experiencia, se podría suponer que en trombosis venosa cerebral aún no se ha llegado a este punto, por lo que aún no debe descartarse su posible beneficio terapéutico.

Para la escogencia del paciente candidato a manejo endovascular en TVC, normalmente se han utilizado factores asociados a mal pronóstico a largo plazo (Ilyas et al, 2017). Uno de ellos es la carga trombótica. Este factor ofrece la ventaja de que puede determinarse desde el estudio diagnóstico inicial y permite tener una predicción sin tener que esperar al deterioro clínico del paciente o la aparición de complicaciones, lo cual teóricamente podría permitir una intervención más temprana. Sin embargo, un problema en cuanto a la determinación de la carga trombótica es que no hay estandarización en la forma en que se mide.

Una técnica sencilla, accesible y precisa de medición de la carga trombótica, que pueda ser estandarizada, podría ser una herramienta muy útil para la selección de pacientes candidatos a terapia endovascular.

En el presente trabajo se expone la situación actual de la trombosis venosa cerebral, los antecedentes de la determinación de carga trombótica y una propuesta técnica de medición de carga trombótica.

MARCO TEÓRICO

Anatomía del drenaje venoso cerebral

El drenaje venoso cerebral se compone de un sistema superficial y un sistema profundo.

El sistema superficial está formado por los senos derales y las venas corticales, mientras que el sistema profundo se conforma principalmente por las venas cerebrales internas, la vena de galeno y las venas basales de Rosenthal.

El sistema venoso superficial se encarga del drenaje de la superficie lateral y medial de los lóbulos frontal, parietal y occipital. También drena la superficie lateral y la porción más lateral de la superficie basal del lóbulo temporal. Por otro lado, El sistema venoso profundo se encarga del drenaje de los ganglios basales, el tálamo, el cuerpo caloso, la porción superior del tallo cerebral, la parte más medial de la superficie basal del lóbulo temporal y la sustancia blanca profunda de los lóbulos temporal, parietal y frontal.

Histológicamente, los senos derales se forman por la división de las dos capas de duramadre y se diferencian de los vasos sanguíneos por no presentar túnica media.

Los senos derales son los siguientes: sagital superior, sagital inferior, recto, transversos, cavernoso, occipital, tentoriales, petrosos, esfenoparietal, esfenobasal y esfenopetroso.

El sagital superior discurre a lo largo de la fisura interhemisférica, por encima de la hoz cerebral, drenando a nivel de la confluencia de los senos que se ubica en relación con la protuberancia occipital interna. A nivel de la confluencia de los senos se originan los transversos, ubicándose entre el tentorio y el hueso occipital, y continuándose como

sigmoideos. Los sigmoideos se localizan en relación con la porción petrosa del hueso temporal y drenan en las venas yugulares internas, a nivel del foramen yugular.

En la confluencia de los senos también drena el seno recto, que se origina posterior al esplenio del cuerpo calloso y discurre a lo largo de la unión de la tienda del cerebelo con la hoz cerebral. El seno occipital se encuentra entre los hemisferios cerebelosos y de igual manera drena a nivel de la confluencia de los senos. El sagital inferior se encuentra por encima del cuerpo calloso y drena en el seno recto. Los senos tentoriales discurren a lo largo de la tienda del cerebelo.

Los senos cavernosos se sitúan lateral a la silla turca, se comunican anteriormente con los senos esfenoparietal y las venas oftálmicas, lateralmente con el plexo pterigoideo, y posteriormente con los senos transversos y sigmoideos, a través de los senos petrosos.

El seno esfenoparietal tiene su recorrido en paralelo a la rama anterior de la arteria meníngea media y drena en el seno cavernoso, como se mencionó anteriormente. Como variantes, puede drenar en el plexo pterigoideo (seno esfenobasal) o en el seno petroso superior (seno esfenopetroso).

En relación con el seno sagital superior se encuentran espacios venosos dilatados conocidos como lagunas, que son el sitio de drenaje de las venas meníngeas. En estos espacios, y en menor medida en el sagital superior, se encuentran proyecciones de aracnoides, conocidas como granulaciones aracnoideas, que son los sitios donde se reabsorbe el líquido cefalorraquídeo. Estas granulaciones también se encuentran en proximidad con los senos transversos, petroso superior, esfenoparietal y recto.

Usualmente el drenaje del seno sagital superior es hacia el seno transversal derecho y el drenaje del seno recto se da a través del seno transversal izquierdo, por lo que la mayoría del drenaje superficial termina en la vena yugular interna derecha, y el drenaje profundo finaliza en la vena yugular interna izquierda.

Por otro lado, están las venas corticales, las cuales son sumamente variables, se encuentran en el espacio subaracnoideo a nivel de los surcos cerebrales, y drenan en los senos duros, formando en su recorrido a través del espacio subdural, las venas puente. Destacan las venas anastomóticas conocidas como Trolard, Labbe y silviana superficial. La vena de Trolard comunica al seno sagital superior con la vena silviana superficial y la vena de Labbe comunica al seno transversal con la vena silviana superficial. Esta última se origina en la parte posterior del surco de Silvio y drena en el seno esfenoparietal, el seno cavernoso o el seno petroso superior.

El sistema venoso profundo se forma por canales venosos que discurren a través de las paredes de los ventrículos y de las cisternas basales para formar las venas cerebrales internas, las venas basales de Rosenthal y la gran vena de Galeno. Las venas cerebrales internas tienen su recorrido en el techo del tercer ventrículo, mientras que las venas basales de Rosenthal se ubican en las cisternas perimesencefálicas. Ambas drenan en la gran vena de Galeno a nivel de la cisterna cuadrigeminal, la cual a su vez drena en el seno recto (Rhoton, 2002).

Es importante recalcar que el sistema venoso cerebral tiene variantes que pueden ser confundidas como patológicas a la hora del diagnóstico. Los estudios de imagen permiten una documentación de estas variables. En el estudio realizado por Goyal et al,

se analizó de forma retrospectiva en 1654 pacientes la anatomía normal y las variantes del drenaje venoso cerebral mediante reconstrucción 3D de venografía por resonancia magnética cerebral. De acuerdo con los resultados obtenidos, las variantes más frecuentes fueron las siguientes: asimetría de senos transversos (66.9 %), hipoplasia del seno transversal izquierdo (21.3 %), aplasia del seno transversal izquierdo (4,1 %) e hipoplasia del seno transversal derecho (5,5 %). El seno sagital superior estuvo presente en su totalidad en 97.7 % de los casos. Con una frecuencia menor al 1 %, se encontraron las siguientes variables: aplasia del seno transversal derecho, hipoplasia o aplasia del tercio anterior del seno sagital superior, hipoplasia en otros segmentos del seno sagital superior e hipoplasia del seno recto. El seno occipital solo se identificó en 1.4 % de los casos. Se visualizaron granulaciones aracnoideas en 2.8 % de los casos, más frecuentemente a nivel del seno transversal izquierdo (Goyal et al, 2016).

Revisión de trombosis venosa cerebral

La trombosis venosa cerebral (TVC) se define como la formación de trombo y oclusión a nivel de estructuras venosas intracraneales, como lo son: los senos duros, las venas corticales, el sistema de drenaje profundo y la porción más proximal de las venas yugulares internas (Tatlisumak et al, 2016). Esta patología corresponde al 0.5-1 % de la enfermedad cerebrovascular, es decir, es relativamente infrecuente en comparación al evento isquémico arterial y a la hemorragia intracraneal (Saposnik et al, 2011). La TVC no sólo difiere en frecuencia con el ECV isquémico y hemorrágico, también se contrasta por lo siguiente: afecta predominantemente un grupo etario más joven, el sexo femenino se afecta en mayor medida, no suele ser de inicio súbito, las manifestaciones clínicas pocas veces corresponden a un síndrome de territorio vascular y son más heterogéneas, tiene condiciones asociadas exclusivas, el tratamiento es distinto y el pronóstico es más favorable (Ferro y Aguiar, 2019).

El primer caso reportado de TVC fue el de un hombre de 45 años con historia de cefalea y convulsiones que en la autopsia reveló la presencia de trombosis a nivel del seno sagital superior y los senos transversos. Este caso fue reportado por el médico francés Ribes en 1825. Poco tiempo después, en 1828, John Abercombrie, médico del Rey George IV del Reino Unido, reportó el primer caso de TVC asociado con el embarazo. El caso fue el de una paciente de 24 años que 2 semanas posterior al parto inició con cefalea y convulsiones. La paciente murió de un status epiléptico. En la autopsia se identificó una trombosis a nivel del seno sagital superior y las venas corticales (Coutinho, 2015). Posterior a la publicación de estos primeros casos, se reportaron algunos más de TVC, siendo el diagnóstico realizado de forma post mortem, hasta que

en la segunda mitad del siglo XX se introdujo la angiografía cerebral, con lo cual se logró el diagnóstico del paciente vivo. El diagnóstico mediante imágenes inició la expansión en el estudio y conocimiento de la TVC, potenciándose aún más con la introducción de métodos no invasivos como la venografía por tomografía axial computarizada a finales de la década de los 80, y luego con la venografía por resonancia magnética cerebral (Silvis et al, 2017).

A continuación, presentamos un resumen de la epidemiología, condiciones asociadas, fisiopatología, anatomía del sistema venoso cerebral, diagnóstico, manejo, pronóstico, consideraciones a largo plazo y comportamiento en la población pediátrica de la TVC.

Epidemiología y factores asociados a la TVC

La incidencia de la TVC inicialmente se estimó en 0.2-0.5 casos por 100 000 habitantes por año mediante extrapolación de registros de autopsia de hace varias décadas y mediante estudios epidemiológicos realizados en los años 90 y la primera década del siglo XXI. En el caso de la mortalidad, inicialmente se reportaba en el rango de 20-50 %. De acuerdo con estudios más recientes, el diagnóstico más preciso, y la observación de que muchas veces el comportamiento de la enfermedad puede ser benigno (siendo posible que incluso pase desapercibida), lo más probable es que la incidencia sea más alta y la mortalidad más baja.

En el año 2012, Coutinho et al publicaron un estudio retrospectivo epidemiológico holandés que tuvo como resultado una incidencia de 1.32 por 100 000 habitantes por año para la población general (95 % IC, 1.06-1.61), y de 2.78 por 100 000 habitantes por año para el grupo de mujeres entre los 31 y 50 años (95 % IC, 1.98-3.82). La

mortalidad reportada fue de 1 % intrahospitalaria y de 3 % posterior al egreso. (Coutinho et al, 2012).

Más recientemente, Devasagayam et al publicaron otro estudio de esta índole, pero en la población australiana, reportando una incidencia 1.57 por 100 000 habitantes por año (95 % iC, 1.29-1.9), siendo esta la más alta reportada a la fecha. Asimismo, la mortalidad se reportó en 9 % intra hospitalariamente y 12 % posterior al egreso (Devasagayam et al, 2016).

Poniéndolo en perspectiva, estas incidencias reportadas se asemejan a la incidencia de la meningitis bacteriana, que se sitúa en 1.38 por 100 000 habitantes por año (95 % IC, 1.27-1.5) (Thigpen et al, 2011). Esta información no puede generalizarse porque presenta sesgos propios de los estudios retrospectivos y regionales. Si los vemos comparativamente, los datos son dispares, especialmente en el de mortalidad. No obstante, es claro que sí evidencian que la incidencia es más alta y la mortalidad más baja de lo que inicialmente se pensó.

Para el análisis de otros datos epidemiológicos y de los factores asociados, además de la historia natural y el pronóstico funcional, existen tres estudios observacionales multicéntricos importantes, con una cantidad significativa de pacientes incluidos, que aportan esta información.

El primero de ellos es el estudio ISCVT que se publicó en el año 2004 por Ferro et al. Este trabajo es un estudio prospectivo que contó con la participación de 21 países y 89 centros. Incluyó información de 624 pacientes mayores de 15 años diagnosticados con TVC entre mayo de 1998 y mayo del 2001. Los pacientes se siguieron por 6 meses y

posterior a este periodo el seguimiento fue anual hasta la conclusión del estudio en diciembre del 2002. El desenlace primario fue mortalidad y desenlace funcional determinado por la escala modificada de Rankin (mRS). En este estudio la edad media de presentación fue de 39.1 años, con un rango de 16-86 años. En la distribución por sexo, se reportó 74.5 % de mujeres. En cuanto a las principales condiciones asociadas, se identificaron las siguientes: tratamiento hormonal (58.6 %), trombofilia genética (22.4 %), trombofilia adquirida (15.7 %), embarazo o puerperio (20.1) neoplasia (7.4 %), condición hematológica (12 %), infección intracraneal o parameningea (12.3 %), vasculitis (3 %), trauma craneoencefálico o procedimiento neuroquirúrgico (4.5 %), entre otras menos frecuentes. No se logró identificar ningún factor asociado en 12.5 % de los casos (Ferro et al, 2004).

Posteriormente, en el año 2012 se publicó el estudio CEVETIS por Dentali et al, el cual es un estudio multicéntrico de cohorte retrospectiva que incluyó 27 centros de diferentes países. En total se incluyeron 706 pacientes, de los cuales el 73.7 % eran mujeres. La edad promedio reportada fue de 40 años. El seguimiento fue por un mínimo de 6 meses y en promedio de 40 meses. El objetivo principal del estudio fue determinar la mortalidad, el desenlace funcional y la recurrencia de tromboembolismo venoso a largo plazo. En cuanto a factores asociados, se reportó lo siguiente: trombofilias 52.8 %, embarazo o puerperio (7.8%), cáncer o displasia mieloproliferativa (7.4%), tratamiento hormonal (39.4%), infección (8.3%) y trauma (2.5%). Además, reportaron historia personal de tromboembolismo venoso (7.6 %) e historia familiar de tromboembolismo venoso (15.4%). No se encontró factor asociado en 44.2% de los casos (Dentali et al, 2012).

Más recientemente, se publica en el año 2017 el estudio VENOST por Duman et al. Este es un estudio retrospectivo y prospectivo multi céntrico que contó con la participación de 35 centros en Turquía. La información se recolectó entre los años 2000 y 2015, con seguimiento retrospectivo entre el año 2000 y 2013, y prospectivo del 2013 al 2015. El propósito del estudio fue la caracterización clínica de los pacientes con TVC. En total, se incluyeron 1144 pacientes de los cuales el 68% eran mujeres. En cuanto a factores asociados, se reportó lo siguiente: embarazo o puerperio (27.8 %), uso de anticoncepción oral (13.9%), enfermedad de Behcet (9.4%), lupus eritematoso sistémico (1.4%), historia de tromboembolismo venoso previo (5.9%), historia familiar de tromboembolismo venoso (1%), condición protrombótica (26.4%), neoplasia (5.2%) e infección (16.2 %). No se identificó causa en 24.6% de los casos (Duman, 2017).

Tomando en cuenta la información derivada de los estudios mencionados se puede concluir que la TVC se da principalmente en pacientes entre los 20 y los 50 años, con menos de 10% de los casos en mayores de 65 años. Además, es una enfermedad que afecta 3 veces más al sexo femenino, probablemente por factores hormonales como el uso de anticoncepción hormonal, el tratamiento de reemplazo hormonal, el embarazo y el puerperio (Coutinho, 2015).

En el caso de población adulta mayor con TVC, un estudio posterior evidenció que la distribución es similar entre el sexo masculino y femenino, probablemente por ausencia de los factores hormonales mencionados (Zuurbier et al, 2018).

En relación con los factores asociados que pueden predisponer al inicio de un proceso trombótico vemos que según lo reportado en los estudios mencionados y en la literatura en general, lo más frecuente son los hormonales relacionados a la mujer (anticoncepción hormonal, terapia de reemplazo hormonal, embarazo y puerperio), las trombofilias genéticas y adquiridas (principalmente el síndrome antifosfolípido), y las neoplasias (especialmente las hematológicas) (Coutinho, 2015). Las neoplasias son el factor principal en adultos mayores (Zuurbier et al, 2018). Además de estos, también existen otros factores que se reportan con menos frecuencia, como por ejemplo: las infecciones, que pueden ser a nivel meníngeo como parameníngeo e incluso sistémica; la iatrogenia, donde la TVC puede darse en relación un procedimiento neuroquirúrgico, no neuroquirúrgico, a una punción lumbar y a la cateterización de la vena yugular; enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Behcet, el lupus eritematoso sistémico, la neuro sarcoidosis, el síndrome nefrótico y la enfermedad Inflamatoria Intestinal; el trauma craneoencefálico; la deshidratación; la obesidad; el uso de esteroides; la anemia; la hipotensión intracraneal espontánea, entre otros (Coutinho, 2015).

Por otro lado, como factores no asociados, existe evidencia de que la diabetes mellitus, la hipertensión y el tabaquismo, factores de riesgo ateroscleróticos clásicamente ligados al evento cerebrovascular isquémico, no tienen relación con la TVC (Green et al, 2018).

Otro aspecto relevante con respecto a estas condiciones asociadas a la TVC es que se pueden clasificar como factores predisponentes (p. ej., trombofilias genéticas, síndrome antifosfolípido, cáncer) o factores precipitantes (p. ej., infección, anticoncepción oral)

(Ferro y Aguiar, 2019). También se pueden clasificar como factores transitorios (p. ej., embarazo, neurocirugía, trauma craneoencefálico) o permanentes (p. ej., trombofilia genética, enfermedad de Behcet) (Silvis et al, 2017).

Específicamente hablando de los factores hormonales, las mujeres que utilizan anticoncepción hormonal tienen 6 veces más riesgo de presentar TVC, en comparación a las mujeres que no utilizan anticoncepción hormonal. En el caso de las mujeres obesas y que utilizan anticoncepción hormonal, ocurre un efecto sinérgico donde el riesgo aumenta 29 veces (Zuurbier et al, 2016). La combinación de anticoncepción hormonal y condición protrombótica hereditaria también tiene un efecto sinérgico en el aumento del riesgo, donde se da un incremento de 30 veces, en comparación a las mujeres con ausencia de ambos factores (De Brujin et al, 1998). En cuanto a la TVC relacionada al embarazo, la mayoría de los casos ocurren en el tercer trimestre o durante el puerperio. Esto ocurre debido a los cambios protrombóticos durante el embarazo y que se agravan posterior al parto por la depleción de volumen y el trauma en el canal de parto. Durante el puerperio pueden sumarse otros factores como infecciones post parto y la condición post operatoria del parto quirúrgico (Saposnik et al, 2011). El riesgo de TVC periparto también aumenta cuando el parto es por cesárea y por la hipertensión inducida por el embarazo (Lanska y Kryscio, 2000).

En cuanto a la evidencia detrás de los elementos previamente citados, varios de ellos no cumplen el principio de causalidad por lo que no se puede hablar de factor de riesgo o de causa directa como tal de la TVC. La mayoría han sido descritos en reportes o series de casos, pero no en cohortes o estudios de casos y controles con significancia estadística y sesgos mínimos (Ferro y Aguiar, 2019). Sin embargo, sí existen varios

factores que presentan asociación estadísticamente significativa con la TVC, como se demuestra en la publicación de Green et al. Estos factores son los siguientes: el uso de anticoncepción hormonal, las trombofilias más frecuentes (factor V de Leiden, mutación G20210A de la protrombina, deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteína S, variante C1040T del gen TAFI y deficiencia de proteína C), la hiperhomocisteinemia, el uso de esteroides, el consumo de alcohol, la autoinmunidad, el cáncer, el uso de L-Asparaginasa, el síndrome antifosfolípido, la anemia, las infecciones, la hipercolesterolemia y el embarazo/puerperio (Green et al, 2018).

Específicamente hablando de las trombofilias, estas pueden clasificarse como de alto riesgo o de bajo riesgo. (Bushnell y Saposnik, 2014). En el cuadro 1 se muestra esta clasificación, con el riesgo respectivo de evento trombótico anual y de recurrencia.

Cuadro 1. Riesgo anual y de recurrencia de eventos trombóticos en pacientes con trombofilias primarias (Lijfering et al, 2016)

Trombofilia	Nivel de Riesgo	Riesgo anual	Riesgo de recurrencia
Deficiencia de antitrombina	Alto	1.53%-1.90%	<ul style="list-style-type: none"> • 40% a 5 años • 55 % a 10 años
Deficiencia de proteína C			
Deficiencia de proteína S			
Factor V de Leiden	Moderado	0.34%-0.49%	<ul style="list-style-type: none"> • 11% a 5 años • 25% a 10 años
Mutación G20210A de la protrombina			
Factor VIII elevado			

Los niveles altos de homocisteína y los niveles bajos de folato también se asocian a un riesgo aumentado de TVC (Cantu et al, 2004).

En resumen, la TVC es una enfermedad que ocurre principalmente en adulto joven, predominantemente en mujeres, y en asociación a anticoncepción oral, terapia de reemplazo hormonal, embarazo, puerperio, trombofilias primarias y secundarias, y neoplasias.

En el cuadro 2 se presenta una síntesis de las condiciones asociadas a la TVC, con su respectiva clasificación y prevalencia.

Cuadro 2. Condiciones asociadas a trombosis venosa cerebral (Silvis et al, 2017)

Categoría de riesgo	Factor de riesgo	Prevalencia en pacientes con TVC
<i>Factores de riesgo permanentes</i>		
Trombofilia hereditaria	Trombofilia hereditaria (total)	34-41 %
	Trombofilia por factor V de Leiden	9-13 %
	Mutación G20210A de protrombina	9-21 %
	Deficiencia de proteína S	2-3 %
	Deficiencia de proteína C	2-5 %
Enfermedad sistémica	Cáncer	7 %
	Neoplasia mieloproliferativa	2-3 %
	Enfermedad inflamatoria intestinal	2-3 %
	Enfermedad de Behcet	1 %
	Enfermedad tiroidea	2 %
	Lupus eritematoso sistémico	1 %
	Síndrome antifosfolípido	6-17 %
	Síndrome nefrótico	1 %
	Sarcoidosis	Menos de 1 %
	Hemoglobinuria paroxística nocturna	No disponible
Misceláneos	Fístula arteriovenosa dural	2 %
	Obesidad	23 %
<i>Factores de riesgo transitorios</i>		
Sexo-específico	Anticonceptivos orales	54-71 %
	Embarazo y puerperio	11-59 %
	Terapia de reemplazo hormonal	4 %
Iatrogenia	Punción lumbar	2 %
	Cirugía neuroquirúrgica	1 %
	Catéter venoso yugular	1 %
Misceláneo	Infección a nivel de cuello o cabeza	8-11 %
	Anemia	9-27 %
	Trauma craneoencefálico	1-3 %
	Hipotensión intracraneal espontánea	No disponible
	Deshidratación	2 %

Fisiopatología de la TVC

La TVC, como cualquier otro proceso trombótico patológico, sucede por un desbalance en los factores trombóticos y trombolíticos. La propagación del trombo y oclusión en el

sistema venoso cerebral produce un flujo retrógrado hacia las vénulas y los capilares, donde se da un aumento de la presión intravenular e intracapilar. Cuando esto ocurre compensatoriamente se da un reclutamiento de colaterales. La gran extensión de anastomosis a nivel del sistema venoso usualmente provee suficiente circulación colateral para compensar el aumento de la presión. No obstante, dependiendo de la anatomía del individuo, las colaterales pueden ser insuficientes, con lo cual el aumento de presión produce una disrupción de la barrera hemato-encefálica y consecuentemente una disminución en la presión de perfusión cerebral. Este fenómeno genera de forma local edema cerebral, isquemia y frecuentemente sangrado intracerebral.

Clásicamente se ha manejado el concepto de que las lesiones a nivel de parénquima se generan únicamente cuando la trombosis se extiende a las venas corticales, sin embargo, se ha visto en modelos animales que la oclusión de los senos duros principales es suficiente para producir lesión a nivel de parénquima cerebral.

Las lesiones parenquimatosas ocurren en un 60 % de pacientes con TVC. Los infartos de origen venoso difieren de los infartos arteriales en que cruzan territorios vasculares y frecuentemente (casi dos tercios de los casos) tienen un componente hemorrágico. El edema en los infartos venosos se da por una combinación de edema citotóxico y vasogénico.

Debido a que en los senos duros se da la reabsorción del líquido cefalorraquídeo a través de las granulaciones aracnoideas, la TVC produce una disminución de la reabsorción, y, por lo tanto, hipertensión intracraneal.

Otro fenómeno patológico que puede ocurrir es el de la hidrocefalia. Usualmente es de tipo obstructiva por edema a nivel de ganglios de la base y tálamo. Se reporta en aproximadamente 15 % de los casos y generalmente es en el contexto de trombosis del sistema profundo. También puede ser de tipo comunicante por el mismo mecanismo que genera hipertensión intracraneal.

Por último, la principal causa de muerte en estos pacientes es la herniación transtentorial secundaria al efecto de masa generado por alguna lesión a nivel de parénquima (Silvis et al, 2017).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas van a depender de los siguientes factores: compromiso superficial o profundo, localización del trombo, número de senos duros comprometidos, extensión a venas corticales, colaterales, presencia de lesión parenquimatosa y de hipertensión intracraneal. Debido a todos estos elementos involucrados, el cuadro clínico de la TVC es muy heterogéneo. Así como puede tener un curso muy benigno, clínicamente también puede ser muy aparatoso, e incluso mortal. Esta heterogeneidad también produce que muchas veces el diagnóstico de TVC no se sospeche de primera entrada.

En cuanto a la evolución temporal, a diferencia del evento cerebrovascular isquémico y hemorrágico, la TVC puede manifestarse de forma aguda, subaguda e incluso de forma crónica.

Relativo a los signos y síntomas de la enfermedad, estos pueden definirse en cuatro síndromes clínicos:

- Síndrome de hipertensión intracraneal aislada: presentan cefalea, náuseas, papiledema, trastorno visual y tinnitus.
- Síndrome de déficit neurológico focal: presente cuando la trombosis es a nivel del sistema venoso superficial y hay lesión parenquimatosa asociada. Comúnmente se acompaña de convulsiones.
- Síndrome encefalopático: generalmente se da por trombosis en el sistema venoso profundo, comprometiéndose los núcleos de la base y el tálamo. Se caracteriza por alteración del estado de la conciencia y de las funciones mentales. También se acompaña de trastornos en los movimientos oculares, e infrecuentemente de trastornos de movimiento.
- Síndrome de seno cavernoso: la trombosis a nivel del seno cavernoso da un cuadro clínico caracterizado por proptosis ocular, dolor ocular, quemosis y oftalmoplegia. (Silvis et al, 2017).

En el cuadro 3 podemos ver las características clínicas de TVC en los pacientes del estudio VENOST para ejemplificar la clínica comúnmente reportada.

Cuadro 3. Cuadro clínico de la TVC en el estudio VENOST (Duman, 2017).

Tiempo de presentación (%)	
• Agudo	47 %
• Subagudo	34 %
• Crónico	19 %
Signos y síntomas	
• Cefalea	87 %
• Cefalea aislada	25 %
• Náusea y vómito	28 %
• Convulsiones	24 %
• Defecto visual	27 %
• Déficit neurológico no visual	18 %
• Alteración de la conciencia	18 %
• Parálisis de pares craneales	18 %

De estos datos, podemos ver que la mayoría de los pacientes tienen una presentación aguda o subaguda, con sólo el 20 % presentándose de forma crónica.

El síntoma más frecuente es la cefalea, que en un cuarto de los pacientes puede ser la única manifestación. La cefalea generalmente es persistente y la intensidad es proporcional a la severidad de la trombosis. En el caso de los pacientes con cefalea crónica intermitente, la sospecha debe darse en caso de un empeoramiento o cambio de patrón de la cefalea (signo de alarma en el abordaje clásico de la cefalea). La topografía de la cefalea no suele relacionarse con la localización de la trombosis, excepto en los casos de trombosis del seno sigmoideo o del seno transversal y seno sigmoideo, que la cefalea se manifiesta a nivel occipital o cervical. Las características de la cefalea son diversas. Puede describirse como: pulsátil, opresiva, quemante, de inicio

súbito y explosiva, migrañosa, en racimos o similar a la cefalea post punción lumbar. Esta diversidad hace que la TVC pueda confundirse con patologías como la hemorragia subaracnoidea, la migraña y las cefaleas trigémino-autonómicas (Luo et al, 2018).

El papiledema es un signo que se da en relación con la hipertensión intracraneal. Puede acompañarse de reducción del campo visual. Se observa más frecuentemente en presentaciones crónicas de TVC (100 % de los pacientes), aunque en las presentaciones agudas y subagudas también se presenta en la mayoría de los pacientes. También se observa con mayor frecuencia en pacientes que presentan hemorragia cortical. Es muy inusual en pacientes con TVC sin cefalea (Luo et al, 2018). En pacientes con inicio agudo o subagudo sólo se acompaña de déficit en la agudeza visual en 4 % de los pacientes, a diferencia de los que se presentan de forma crónica que presentan deterioro de la agudeza visual en 65.2 % de los casos (Eliseeva et al, 2015).

En cuanto a las convulsiones, vemos que se presentaron en 24 % de los pacientes incluidos en el estudio VENOST, pero existen reportes donde la frecuencia es más alta, como en el estudio ISCVT que reportó un 40 % de pacientes con convulsiones. Las convulsiones pueden ser tanto focales como generalizadas y pueden evolucionar a un status epiléptico. Dependiendo del tiempo de aparición se clasifican como agudas sintomáticas (primeros 14 días) o remotas (posterior a los 14 días). Son más frecuentes en pacientes con lesiones parenquimatosas supratentoriales (particularmente si son hemorrágicas), en pacientes con déficit motor o sensitivo y en los casos donde la trombosis es a nivel del seno sagital superior o las venas corticales. El status epiléptico generalmente se presenta cuando las lesiones son múltiples y hemorrágicas, y es refractario en un sexto de los casos (Ferro y Aguiar, 2019).

Los déficits neurológicos focales que pueden presentarse principalmente son: hemiparesia, hemihipoestesia, afasia, ceguera cortical y parálisis de pares craneales. La hemiparesia es el déficit neurológico más frecuente y puede ser de inicio agudo o subagudo. También puede manifestarse como un cuadro similar a una isquemia cerebral transitoria o como un síndrome de alarma capsular. Generalmente se da cuando hay trombosis del seno sagital superior, extensión a venas corticales o compromiso del sistema profundo. La afasia es otra manifestación común que se presenta principalmente cuando hay trombosis del seno transversal izquierdo o del sistema profundo. En cuanto a la parálisis de pares craneales, pueden darse de forma aislada o múltiple, y ocasionalmente pueden ser la única manifestación de la TVC (Luo et al, 2018).

La presentación clínica puede variar de acuerdo con la edad de los pacientes. En el caso de los adultos mayores, se reporta más frecuentemente la encefalopatía y en menor medida la cefalea (Zuurbier, 2018)

En el caso de la trombosis aislada de venas corticales, las manifestaciones más comunes son cefalea, convulsiones y déficit focal neurológico, sin papiledema (Coutinho et al, 2014).

Excepcionalmente la presentación puede ser el de una hemorragia subaracnoidea no aneurismática (0.5-0.8 % de los casos) (Saposnik et al, 2011). En estos casos, la trombosis suele ser a nivel del seno sagital superior y la hemorragia se ubica a nivel de la convexidad. En algunos casos también puede estar presente a nivel perimesencefálico (Ferro y Aguiar, 2019).

Por último, existen casos reportados de pacientes con síntomas predominantemente psiquiátricos, con cuadros de amnesia global transitoria y síncope a repetición. El compromiso cerebeloso en la TVC es muy inusual, pero cuando sucede puede haber ataxia (Luo et al, 2018).

Diagnóstico

El diagnóstico de TVC puede ser difícil cuando el paciente consulta por primera vez. Según datos obtenidos del estudio ISCVT, el tiempo para hospitalización promedio desde el inicio de los síntomas es de 4 días, y el tiempo promedio para el diagnóstico desde el inicio del cuadro es de 7 días, en países desarrollados. En países en vías de desarrollo, el retraso es de hasta 9 días. Cuando el paciente presenta alteración del estado de la conciencia, trastornos mentales, convulsiones o lesiones parenquimatosas en el estudio de imagen inicial, el diagnóstico suele ser más temprano. Por otro lado, cuando la presentación clínica consiste en un síndrome aislado de hipertensión intracraneal o el paciente es de sexo masculino, el diagnóstico generalmente es más tardío. Esto tiene implicaciones en el pronóstico funcional del paciente, aumentando el riesgo de déficit visual secuelar, muerte y mayor dependencia (mRS mayor de 2 puntos) (Ferro et al, 2009). Es decir, el diagnóstico normalmente no es inmediato, suele tardar varios días y se ve influenciado por diferentes factores.

A continuación, se presentan los diferentes métodos para realizar el diagnóstico.

Estudios de imagen

En la actualidad no existen pruebas de laboratorio o escalas validadas que descarten con certeza la TVC, por lo cual, el diagnóstico por imagen sigue siendo fundamental.

Existen tres tipos de estudios de imagen para el diagnóstico de TVC: venografía por tomografía axial computarizada (TAC), venografía por resonancia magnética nuclear (RMN) y angiografía cerebral por substracción digital. A grandes rasgos, la angiografía cerebral clásicamente se ha considerado como el estándar de oro para el diagnóstico de TVC, sin embargo, por su naturaleza invasiva y riesgo asociado de evento cerebrovascular, actualmente sólo se utiliza cuando los otros estudios mencionados no son concluyentes, cuando existe la sospecha de fístula dural arterio-venosa o se planea intervenir de forma endovascular (Ferro y Aguiar, 2019). Los métodos más utilizados son la venografía por TAC y por RMN. En términos de sensibilidad diagnóstica, ambas técnicas son equivalentes, no obstante, para lo que es definición de lesiones asociadas sí es superior la venografía por RMN (Silvis et al, 2017).

Cada técnica tiene sus particularidades, ventajas y desventajas.

Tomografía axial computarizada

La TAC cerebral con contraste o sin contraste no es útil para el diagnóstico de TVC, pero sí aporta datos indirectos en 30 % de los casos. Además, permite la visualización de complicaciones como edema cerebral, infartos y hemorragia (Saposnik et al, 2011). Con estas técnicas tomográficas se pueden observar los siguientes signos radiológicos de TVC:

- Triángulo denso o delta lleno: hiperdensidad en el seno sagital superior.
- Delta vacío: defecto de llenado a nivel posterior del seno sagital superior, rodeado por colaterales realizadas por el contraste. Mayormente se observa entre 5 días y dos meses posteriores al inicio de los síntomas (Dmytriw et al,

2018). La presencia de septos intradurales, un septo bifurcado o fenestrado puede simular este signo sin que exista trombosis (Provenzale, 2011).

- Cuerda densa: hiperintensidad de vena cortical o sistema venoso profundo (Ferro y Aguiar, 2019).
- Hiperatenuación: unidades Hounsfield (HU) en el seno dural trombosado por encima de 62. Se puede calcular la relación HU:hematocrito y si es mayor de 1.32 también es sugestivo de TVC (Buyck et al, 2013).

Estos signos se observan principalmente en las etapas más tempranas de la TVC y son poco específicos. Además, se tiene que la densidad del trombo va a variar de acuerdo con el tiempo de evolución, siendo incluso mixta (Ferro y Aguiar, 2019)

El aumento de la atenuación por condiciones como deshidratación y policitemia puede mimetizar la TVC en el TAC sin contraste. EN los niños es normal que incluso se observen hiperdensos los senos duros sin que exista una condición patológica presente. Para diferenciar de una TVC verdadera, se debe tomar en cuenta que en estas condiciones la afectación suele ser más global a diferencia de la TVC donde se observa una clara asimetría entre el sitio de la trombosis y las zonas aledañas (Dmytrie, 2018).

Por otro lado, tenemos la venografía por TAC. Esta modalidad de TAC utiliza medio de contraste, pero utiliza un protocolo técnico distinto al del TAC con contraste simple, que permite la visualización del sistema venoso cerebral de forma confiable. La venografía por TAC permite la detección de defectos de llenado en los senos duros y en las venas corticales, con lo cual es posible el diagnóstico de TVC, con una sensibilidad de 95 % y una especificidad de 91 % (Sapoznik et al, 2011). La venografía por TAC se ve limitada

por la confusión que se puede generar por la presencia de variantes anatómicas y defectos de llenado relacionados a las granulaciones aracnoideas y septos intradurales (Ferro y Aguiar, 2019). Otras desventajas son la exposición a radiación ionizante y los riesgos asociados al uso de medio de contraste. De igual manera, no deja de ser una técnica útil y que ofrece la ventaja de ser rápida en su adquisición, más económica y disponible para pacientes con contraindicación para RMN (Saposnik et al, 2011).

Es importante que, en la fase aguda, la hiperatenuación espontánea del trombo puede simular un seno permeable en el estudio con contraste simple o en la venografía. Para evitar esta situación, la valoración debe darse comparativamente con una imagen de TAC no contrastada. También puede suceder que en cuadros crónico el trombo reorganizado es capaz de captar medio de contraste, impidiendo la visualización del defecto de llenado (Dmytriw, 2018).

Resonancia magnética nuclear

La otra modalidad de imagen que existe es la venografía por resonancia magnética nuclear. Esta técnica permite la visualización tanto del trombo como del defecto de llenado y permite observar de forma precisa las lesiones asociadas, específicamente los cambios tempranos de isquemia. Además, ofrece en general una calidad de imagen superior a la TAC y ausencia de exposición a radiación ionizante (Saposnik, 2011). Como desventaja presenta lo siguiente: mayor costo, mayor tiempo para adquisición de imagen, mayor artefacto por movimiento y contraindicación de uso en pacientes claustrofóbicos y con dispositivos ferromagnéticos (Dmytriw, 2018).

La venografía por RMN puede realizarse por medio de la técnica “time off flight” (TOF) o por medio de contraste con gadolinio. Ambas técnicas permiten visualizar el defecto de llenado, sin embargo, el uso de medio de contraste genera una mejor imagen en comparación al TOF, con la desventaja de los riesgos asociados al uso de medio de contraste. La técnica de TOF también tiene la desventaja de que genera una imagen en el plano axial que impresiona un defecto de llenado a nivel de la unión de la vena de Galeno con el seno recto. También sobreestima el grado de trombosis en las trombosis parciales y genera vacíos de flujo que dificultan la interpretación.

Para lo que es interpretación de la imagen, el trombo se puede visualizar en las secuencias T1 y T2, con una intensidad que varía de acuerdo con el tiempo de evolución. En el momento agudo suele tener una baja señal. Durante la primera semana, por el aumento de la deoxihemoglobina se observa isointenso, con respecto al parénquima, en T1 e hipointenso en T2. En la segunda semana, la presencia de metahemoglobina resulta en un trombo hiperintenso tanto en T1 como en T2 (Saposnik, 2011). Después de 2 semanas el trombo se torna homogéneo e hipointenso en T1 y T2 (Bushnell et al, 2014). El trombo también se puede visualizar como una hipointensidad en las secuencias echo gradiente y SWI, lo cual es particularmente útil para la detección de trombosis en venas corticales y en la fase más aguda del trombo (Boukobza et al, 2009). Existe una secuencia de RMN, la secuencia MRBTI (“magnetic resonance black-blood thrombus imaging”), permite la supresión de señal de la sangre y la visualización directa del trombo, con alto contraste con las estructuras vasculares y parenquimatosas circundantes, lo cual facilita el diagnóstico de TVC y permite el cálculo del volumen del trombo (Yang et al, 2016).

La técnica de difusión “DWI” también es útil en la detección de TVC, debido a que está descrito que en 41 % de los casos se observa la presencia de hiperintensidad con coeficiente aparente de difusión (ADC) disminuido. También es útil para la detección de edema cerebral, permitiendo incluso la diferenciación entre edema citotóxico (ADC disminuido) y edema vasogénico (ADC aumentado). Por último, la difusión puede considerarse también como factor pronóstico en vista de que los pacientes con restricción en la difusión presentan tiempos de recuperación mayores y menor probabilidad de recanalización completa (Favrole et al, 2004).

Localización de la trombosis

En cuanto a la localización del trombo, en el 90 % de los casos se afecta más de un seno dural. En el cuadro 4 se expone la distribución en la localización de la trombosis en los pacientes del estudio ISCVT.

Cuadro 4. Localización de la trombosis en el estudio ISCVT (%) (Ferro et al, 2004).

Seno sagital superior	62 %
Seno transverso izquierdo	44.7 %
Seno transverso derecho	41.2 %
Seno recto	18 %
Sistema venoso profundo	10.9 %
Venas corticales	17.1 %
Venas yugulares	11.9 %
Venas cerebelosas	0.3 %
Seno cavernoso	1.3 %

Lo más frecuente es la trombosis a nivel del seno sagital superior y los senos transversos. El sistema profundo se afecta en 10.9 % de los casos y las venas cerebelosas de forma muy infrecuente (Ferro et al, 2004).

Características radiológicas de las lesiones asociadas a la TVC

En asociación a la trombosis podemos encontrar las siguientes lesiones: edema, infarto y hemorragia, que pueden presentarse de forma bilateral en un tercio de los casos (Silvis et al, 2017).

El infarto venoso generalmente cruza territorios arteriales, se encuentra en proximidad con un seno dural y frecuentemente tiene un componente hemorrágico (Saposnik et al, 2011). También puede presentarse con preservación de la corteza e infarto de la sustancia blanca subyacente, o como múltiples lesiones aisladas (Dmytriw et al, 2018).

La hemorragia va a observarse en 30-50 % de los casos. Generalmente es intraparenquimatosa, dentro de un área de edema cerebral y en parches. A esta configuración comúnmente se le denomina infarto venoso hemorrágico, sin embargo, patológicamente no siempre es correcto porque el edema puede ser reversible y no necesariamente hay isquemia. También puede observarse edema cerebral localizado sin presencia de hemorragia intraparenquimatosa, especialmente a nivel del tálamo y los ganglios basales por trombosis del sistema venoso profundo.

EN la TVC también pueden darse hemorragias yuxtacorticales. Se caracterizan por ser pequeñas, sin edema alrededor y localizadas en el límite de drenaje de los sistemas venosos superficial y profundo. Estas hemorragias son muy específicas de TVC y ocurren casi exclusivamente cuando la trombosis es a nivel del seno sagital superior.

Un caso particular es la oclusión de la vena de Labbe que puede generar una hemorragia lobar a nivel temporal (Coutinho, 2015).

Como ya se ha mencionado previamente, rara vez la hemorragia también puede ser subaracnoidea, o incluso de localización subdural.

Ultrasonido

El ultrasonido cerebral puede realizarse en neonatos e infantes con fontanelas abiertas. La cantidad de estructuras intracraneales visibles va a depender del nivel de apertura de las fontanelas. Mediante el ultrasonido puede visualizarse material ecogénico del trombo, hemorragia intracraneal, edema cerebral, infartos venosos, hidrocefalia y cambios por encefalomalacia. Por la accesibilidad del estudio y la información que puede proveer, es el estudio inicial de elección para tamizaje en neonatos e infantes con fontanelas abiertas.

En TVC del seno sagital superior el trombo puede observarse a través de la fontanela anterior y posterior. En las trombosis a nivel de los senos transversos y sigmoides se evidencian a través de la fontanela mastoidea.

Dentro de esta misma modalidad, puede utilizarse el ultrasonido Doppler para detectar áreas con flujo reducido o ausente (Dmytriw et al, 2018).

Estudios de laboratorio

Los estudios de laboratorio que se recomiendan de rutina son: hemograma, bioquímica, velocidad de eritrosedimentación y pruebas de coagulación. Estos exámenes si bien no sirven para el diagnóstico de TVC, son útiles para valorar la presencia de un proceso

protrombótico, inflamatorio o infeccioso que contribuya al desarrollo de la trombosis (Saposnik et al, 2011).

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina que también se valora en TVC. En otros contextos, tiene utilidad para excluir el diagnóstico de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar cuando se utiliza en escalas de probabilidad clínica (Saposnik et al, 2011). En un metaanálisis se determinó que el dímero D positivo (más de 500 microgramos/L) tiene una sensibilidad para TVC de 93.9 % y una especificidad de 89.7 %. Como posibles factores asociados a un falso negativo citan lo siguiente: cefalea aislada, mayor duración de los síntomas y compromiso trombotico limitado (Dentali et al, 2012). Estos últimos escenarios son los que probablemente tendría mayor utilidad un dato de laboratorio más orientador a TVC, por lo que la utilidad real del dímero D en este momento es limitada (Coutinho, 2015)

La punción lumbar solo se recomienda en caso de que se sospeche meningitis. En otros escenarios relacionados a la TVC no es de gran aporte (Saposnik et al, 2011). Los hallazgos usuales serían los siguientes: Presión de apertura elevada (80 %), pleocitosis (50 %) e hiperproteínoorraquia (35 %). No hay ninguna alteración específica a la TVC (Ferro et al, 2004).

Tratamiento

El manejo de los pacientes con TVC idealmente debe ser en una unidad de ictus y en caso de que exista una condición que precipite o contribuya a la trombosis (por ejemplo: sepsis o deshidratación), debe tratar de corregirse dentro de lo posible (Saposnik et al, 2011).

Existen guías de manejo publicadas por la “American Heart Association” (Saposnik et al, 2011) y la “European Stroke Organization,” esta última apoyada por la “European Academy of Neurology” (Ferro et al, 2017), con recomendaciones de la terapéutica a seguir y el nivel de evidencia correspondiente.

A continuación, se discuten las diferentes opciones terapéuticas para la TVC.

Anticoagulación

La anticoagulación es el tratamiento de elección actual de la TVC. El racionamiento detrás de su utilización es que limita el crecimiento del trombo, facilita la recanalización y previene la trombosis venosa profunda/embolismo pulmonar (Saposnik et al, 2011).

La anticoagulación con heparina se introdujo como un tratamiento para la trombosis venosa al final de los años 30. En 1942, Stansfield, ginecólogo británico, publicó uno de los primeros casos de desenlace favorable de TVC tratada con heparina. El caso fue el de una mujer con TVC en el puerperio. Posterior a esta publicación, la heparina empezó a utilizarse más frecuentemente como terapéutica para la TVC, a pesar de que su uso se mantuvo controversial por muchas décadas. El principal argumento en contra era que en la TVC existe una alta incidencia de hemorragia intracraneal. Por otro lado, los argumentos a favor del uso de la heparina se centraban en que su no utilización permitía el crecimiento del trombo, con la aparición subsecuente de nuevos infartos venosos y hemorragias (Silvis et al, 2017).

Dilucidar el beneficio o perjuicio real de la heparina en TVC mediante estudios clínicos ha sido todo un reto por la rareza de la enfermedad. En la década de los 90 se realizaron dos estudios aleatorizados, que posteriormente fueron analizados en forma de

metanálisis. Estos estudios proveen la evidencia en la que se basa la recomendación actual de anticoagular al paciente con TVC, independiente de la presencia de sangrado intracerebral (Silvis et al, 2017).

El primer estudio mencionado se publicó por Einhaupl et al en 1991. Este trabajo se realizó en Alemania, con la inclusión de 20 pacientes (10 en el grupo de heparina y 10 en el grupo de placebo) con TVC. El propósito inicial era incluir una mayor cantidad de pacientes pero se finalizó al alcanzar la cifra de 20 pacientes porque el análisis interino evidenció un resultado estadísticamente significativo más favorable en el grupo de heparina (Einhaupl et al, 1991).

El segundo estudio se publicó en 1999 por el grupo CVST, como un estudio multicéntrico, holandés y británico, que aleatorizó 60 pacientes entre el grupo de intervención (anticoagulación con heparina de bajo peso molecular) y el grupo de placebo. El análisis mostró una tendencia, sin significancia estadística, a un mejor desenlace funcional en el grupo de heparina (De Brijin et al, 1999).

Finalmente, en el 2011 Coutinho et al analizaron ambos grupos y publicaron como un metaanálisis de Cochrane, los siguientes datos:

- Riesgo relativo de muerte con anticoagulación: 0.33 (95 % IC 0.08-1.21).
- Reducción absoluta en riesgo de muerte con anticoagulación: -13 % (95 % IC -27 %-1 %).
- Riesgo relativo de dependencia funcional y muerte con anticoagulación: 0.46 (95 % IC 0.16-1.31).

- Reducción absoluta en riesgo de muerte y dependencia con anticoagulación: -13 % (95 % IC -30%-3%).
- No hubo nuevos sangrados intracerebrales en los pacientes anticoagulados a pesar de que un número significativo ya tenía la presencia basal de sangrado.

Basándose en estos resultados, el metaanálisis concluye que la anticoagulación en TVC parece ser segura y se asocia a una reducción en el riesgo de dependencia y muerte, sin alcanzar la significancia estadística (Coutinho y de Bruijin, 2011).

A parte de estos estudios, existen estudios observacionales que de igual manera apuntan a que la anticoagulación es segura y muy posiblemente beneficiosa en el paciente con TVC. Por eso, la recomendación actual es la anticoagulación como terapéutica para la TVC.

No existe consenso en cuanto a si se debe utilizar heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular para el tratamiento de la TVC. En pacientes con trombosis venosa profunda de miembros inferiores y embolismo pulmonar, el manejo con heparina de bajo peso molecular se asocia a un menor riesgo de sangrado mayor, complicaciones trombóticas y muerte, en comparación a la heparina no fraccionada. Extrapolando esta información, la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular parece ser más conveniente. Existen dos estudios, uno aleatorizado y otro no aleatorizado, que incluso sugieren que en TVC el desenlace es mejor cuando se utiliza heparina de bajo peso molecular en vez de heparina no fraccionada, lo cual apoya el uso preferencial de heparina de bajo peso molecular (Silvis et al, 2017).

En el caso de pacientes con TVC clínicamente estables, la recomendación es que debe iniciarse un antagonista de vitamina K para continuar la anticoagulación posterior al uso agudo de heparina, con el propósito de disminuir el riesgo de recurrencia de TVC y otros eventos trombóticos. No existe un consenso en cuanto a la duración ideal de la anticoagulación por la inexistencia de estudios aleatorizados y controlados, sin embargo, la recomendación actual es que en pacientes sin una condición con alto riesgo de recurrencia de eventos trombóticos la anticoagulación con warfarina por un periodo de 3 a 12 meses, (Ferro et al, 2017) Esta recomendación se basa en extrapolación de los datos de prevención de recurrencia en trombosis venosa profunda (Ferro et al, 2019).

En el caso de mujeres embarazadas, se recomienda la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular a lo largo de todo el embarazo. Posterior al parto, se recomienda mantener la anticoagulación por 6 semanas, ya sea con heparina de bajo peso molecular o con Warfarina (Saposnik et al, 2011).

Es importante destacar que la Warfarina es un medicamento eficaz para anticoagulación, pero que tiene las desventajas de que su uso eleva el riesgo de sangrado mayor y requiere monitoreo constante. Además, este medicamento tiene múltiples interacciones medicamentosas y dietéticas. Los nuevos anticoagulantes orales no se ven limitados por los factores anteriormente mencionados, por lo que hoy en día son una opción atractiva para la anticoagulación crónica (Lurkin et al, 2019).

En contextos distintos al de TVC, los nuevos anticoagulantes orales han demostrado ser más seguros e igual de eficaces que la Warfarina (Wasay et al, 2019). Por ejemplo, el dabigatrán (antagonista directo de trombina) tiene evidencia de ser igual de eficaz y

más seguro que la warfarina cuando se utiliza para reducción de riesgo de evento cerebrovascular isquémico en pacientes con fibrilación atrial. También es eficaz y seguro para el tratamiento y la prevención de recurrencia de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar (Schulman et al, 2009). Sin embargo, en el caso de TVC, no es algo que haya sido ampliamente evaluado (Wasay et al, 2019).

A la fecha, el estudio RE-SPECT CVT es el único estudio aleatorizado que compara anticoagulación con warfarina contra un nuevo anticoagulante oral (dabigatrán) en el contexto de TVC. Este estudio incluyó 120 pacientes de 9 países distintos y tuvo un seguimiento de 25 semanas. Los resultados del estudio fueron los siguientes: no hubo recurrencia de eventos trombóticos en ninguno de los grupos; en el grupo de Warfarina ocurrieron dos sangrados mayores (intracraneales) y hubo recanalización en 67.3 % de los casos; y en el grupo de dabigatrán se registró un sangrado mayor (intestinal) y recanalización en 60 % de los casos. Basándose en estos datos, los autores concluyen que el dabigatrán y la Warfarina tienen un perfil de eficacia y seguridad similar en la TVC (Ferro et al, 2019).

Aparte del estudio RE-SPECT, existen estudios retrospectivos, la mayoría series de casos con pocos pacientes, realizados con dabigatrán, rivaroxabán (Patel et al, 2015) y apixaban (Rao et al, 2017), que en su mayoría sugieren una efectividad similar a la Warfarina. Lurkin et al publicaron un estudio observacional retrospectivo realizado en 2 centros franceses, que incluyó 41 pacientes con TVC, de los cuales 16 se trataron con un nuevo anticoagulante oral (13 con rivaroxabán, 2 con dabigatran y 1 con apixaban) y 25 con warfarina. En ambos grupos se reportó un desenlace funcional favorable en la mayoría de los casos (Lurkin et al, 2019).

De momento, aunque la información disponible sugiere que los nuevos anticoagulantes orales son una alternativa eficaz y segura para la TVC, no existen suficientes estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que apoyen de forma estadísticamente significativa su utilización, por lo que a la fecha no se recomiendan para el tratamiento de la TVC (Ferro et al, 2017).

Terapia endovascular

El uso de terapia endovascular para TVC empezó a utilizarse a finales de la década de los 80. El procedimiento puede ser realizado de dos maneras: como trombólisis química en donde se avanza un micro catéter por el trombo y se libera localmente un fármaco trombolítico (usualmente urokinasa o activador tisular recombinante del plasminógeno); o como trombectomía mecánica donde se remueve el trombo mediante el uso de un dispositivo elaborado para este fin (por ejemplo: trombectomía reolítica, trombectomía por aspiración, trombectomía asistida por balón y trombectomía por “stent retriever”). Hoy en día la técnica de trombectomía mecánica es la más utilizada, probablemente por la experiencia generada en el tratamiento endovascular del evento cerebrovascular isquémico. Cabe destacar que en la TVC el abordaje es transvenoso y es una técnica distinta a la utilizada en evento cerebrovascular isquémico (Silvis et al, 2017).

La lógica en su inclusión como alternativa terapéutica está en que en los casos donde el trombo es extenso, la posibilidad de recanalización sólo con anticoagulación es menor, lo cual predispone a un peor pronóstico. La terapia endovascular permite la remoción de esta clase de trombos, por lo que podría ser útil en el contexto de deterioro neurológico a pesar de la anticoagulación, en pacientes anticoagulados con

empeoramiento de lesiones hemorrágicas o en pacientes con aparición de nuevos eventos hemorrágicos (Ilyas et al, 2017).

Ilyas et al publicaron una revisión sistemática de trombectomía mecánica en TVC. El estudio incluyó 17 reportes de casos publicados entre los años 2001 y 2016. Estos estudios se realizaron con diferentes técnicas, incluyendo la trombolisis química. Como indicaciones utilizadas para realización del procedimiento se citan las siguientes: falla de la anticoagulación sistémica, carga trombótica extensa, alteración del estado mental, presión intracraneal elevada y deterioro neurológico progresivo. En total, el análisis se realizó con 235 pacientes y se reportó lo siguiente:

- Recanalización completa en 69 % de los pacientes, parcial en 26 % de los pacientes y ausente en 4.7 % de los pacientes.
- Complicaciones del procedimiento: relacionadas al catéter (por ejemplo: fractura de la punta del catéter, hematoma retroperitoneal, perforación del seno dural) en 6.3 % de los pacientes, empeoramiento de hemorragia intracraneal en 5.2 % de los pacientes y nueva hemorragia intracraneal en 3.5 % de los pacientes.
- Seguimiento en cuanto a recurrencia y desenlace funcional (rango de 5 a 42.3 meses): recurrencia de TVC en 1.2 % de los pacientes, 34.7 % de pacientes sin déficit neurológico, 9.6 % de pacientes con déficit leve y 1.2 % de pacientes con déficit severo, en el momento de la última cita de seguimiento.
- Mortalidad general de 14.3 %, con mortalidad de 83 % en los pacientes no recanalizados

- La probabilidad de un desenlace funcional favorable es menor con la intervención temprana (OR 0.12, IC 95 % 0.02-0.86, p=0.03) (Ilyas et al, 2017).

Como podemos observar, la terapia endovascular logra algún grado de recanalización en la mayoría de los casos, parece disminuir la mortalidad y tiene una tasa de complicaciones relativamente baja. El trabajo se ve limitado por tratarse de un estudio retrospectivo, con heterogeneidad en la selección de pacientes, la técnica endovascular utilizada y el tiempo de seguimiento, pero es útil para evidenciar el panorama general de la terapia endovascular en TVC y para sugerir que es una posibilidad terapéutica que puede ser beneficiosa y que requiere ser estudiada más ampliamente.

El único estudio aleatorizado realizado hasta la fecha es el estudio TO-ACT, el cual es un estudio multicéntrico que reclutó pacientes entre 2011 y 2016. En total incluyó 67 pacientes con al menos algún factor de riesgo para mal pronóstico (alteración del estado mental, coma, hemorragia intracerebral o trombosis del sistema venoso profundo). Los pacientes se aleatorizaron a dos grupos: manejo endovascular con manejo médico estándar (grupo de intervención), y manejo médico estándar únicamente (grupo control). La intervención se realizó en las primeras 24 horas posterior a la aleatorización y consistió en trombectomía mecánica, trombólisis química intradural, o una combinación de ambas técnicas. El resultado primario del estudio fue el desenlace funcional favorable (mRS 0-1) a los 12 meses. Al realizar el análisis interino se decidió detener el estudio debido a que no se encontró diferencia en el desenlace funcional del grupo de intervención en comparación al grupo control. En el grupo de intervención endovascular 67 % de los pacientes registraron un Rankin de 0 o 1 a los 12 meses, mientras que en el grupo de manejo médico la proporción fue

de 68 % (RR 0.99, IC 95 % 0.71-1,38). La mortalidad no fue mayor y la frecuencia de sangrado intracerebral no fue menor en el grupo de intervención. Los autores concluyen que parece no haber beneficio en la terapia endovascular, sin embargo, el estudio se ve limitado por la poca cantidad de pacientes incluidos y por la ausencia de valoración de recanalización temprana posterior a la intervención para valorar su efectividad, por lo que no se puede descartar que en estudios futuros se evidencie un mejor desenlace en los pacientes tratados endovascularmente (Coutinho et al, 2020).

Con base en lo reportado hasta la fecha, no está claro qué paciente debe intervenir de forma endovascular, la técnica ideal, el momento más oportuno para la intervención, ni el grado de beneficio que puede ofrecer la terapia endovascular. Debido a esto, la “European Stroke Organisation” no recomienda la terapia endovascular en TVC (Ferro et al, 2017), y la “American Heart Association” sólo recomienda su consideración en pacientes que muestran deterioro neurológico a pesar de la anticoagulación (Saposnik et al, 2011). No obstante, como se mencionó anteriormente, es una técnica que podría ser beneficiosa y vale la pena seguir explorando.

Trombólisis sistémica

La trombólisis sistémica es una opción terapéutica que se ha utilizado en algunos centros para pacientes con TVC que presentan deterioro clínico a pesar de la anticoagulación. Viegas et al analizaron en una revisión sistemática el resultado de la trombólisis sistémica en 26 pacientes con TVC. El trombolítico mas frecuentemente utilizado fue la urokinasa, pero también se utilizó estreptoquinasa y activador tisular recombinante de plasminógeno. Se reportó lo siguiente: hemorragia intracraneal en 11.5 % de los casos, hemorragia extracraneal en 19.2 % de los casos, muerte en 7.7 %

de los casos, recanalización parcial o completa en 61.5 % de los casos, independencia funcional (mRS 0-2) en último seguimiento de 88 %. Como se puede apreciar, el pronóstico fue favorable en la mayoría de los pacientes, pero existe un riesgo de sangrado que no es insignificante. De igual manera, al tratarse de una cantidad muy reducida de pacientes y por la inexistencia de estudios controlados y aleatorizados, no puede determinarse la verdadera eficacia y riesgo de la trombólisis sistémica en TVC, por lo que no se puede recomendar su incorporación en el algoritmo de manejo (Viegas et al, 2014).

Manejo de las complicaciones

En cuanto a las crisis convulsivas, los pacientes con convulsiones agudas sintomáticas o remotas deben tratarse con medicación anticonvulsivante para reducir el riesgo de recurrencia. Se recomienda que sea por un tiempo definido, pero no existe una recomendación de cuánto tiempo específicamente. (Saposnik et al, 2011). La profilaxis con antiepilépticos no se recomienda, excepto en el caso de pacientes con hemorragia intracerebral supratentorial, donde si puede considerarse su utilización por el alto riesgo de convulsiones.

En el caso de la hidrocefalia, sólo debe considerarse la derivación ventricular en pacientes críticamente afectados donde no haya otra condición que explique la situación clínica, debido a que la anticoagulación aumenta la probabilidad de complicaciones hemorrágicas en procedimientos quirúrgicos. Además, no queda claro si el aumento en el riesgo de un desenlace desfavorable asociado a la hidrocefalia es por esta complicación en sí o por el daño parenquimatoso subyacente que lleva a la misma, por lo que podría no haber ningún beneficio con la derivación ventricular.

Con respecto a la hipertensión intracraneal, cuando únicamente se presenta cefalea, con o sin papiledema, la anticoagulación y los analgésicos en general son suficientes. En el caso de los pacientes que presentan compromiso de la agudeza visual se recomienda la reducción inmediata de la presión intracraneal mediante punción lumbar o derivación ventricular. Otro escenario donde se puede considerar la derivación ventricular e incluso la hemicraniectomía descompresiva bilateral es el de los pacientes con hipertensión intracraneal que presentan alteración del estado de conciencia significativa sin lesión parenquimatosa. Teóricamente esto se debe a que la hipertensión intracraneal severa compromete la perfusión cerebral. La acetazolamida es un fármaco que puede disminuir la presión intracraneal mediante la reducción de la producción de líquido cefalorraquídeo, sin embargo, su efecto suele ser insuficiente para tener un efecto sustancial positivo durante la fase aguda de la TVC, por lo que no se recomienda. El uso de esteroides también ha sido evaluado en este contexto, pero su utilización no se ha asociado a un mejor desenlace y más bien parece ser perjudicial en los pacientes con TVC sin lesiones parenquimatosas, por lo que tampoco se recomienda su uso.

Por último, cuando se sospecha herniación transtentorial inminente (principal causa de muerte temprana) por efecto de masa de una lesión parenquimatosa se recomienda cirugía descompresiva inmediata (Silvis et al, 2017).

Pronóstico

El curso de la TVC puede ser impredecible en los primeros días posterior al diagnóstico, donde alrededor de un cuarto de los pacientes puede mostrar deterioro clínico. Sin embargo, una vez superada la fase aguda, el pronóstico a largo plazo suele ser favorable.

En cuanto a la mortalidad, la mayor proporción de muertes se dan en los primeros 30 días. En la fase aguda se reporta un 4 % de mortalidad (Silvis et al, 2017). En la mayoría de los casos la causa de muerte es la herniación transtentorial (Canhao et al, 2005), pero también se reportan como otras causas el status epiléptico y complicaciones médicas (por ejemplo, tromboembolismo pulmonar y sepsis). A largo plazo la mortalidad ronda el 8-10 %, sin embargo, aproximadamente la mitad de las muertes son por una condición subyacente, que en la mayoría de los casos es cáncer (Silvis et al, 2017).

En el estudio ISCVT que tuvo un seguimiento promedio de 16 meses, al final del seguimiento se registró el siguiente desenlace funcional de los pacientes:

- mRS de 0: 57.1 % de pacientes
- mRS de 1: 22 % de pacientes
- mRS de 2: 7.5 % de pacientes
- mRS de 3: 2.9 % de pacientes
- mRS de 4 o 5: 2.2 % de pacientes
- mRS de 6: 8.3 % de pacientes

Este estudio evidencia que la mayoría de los pacientes (86.6 %) tienen una recuperación funcional completa o con secuelas mínimas que no limitan su

independencia (mRS 0-2). No obstante, existe un subgrupo de 13.4 % (mRS 3-6) que está en alto riesgo de un desenlace desfavorable.

El estudio ISCVT también incluyó un análisis multivariado donde se identificaron como factores predictores de muerte o dependencia los siguientes: edad mayor a 37 años, sexo masculino, coma, alteración del estado mental, hemorragia intracerebral en TAC inicial, trombosis del sistema venoso profundo, infección a nivel del sistema nervioso central y cáncer (Ferro et al, 2004).

En otro análisis de la población de este estudio, en pacientes con TVC y hemorragia intracerebral temprana se identificaron los siguientes factores predictores de muerte o dependencia (mRS 3-5) a 6 meses: mayor edad, sexo masculino, trombosis del sistema venoso profundo, trombosis del seno transversal derecho y presencia de déficit neurológico motor (Canhao et al, 2005).

Por otro lado, Nasr et al publicaron otro estudio que valoró mortalidad en TVC. El análisis se realizó en una población de 11400 pacientes con TVC. La mortalidad general intrahospitalaria reportada fue de 2 %. Esta fue menor (1.5 %) en los pacientes con 15-49 años y mayor (6.1 %) en el grupo de pacientes mayores de 65 años. En los pacientes de 50-64 años la mortalidad fue de 2.4 %. En el grupo de mujeres embarazadas o en período de puerperio se documentó una mortalidad en especial baja (0.4 %). La condición más asociada a la mortalidad sepsis (15.6 %). Otros factores asociados a la mortalidad reportados fueron: cáncer, enfermedad autoinmunitaria asociada, abuso de sustancias, déficit motor, hemorragia intracraneal e hidrocefalia (Nasr et al, 2013).

Existen escalas que intentan sintetizar los diferentes factores predictores descritos para predecir pronóstico funcional y mortalidad en trombosis venosa cerebral. La utilidad de una escala pronóstica radica en que puede permitir la identificación de pacientes en el grupo de mayor riesgo para un monitoreo más cercano y eventualmente terapias más agresivas. De igual manera, una escala pronóstica podría determinar los pacientes con un pronóstico más favorable y que no requieran intervenciones riesgosas (Ferro et al, 2009).

La primera propuesta de escala pronóstica se publica Barinagarrementeria et al en 1992 basándose en el análisis de los factores asociados a un mal pronóstico en una población de 78 pacientes con TVC. La escala, que se muestra en el cuadro 5, consiste en 6 factores predictores, tiene una puntuación máxima de 11 puntos, predice buen pronóstico con puntuación de 0-5 y mal pronóstico con puntuación de 6-11, con un valor predictor de 0.98 para buen pronóstico y un valor predictor de 0.96 para un mal pronóstico (Barinagarrementeria et al, 1992). Esta escala se ve limitada por la poca cantidad de pacientes que se utilizaron para desarrollarla, porque no establece pronóstico a un plazo definido y por el hecho de que no ha sido validada.

Cuadro 5. Escala pronóstica en TVC (Barinagarrementeria et al, 1992)

Variable pronóstica	Puntuación
Estupor o coma	3
Signos piramidales bilaterales	3
Convulsiones generalizadas	2
Signos meníngeos	1
Lesiones bilaterales en TAC	1
Líquido cefalorraquídeo con hemorragia	1

Posteriormente se publica por parte de Ferro et al la escala “CVT risk score,” basándose en los factores de mal pronóstico de la población del estudio ISCVT. Esta escala, ejemplificada en el cuadro 7, tiene 6 factores predictores, tiene una puntuación máxima de 9 puntos y predice mal pronóstico (mRS 3-6) a 6 meses con una puntuación de 3 o más puntos. La escala se validó interna y externamente en muestras de las poblaciones de los estudios ISCVT y VENOPORT. Tiene una sensibilidad de 95.5 % y una especificidad del 13.6 % (Ferro et al, 2009). Esta escala es una mejoría con respecto a la propuesta inicialmente por Barinagarrementeria et al en 1992, en vista de que se basa en una población mayor y fue validada, sin embargo, tiene una baja especificidad.

Cuadro 7. “CVT risk score” (Ferro et al, 2009)

Variable pronóstica	Puntuación
Cáncer	2
Coma	2
Trombosis del sistema venoso profundo	2
Alteración del estado mental	1
Sexo masculino	1
Hemorragia intracraneal	1

Más recientemente, se publica por parte de Barboza et al la escala “CVT grading scale” (CVT-GS) que predice mortalidad y mal pronóstico funcional (mRS mayor a 2) a 30 días. Esta escala se desarrolló y validó internamente en una población de 467 pacientes atendidos en dos centros de tercer nivel en México. En el cuadro 8 se puede ver esta escala que consta de 5 variables pronósticas, que tiene una puntuación máxima de 13 puntos y que establece tres niveles de riesgo para muerte o mal pronóstico funcional. Los tres niveles que propone son los siguientes: riesgo leve (0-2 puntos, 0.4 % de

fatalidad), riesgo moderado (3-7 puntos, 9.9 % de fatalidad) y riesgo severo (8-13 puntos, 61.4 % de fatalidad). Esta escala difiere de la “CVT risk score” en que la predicción es a 30 días, en que establece tres niveles de riesgo y en que cuenta con validación interna pero no externa. Además, parece tener un mejor rendimiento en la predicción de paciente de mal pronóstico, a diferencia de la “CVT risk score” que predice mejor manera el paciente de buen pronóstico. (Barboza et al, 2018)

Cuadro 8. CVT-GS (Barboza et al, 2018)

Variable pronóstica	Puntuación
Lesión en parénquima cerebral mayor a 6 cm	3
Signo de Babinski bilateral	3
Sexo masculino	2
Hemorragia en parénquima cerebral	2
Nivel de conciencia	
• Alerta	0
• Somnoliento	1
• Estupor	2
• Coma	3

Aparte de lo que es desenlace funcional y mortalidad, también es relevante que a pesar de que la mayoría de los pacientes se recuperan sin ningún tipo de limitación funcional, muchos de estos pacientes presentan síntomas crónicos residuales que pueden tener un impacto en su calidad de vida. Aproximadamente la mitad de los pacientes reportan cefalea crónica, la cual es severa e incapacitante, requiriendo manejo hospitalario, en 14 % de los pacientes. Otra secuela reportada es la de convulsiones remotas en

alrededor de 10 % de los pacientes. Estas convulsiones son más probables en pacientes que presentaron convulsiones sintomáticas, déficit motor y lesiones supratentoriales (especialmente hemorragia). También se reporta que aproximadamente la mitad de los pacientes presentan compromiso neuropsicológico sutil y depresión. Esto último parece tener un efecto negativo en la condición laboral de la persona ya que se estima que 20-40 % de los pacientes con antecedente de TVC no son capaces de volver a su vida laboral previa (Silvis et al, 2017).

Por último, también existen hallazgos radiológicos y de laboratorio que se han evaluado como posibles factores predictores.

Barboza et al publicaron un estudio donde se valoró el patrón de colaterales venosas intracerebrales como posible factor predictor de desenlace funcional y de lesión parenquimatosa cerebral en pacientes con TVC. La lógica detrás del estudio está en que las colaterales del sistema venosos pueden prevenir la estasis venosa, la propagación del trombo, el edema cerebral y la hemorragia intracerebral, por lo que la presencia de colaterales puede ser un factor protector. El análisis se realizó con los datos clínicos y radiológicos de 100 pacientes y se utilizó la clasificación de colaterales descrita por Qureshi. Esta clasificación consiste en lo siguiente:

- Colaterales grado I: sobrepasan segmento ocluido conectando con el mismo seno
- Colaterales grado II: sobrepasan segmento ocluido conectando con un seno distinto

- Colaterales grado III: sobrepasan segmento ocluido y conectan con una circulación distinta

Se observó la presencia de colaterales en 88 % de los pacientes. Las colaterales grado III fueron las más frecuentes, presentes en 58 % de los pacientes. Las colaterales grado II se observaron en 27 % de los pacientes y las colaterales grado III en 3 % de los casos. En el análisis bivariado las colaterales grado III se asociaron a hipertensión intracraneal aislada y recuperación completa, mientras que las colaterales grado I se asociaron a encefalopatía. No obstante, en el análisis de regresión multivariado, el patrón de colaterales no presentó ningún tipo de asociación, por lo que los autores concluyen que las colaterales venosas intracraneales no influyen de forma independiente en la clínica, la lesión cerebral y el pronóstico de los pacientes con TVC (Barboza et al, 2015).

En cuanto a estudios de laboratorio, Hu et al evaluaron a la enolasa neuronal específica sérica como posible factor predictor de severidad y de desenlace funcional en pacientes con trombosis venosa cerebral. La enolasa neuronal específica, una isoenzima de la enzima glicolítica enolasa, se encuentra en las neuronas y en células de origen neuroendocrino, se libera al torrente sanguíneo cuando hay lesión neuronal y ya tiene evidencia existente de que su elevación correlaciona con el nivel de lesión neuronal y pronóstico funcional en las siguientes patologías: evento cerebrovascular, trauma craneoencefálico, convulsiones, encefalopatía hipóxica y esclerosis múltiple. En el estudio por Hu et al se analizaron de forma retrospectiva la información clínica y los niveles de enolasa neuronal específica de 156 pacientes con trombosis venosa cerebral atendidos en un centro chino. El análisis estadístico evidenció una relación directamente proporcional entre los niveles de enolasa neuronal específica y la

puntuación en la escala de NIHSS, la presencia de infarto venoso, la existencia de hemorragia intracraneal y convulsiones. Además, se determinó que los pacientes con niveles mayores a 15.05 ng/ml tienen mayor probabilidad de un desenlace funcional desfavorable (mRS de 3 o más) al momento del egreso. Con estos datos los autores concluyen que sí existe una asociación entre el nivel de enolasa neuronal específica y la severidad de la trombosis venosa cerebral, pero que esto debe ser corroborado con estudios aleatorizados y controlados (Hu et al, 2017).

Recanalización

La proporción de recanalización espontánea en pacientes con trombosis venosa cerebral es de alrededor de 85 %. Generalmente ocurre en los primeros meses posterior a la trombosis, pero puede tardar hasta un año. La recanalización y el momento en que se da han sido estudiados como posibles factores influyentes en el desenlace funcional del paciente (Silvis et al, 2017).

Por ejemplo, Arauz et al publicaron un estudio retrospectivo donde documentaron en 102 pacientes el momento de recanalización posterior a la trombosis venosa cerebral y su posible asociación con el pronóstico funcional. En este estudio, la recanalización se clasificó de acuerdo con la clasificación propuesta por Qureshi:

- Grado I: recanalización parcial de uno o más senos con mejoría en el flujo o visualización de ramas.
- Grado II: recanalización completa de un seno pero con persistencia de oclusión en otros senos. A: sin flujo residual. B: flujo no oclusivo.
- Grado III: recanalización completa.

De acuerdo con el análisis realizado, se obtuvo que 50 % de los pacientes presentan algún grado de recanalización (grado I, II y III) para el día 64 y recanalización completa (grado III) para el día 169. En estos pacientes, la trombosis aislada de seno sagital superior fue predictor de recanalización grado III y la edad menor a 50 años fue predictor tanto de recanalización grado III como de recanalización grado I, II y III. En los pacientes con recanalización completa se documentó una mayor probabilidad de desenlace funcional bueno (mRS 0-1) (Arauz et al, 2015).

Existen otros estudios como el de Arauz et al donde evalúan la asociación de la recanalización y el pronóstico funcional, pero en su mayoría, en términos de escala modificada de Rankin, por lo que no hay información sobre la relación de la recanalización y otras secuelas como la hipertensión intracraneal persistente y la cefalea crónica, que podrían ser elementos de un síndrome post trombótico, similar al observado en pacientes con trombosis venosa profunda, lo cual idealmente debería ser estudiado en futuros ensayos.

Otro elemento para tomar en cuenta con la recanalización es su posible predisposición a la recurrencia de la trombosis venosa cerebral. Existe evidencia de que en población pediátrica si predispone a la recurrencia, sin embargo, en adultos no parece que sea así (Silvis et al, 2017).

Recurrencia a largo plazo

La tasa de recurrencia de trombosis venosa cerebral en general se considera baja y cuando ocurre, principalmente se da, al igual que otros eventos trombóticos, en el primer año posterior a la TVC (Silvis et al, 2017).

Por ejemplo, en el estudio ISCVT, donde el seguimiento promedio fue de 13.9 meses, la tasa de evento tromboembólico posterior a una trombosis venosa cerebral fue de 4.1 por cada 100 personas por año. En el caso de recurrencia de trombosis venosa cerebral específicamente, la tasa fue de 1.5 por cada 100 personas por año. La mayoría de los eventos trombóticos se presentaron en el primer año posterior a la trombosis venosa cerebral. En el análisis multivariado realizado, encontraron asociación con alto riesgo de evento tromboembólico posterior a la TVC los siguientes factores: sexo masculino, policitemia y trombocitopenia (Miranda et al, 2010).

En otros estudios también se han asociado las trombofilias severas y los eventos tromboembólicos venosos no cerebrales previos como factores que también predisponen a la recurrencia (Silvis et al, 2017).

Consideraciones para el manejo a largo plazo

En el caso de las mujeres, posterior a la TVC no se recomienda la anticoncepción hormonal ni la terapia de reemplazo hormonal, por el riesgo aumentado de trombosis con el uso de estos medicamentos. En cuanto a embarazo posterior a la TVC, no existe ninguna contraindicación, ya que el riesgo absoluto de recurrencia de TVC en este contexto es muy bajo. La estimación es de 9 casos de trombosis venosa cerebral y de 27 casos de eventos tromboembólicos no cerebrales por cada 1000 embarazos (Silvis et al, 2017).

En cuanto al tamizaje por trombofilias, se recomienda realizar el estudio por las siguientes: síndrome antifosfolípido, mutación de factor V de Leyden, mutación G20210A, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S y deficiencia de

antitrombina. Las tres últimas deben medirse de 2 a 4 semanas posterior a la conclusión de la anticoagulación.

En el caso de pacientes con TVC recurrente, evento tromboembólico posterior a la TVC o trombofilia severa, se recomienda mantener la anticoagulación de forma indefinida.

Otro escenario es el de los pacientes que presentan cefalea intermitente posterior al cuadro de TVC. En caso de que sea persistente, debe considerarse la realización de punción lumbar para descartar hipertensión intracraneal residual (Saposnik et al, 2011).

Trombosis venosa cerebral en población pediátrica

En la población pediátrica la TVC es rara, reportándose una incidencia de menos de 1 un caso por 100000 niños por año. Wasay et al publicaron un estudio observacional retrospectivo de 70 niños con TVC atendidos en varios centros estadounidenses. El rango de edad reportado fue de 6 días a 12 años, con el 55 % de pacientes presentando una edad menor a 6 meses. EL 40 % de los pacientes fueron de sexo masculino. La presentación clínica más frecuente fue convulsión (59 %), seguido de coma (30 %), cefalea (18 %) y paresia (21 %). Como alteraciones neurológicas más frecuentes se reportaron: alteración del estado de conciencia (50 %), papiledema (18 %), parálisis de nervio craneal (33 %), hemiparesia (29 %) e hipotonía (22 %). Se identificó una causa predisponente en 90 % de los casos, con la siguiente distribución: infección (40 %), complicación perinatal (25 %), enfermedad hematológica o estado hipercoagulable (13 %) y otras (10 %). El infarto hemorrágico se documentó en 40 % de los pacientes y la hidrocefalia en 10 %. La trombosis a nivel de senos transversos fue la más frecuente

(73 %), seguido por la trombosis en seno sagital superior. La mortalidad general fue de 13 %, pero en la población de neonatos fue de 25 % (Wasay et al, 2008).

Este estudio sugiere que en niños la TVC afecta particularmente a la población menor a 6 meses, el sexo femenino se ve más afectado existe pero en menor medida a lo observado en la población adulta, clínicamente se comporta de forma distinta y tiene una mortalidad más elevada que la descrita en adultos. Hay que tomar en cuenta que estos datos surgen de una población pequeña, por lo que es necesaria la realización de estudios con poblaciones mayores para determinar de forma más fidedigna el comportamiento de la TVC en la población pediátrica.

Antecedentes de medición de carga trombótica en enfermedad cerebrovascular

Dentro de la enfermedad cerebrovascular, es en el evento cerebrovascular isquémico donde existe más experiencia en la determinación de la carga trombótica y su función como predictor clínico. En esta patología, la carga trombótica puede determinarse en términos de volumen, longitud o puntaje, utilizando TAC no contrastado o angiografía por TAC Y RMN.

La medición por volumen puede realizarse utilizando un software de análisis de imágenes tridimensionales. Este tipo de software, a grandes rasgos lo que hace es que permite la selección de una región de interés (el trombo), de forma automatizada marca las regiones colindantes a la región de interés que comparten cierta característica (por ejemplo, un rango de densidad), y calcula el volumen y la densidad promedio del total del segmento seleccionado. Este método no se ve influenciado por la variación interpersonal de la arquitectura vascular y en general se considera el método más exacto para determinar la carga trombótica (Heo et al, 2017). En evento cerebrovascular isquémico, un volumen mayor a 200 mm^3 predice la no recanalización posterior a la trombólisis intravenosa. (Yoo et al, 2018).

La estimación de la carga trombótica por longitud del trombo también requiere de un software de análisis de imagen cuando se realiza en TAC no contrastado. El proceso es similar al expuesto previamente, pero que, en vez de calcular el volumen, se mide la distancia entre ambos extremos de la imagen generada. En el caso de la angiografía por TAC, la angiografía por RMN y la secuencia SWI en RMN, se puede realizar una medición simple de la longitud del trombo. Esta forma de calcular la carga trombótica es menos

exacta debido a que la determinación del extremo distal del trombo va a depender del flujo retrógrado, que a su depende de la circulación colateral, lo cual genera una sobreestimación en la medición cuando no hay flujo retrógrado. Esta medición también se ve limitada por la ramificación o curvatura de las arterias (Heo et al, 2017).

La tercera forma en la que se puede calcular la carga trombótica es mediante un sistema de puntuación. En evento cerebrovascular isquémico existe la escala “Clot burden score” (CBS) que se desarrolló para ser utilizada con imágenes generadas por angiografía por TAC, a nivel de circulación cerebral anterior. La escala inicia en 10 y se le va restando uno o dos puntos dependiendo de la cantidad de segmentos ocluidos:

- Un punto por arteria carótida interna infraclinoidea
- 2 puntos por arteria carótida interna supraclinoidea
- 2 puntos por segmento M1 proximal de arteria cerebral media
- 2 puntos por segmento M1 distal de arteria cerebral media
- 1 punto por cada rama del segmento M2 de la arteria cerebral media
- 1 punto por el segmento A1 de la arteria cerebral anterior

Esta escala permite determinar de forma rápida la carga trombótica, pero también se ve influenciado por el flujo retrógrado y la sobreestimación que esto conlleva. Valores menores en la escala predicen una menor probabilidad de un buen desenlace funcional (mRS 3-6), mayor tamaño final de infarto y mayor probabilidad de transformación hemorrágica. (Puetz et al, 2008)

Existe una adaptación de esta escala para valorarse con imágenes por RMN en secuencia T2. El sistema de puntuación es igual excepto que no asigna puntos por oclusión de la arteria carótida interna infraclinoidea y asigna 3 puntos a la oclusión de la arteria carótida interna supraclinoidea. En esta escala, una puntuación mayor a 6 se asocia a recanalización en 24 horas y mejor pronóstico funcional (mRS 0-2) a 3 meses (Legrand et al, 2013).

En el caso de la trombosis venosa cerebral, la experiencia en determinación de carga trombótica es menor, pero existen trabajos donde se ha hecho de una forma análoga a como se describió para evento cerebrovascular isquémico.

Bergui et al publicaron en el 2003 un estudio que evaluó la relación del cuadro clínico del paciente con TVC y el patrón de compromiso venoso. En este trabajo determinaron la carga trombótica de una forma simple, sumando la cantidad de senos duros afectados. Al final del estudio concluyeron que la hipertensión intracraneal aislada se asocia a una mayor cantidad de senos duros comprometidos (Bergui y Bradac, 2003).

Esta forma de determinar carga trombótica, mediante cuantificación de senos duros ocluidos, ha sido utilizada para determinar pronóstico en diferentes escenarios.

La escala "CVST score" se propuso para determinar la relación entre la carga trombótica y la presencia de lesiones parenquimatosas en TVC, y utiliza el método de cuantificación de estructuras venosas ocluidas para establecer la carga trombótica. En la elaboración de esta escala, a diferencia del estudio previo, sí tomaron en cuenta el sistema venoso profundo y la longitud del seno sagital superior, de tal forma que se asigna un punto por oclusión de cada tercio del seno sagital superior, por cada seno dural, por la vena

de Galeno y por cada vena cerebral interna. Con esta escala una mayor puntuación correlaciona con una mayor probabilidad de presentar lesiones parenquimatosas (Zubkov et al, 2009).

La escala CVST score no sirve para predecir desenlace funcional o mortalidad (Kalita et al, 2019), probablemente por el hecho de que la medición de carga trombótica de esta forma es muy inexacta, o porque efectivamente la carga trombótica no influye en estos elementos.

Más recientemente se publicó un estudio realizado con el propósito de identificar factores clínicos y radiológicos asociados a hemorragia intracraneal en TVC. Uno de los elementos evaluados fue la carga trombótica, mediante un sistema de puntuación de senos trombosados, similar a los expuestos anteriormente. La puntuación se realizó de la siguiente manera:

- Seno sagital superior: 1 punto
- Seno sagital inferior: 1 punto
- Seno recto: 1 punto
- Seno lateral (transverso, sigmoideo o ambos): 1 punto por oclusión unilateral y 2 puntos por oclusión bilateral
- Sistema venoso profundo: 1 punto
- Vena yugular interna: 1 punto por oclusión unilateral y 2 puntos por oclusión bilateral
- Venas corticales: 1 punto independientemente del número de venas ocluidas

En este trabajo no se encontró una asociación entre el número de segmentos venosos comprometidos y la presencia de hemorragia intracraneal. Sí encontraron asociación con trombosis a nivel del seno sagital superior y sangrado (Afifi et al, 2020).

Aparte de lo que es determinación de carga trombótica mediante puntaje de estructuras venosas ocluidas, también existen trabajos donde se establece la carga trombótica mediante medición del volumen del trombo por software de análisis de imágenes.

Yang et al publicaron un trabajo donde evaluaron si existe relación entre las características radiológicas del trombo en TVC y la extensión de recanalización posterior a terapia endovascular. La carga trombótica fue uno de los factores estudiados y se determinó mediante un software que analizó el volumen del trombo en una secuencia MRBTI de RMN. En este estudio no se encontró una asociación entre el volumen del trombo y el grado de recanalización (Yang et al, 2019).

De lo expuesto hasta el momento podemos ver que no existen estudios a la fecha que valoren la posible asociación de la carga trombótica volumétrica, con el pronóstico funcional, la mortalidad, las complicaciones, el riesgo de deterioro clínico intrahospitalario y posibilidad de falla terapéutica con anticoagulación.

PROPUESTA DE INVESTIGACIÓN DE MEDICIÓN VOLUMÉTRICA DE LA CARGA TROMBÓTICA Y SU ASOCIACIÓN CON LA EVOLUCIÓN DEL PACIENTE CON TVC

Basándonos en lo expuesto hasta el momento, como propuesta de investigación se podría plantear lo siguiente: en pacientes con TVC, determinación del volumen del trombo en el estudio diagnóstico de RMN por software de análisis de imágenes tridimensionales y mediante análisis estadístico establecer si existe asociación con el pronóstico funcional, las complicaciones clínicas y radiológicas, la probabilidad de empeoramiento posterior al inicio de la anticoagulación y la mortalidad, analizando concomitantemente covariables que puedan influir como la presencia de colaterales, la extensión a venas corticales y si se trata de compromiso a nivel del sistema venoso superficial o sistema venoso profundo.

La justificante del estudio sería el establecimiento, de ser posible, de un volumen de trombo (puede o no asociarse a otros factores) que traduzca alto riesgo de mal pronóstico a largo plazo y peor curso clínico, lo cual puede ser una herramienta clínica para la escogencia de pacientes candidatos a terapia endovascular de forma temprana.

Objetivos de la investigación

Objetivo general:

- Analizar la asociación entre el pronóstico clínico funcional (mRS), las lesiones parenquimatosas (infarto venoso y hemorragia) y el volumen del trombo en pacientes con TVC.

Objetivos específicos:

- Resumir los conceptos más relevantes con respecto a la anatomía del sistema venoso cerebral y de la epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y manejo de la TVC.
- Describir los antecedentes y las técnicas de medición de la carga trombótica en enfermedad cerebrovascular.
- Recolectar la información clínica de los pacientes con TVC, referente a sexo, edad, antecedentes, signos y síntomas, desenlace funcional por mRS, localización de la trombosis y lesiones parenquimatosas asociadas.
- Explicar la técnica de medición de volumen de trombo mediante un software de análisis de imágenes en tres dimensiones (ITK-SNAP) en un estudio de RMN de pacientes con TVC en la fase aguda.
- Establecer la carga trombótica en término de volumen (cm^3), a través del programa ITK-SNAP, en la muestra de pacientes con TVC.
- Estimar con una prueba estadística la consistencia interevaluador de la técnica de medición de volumen de trombo, a través del programa ITK-SNAP, en estudios de RMN de pacientes con TVC.

- Analizar la asociación entre el pronóstico clínico funcional (mRS), las lesiones parenquimatosas (infarto venoso y hemorragia) y el volumen del trombo en pacientes con TVC, a través de una prueba estadística.

Técnica para la medición del volumen del trombo en TVC

Para la realización de una investigación de este tipo, aparte de la recolección de datos clínicos, también es necesario aplicar una técnica de medición de volumen de trombo que pueda aplicarse en la práctica clínica diaria. EL programa de análisis de imágenes tridimensionales que se propone para la medición de volumen de trombo es el software ITK-SNAP. Esta aplicación fue desarrollada por Paul Yushkevick (Universidad de Pennsylvania) y Guido Gerig (Universidad de Utah) con el propósito de generar una herramienta que permita la segmentación de estructuras en imágenes médicas tridimensionales de forma sencilla y fácil de aprender para el clínico. Ofrece las ventajas de que es gratuito, de código abierto y multiplataforma. Para lo que es segmentación y medición de volumen el programa ofrece dos modalidades: semiautomática y manual.

La segmentación consiste en la asignación de una etiqueta a cada voxel en una imagen. Mediante las diferentes herramientas que provee la aplicación, la idea es que voxels de una misma estructura compartan la misma etiqueta para que la segmentación sea exitosa. Una vez establecida la segmentación, el programa calcula diferentes estadísticas, entre ellas el volumen de un conjunto de voxels con una misma etiqueta, lo cual, para propósito de nuestro estudio, nos puede permitir la medición del volumen del trombo en imágenes de TVC.

Como se mencionó previamente, el programa permite la segmentación mediante un método manual o un método semi automático. EL método manual, aunque se considera más tedioso y lento, en general es más exacto para determinación del volumen. Debido a esto, la medición del trombo en este trabajo debe realizarse con el modo manual.

Para realizar la segmentación es necesario tener el estudio de RMN en un formato que soporte el programa ITK-SNAP. Un formato comúnmente utilizado y que es reconocido por el software es el formato DICOM.

Para empezar, se debe cargar la carpeta del estudio a evaluar. Una vez cargado, se debe seleccionar la secuencia en la que se quiere trabajar. El programa permite cargar varias secuencias al mismo tiempo y alternarlas cuando se está trabajando en la imagen. En el caso de esta propuesta, inicialmente se debe seleccionar el estudio volumétrico con gadolinio para realizar la medición en el sitio donde exista un defecto de llenado. Las secuencias T1 y T2, como se mencionó previamente, dependiendo del tiempo de evolución también permiten una visualización directa del trombo por lo que también pueden ser utilizadas para la medición. En los centros donde son capaces de generar la secuencia MRBTI, también puede ser utilizada esta modalidad.

Una vez seleccionada la secuencia, el programa nos va a mostrar las imágenes simultáneamente en tres planos ortogonales (axial, coronal y sagital) a través de tres cuadros. Va a existir un cuarto cuadro que va a contener la extracción de la segmentación en 3 dimensiones.

Posteriormente se debe localizar la estructura de interés. Para esto, la aplicación tiene herramientas de navegación que permiten magnificar la imagen y la localización automática de una estructura en otros planos. La aplicación también permite el ajuste de la ventana y el contraste.

Una vez visualizada la estructura a segmentar, se debe escoger la modalidad para realizarlo. En nuestro caso lo haremos de forma manual por lo que se explicó

anteriormente. Para esto, primero se debe elegir una etiqueta, asignar un color a esa etiqueta y elegir la opacidad del marcado., mediante la barra de herramientas.

Posteriormente, en esta misma barra se debe de elegir la forma en la que se realizará el etiquetado. El modo manual permite hacerlo mediante el modo “polígono” o con la “brocha.”

El modo polígono funciona mediante la selección de puntos en el borde de la estructura de interés. Automáticamente se genera una línea entre los puntos aledaños, de tal forma que se genera un contorno alrededor de la estructura a etiquetar. Una vez cerrado el contorno, se asigna una etiqueta a lo que está contenido dentro del polígono.

En el caso de la brocha, la etiqueta se asigna en los sitios donde se da clic. Para el marcaje se puede seleccionar una brocha circular o cuadrada. La brocha también cuenta con la opción “adaptativa” que permite el marcaje de voxels similares al del punto de clic, dejando por fuera voxels distintos, lo cual ayuda en el marcaje de los bordes de las estructuras. La brocha cuenta además con la opción de marcaje “volumétrica” que permite el marcaje de forma automática en los tres planos. Por último, se debe seleccionar el grosor de la brocha.

Para la marcación del trombo, lo recomendado es utilizar la brocha en modo volumétrico y adaptativa, con un grosor pequeño a intermedio. Además, se recomienda corroborar continuamente que el marcaje no sobrepase los límites deseados y corregir de ser necesario con la opción de borrado.

Una vez realizada la segmentación, se puede seleccionar la opción de generación de volúmenes y estadísticas, con lo cual se puede obtener el volumen del trombo.

En el modo semiautomático, el usuario identifica la estructura de interés y selecciona los parámetros de marcaje. Mediante un algoritmo de segmentación el software realiza el etiquetado. El proceso consta de dos fases. La primera es la fase de pre-segmentación donde se identifica la estructura deseada y el fondo a través de modos de modificación de imagen para generación de contraste. Uno de los modos que se puede utilizar es el que se conoce como “thresholding;” lo que hace es que convierte una imagen en escala de grises en una imagen de dos colores (blanco y azul), permitiendo que se seleccione un umbral de intensidad de voxel para que lo contenido dentro de ese umbral se vea de un color (blanco) y lo que está por fuera se vea de otro color (azul). La segunda fase es la de contorno activo y consiste en la implantación de “semillas” en la estructura de interés que posteriormente crecen, marcando la estructura deseada (Yuskevich et al, 2006).

En la figura 1 se ejemplifica la segmentación y la medición del volumen de trombo en una paciente con trombosis a nivel del seno sagital superior y los senos transversos. Con la segmentación manual se obtuvo un volumen de trombo de 7.669 cm³, como se observa en la sección de estadísticas en la figura. En la figura 1 también se observa la localización de las principales herramientas en la interface del programa.

Figura 1. Interfaz del programa ITK-SNAP con la ubicación de las principales herramientas y un ejemplo de segmentación de un trombo en TVC (imagen de RMN cortesía del Centro nacional de RMN). Se muestra la estadística generada por la aplicación con el volumen del trombo segmentado.

The screenshot displays the ITK-SNAP software interface. The main window shows four MRI slices of a brain. A red region in the top-left slice represents the segmented thrombus. The interface includes a menu bar (File, Edit, Segmentation, Workspace, Tools, Help), a main toolbar, and a Paintbrush Inspector panel on the left. The Paintbrush Inspector panel has sections for 'Brush Style', 'Brush Size', 'Brush Options' (with '3D' checked), and 'Adaptive Algorithm' (Granularity: 20.0, Smoothness: 15.0). Below this is the 'Segmentation Labels' panel, which shows 'Active label: Label 1' and 'Overall label opacity: 50'. A '3D Toolbar' is visible at the bottom left. A callout box labeled 'Segmentación en 3D' points to a 3D reconstruction of the thrombus shown in the bottom-left slice.

Label Name	Voxel Count	Volume (mm3)	Intensity Mean \pm SD (SIMPLE_VOL GD)
0 Clear Label	23569597	7.736e+06	307.5471 \pm 451.2581
1 Label 1	23363	7669	934.2173 \pm 412.5022

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico inicialmente debe de determinarse el tamaño de muestra a evaluar. En el caso de TVC (0.5-1 % de la enfermedad cerebrovascular) para evaluación de desempeño de una herramienta diagnóstica, el cálculo de tamaño de muestra con un intervalo de confianza de 95 %, con margen de error del 5 %, con una proporción poblacional del 50 %, sería de 80 pacientes.

También debe de determinarse la consistencia interevaluador de la técnica de medición de volumen propuesta, a través de un análisis de correlación, que puede ser la prueba de Pearson o de Spearman, de acuerdo con la normalidad de las variables continuas.

Una vez establecidos los dos puntos previos, se debe de establecer la forma en la que se va a analizar la variable de volumen del trombo y como se va a hacer el análisis de asociación. De forma arbitraria pueden establecerse rangos de volumen para manejar este dato como una variable categórica ordinal, y analizar mediante una prueba no paramétrica si alguna de las categorías presenta asociación con mal pronóstico a largo plazo (mRS 3-6) o presencia de lesiones parenquimatosas cerebrales. Otro modo es manejar el dato de volumen como una variable cuantitativa continua y establecer un punto de corte que se asocie, de igual manera, con mal pronóstico a largo plazo (mRS 3-6) o presencia de lesiones parenquimatosas cerebrales, mediante una curva ROC.

Para completar el análisis, a parte del estudio univariado también es necesario realizar un análisis multivariado con corrección por variables predictoras (sexo, edad, colaterales, compromiso del estado de conciencia, neoplasia).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La TVC es un tipo de enfermedad cerebrovascular infrecuente y con características particulares. Afecta principalmente a las mujeres en edad reproductiva por factores hormonales y generalmente su aparición se ve relacionada a la presencia de una condición protrombótica primaria o secundaria.

La presentación clínica suele ser heterogénea y con un rango amplio de severidad. Por ejemplo, puede presentarse únicamente como cefalea aislada, o presentar otras manifestaciones neurológicas como convulsiones, déficit focal y alteración del estado de conciencia.

El pronóstico, una vez superado el cuadro agudo, suele ser bueno en la mayoría de los pacientes, pero existe un subgrupo de pacientes que sí tienen una mala evolución, presentando discapacidad y dependencia secular o muerte.

Debido a su presentación clínica y su infrecuencia, usualmente el diagnóstico no se realiza de primera entrada. Para el diagnóstico se encuentran varias modalidades de imagen. La venografía por TAC o por RMN son estudios altamente sensibles y equivalentes para el diagnóstico de TVC. La RMN es superior en cuanto a definición de lesiones y resolución de la imagen en general.

Para el tratamiento, el pilar actual es la anticoagulación. El manejo endovascular se ha valorado como opción terapéutica, sobre todo en pacientes con factores de mal pronóstico, pero aún no está claro si existe beneficio en algún escenario de esta enfermedad.

Un factor pronóstico que puede ser evaluado con la intención de establecerlo como criterio para elección de pacientes candidatos a terapia endovascular es la medición de la carga trombótica.

La carga trombótica en TVC clásicamente se ha definido como una sumatoria de estructuras venosas comprometidas, lo cual es un cálculo muy inexacto. Existen estudios donde realizan una medición del volumen mediante un software de análisis de imagen, sin embargo, ninguno de ellos ha analizado el resultado de esto con el pronóstico clínico del paciente. Debido a esto, se propone realizar un estudio que explore la posible asociación de la carga trombótica volumétrica con el pronóstico funcional a largo plazo, la mortalidad y el riesgo de complicaciones. De encontrarse una asociación, podría establecerse la carga trombótica como un criterio temprano para elección de pacientes candidatos a manejo endovascular, previo a que presenten deterioro clínico.

La medición del volumen del trombo puede realizarse a través del programa ITK-SNAP, el cual es un software para segmentación y medición de volumen en imágenes médicas tridimensionales. Como ventajas ofrece lo siguiente: es de acceso gratuito, fue elaborado con el fin de ser utilizado por el clínico sin conocimientos en computación, y permite la segmentación tanto manual como semiautomática.

Finalmente, la TVC es una enfermedad dinámica en el sentido de que aún quedan muchos aspectos por dilucidar en cuando a fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y manejo a largo plazo, por lo que debe continuarse su estudio, idealmente con colaboración entre varios centros para poder reunir cantidades significativas de casos

y así elaborar análisis con suficiente poder estadístico que permitan esclarecer y robustecer el manejo de esta patología.

REFERENCIAS

Afifi, K., Bellanger, G., Buyck, P. et al. (2020). Features of intracranial hemorrhage in cerebral venous thrombosis. *Journal of Neurology*. Publicado en línea el 22 de junio. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10008-0>

Albers, G., Marks, M., Kemp. Et al. (2018). Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *The New England Journal of Medicine*. 378: 708-718.

Arauz, A., Vargas-Gonzalez, J., Arguelles-Morales, N. et al. (2015). Time to recanalisation in patients with cerebral venous thrombosis under anticoagulation therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 87:247–251.

Barboza, M., Chiquete, E., Arauz, A. et al. (2018). A Practical Score for Prediction of Outcome After Cerebral Venous Thrombosis. *Frontiers in Neurology*. 9:882.

Barboza, M., Mejías, C., Colin-Luna, J. et al. Intracranial venous collaterals in cerebral venous thrombosis: clinical and imaging impact. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 86: 1314–1318.

Barinagarrementeria, F., Cantu, C., Arredondo, H. (1992). Aseptic Cerebral Venous Thrombosis: Proposed Prognostic Scale. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2: 34-39.

Bergui, M., Bradac, G. (2003). Clinical Picture of Patients with Cerebral Venous Thrombosis and Patterns of Dural Sinus Involvement. *Cerebrovascular Diseases*. 16:211–216.

Boukobza, M., Crassard, I., Bousser, M. et al. (2009). MR Imaging Features of Isolated Cortical Vein Thrombosis: Diagnosis and Follow-Up. *AJNR* 30: 344-348.

Bushnell, C., Saposnik, G. (2014). Evaluation and Management of Cerebral Venous Thrombosis. *Continuum*. 20(2): 335-351.

Buyck, P., De Keyser, F., Wilms, G. et al. CT Density Measurement and H:H Ratio Are Useful in Diagnosing Acute Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 34: 1568-72.

Cantu, C., Alonso, E., Jara, A. et al. (2004). Hyperhomocysteinemia, Low Folate and Vitamin B12 Concentrations, and Methylene Tetrahydrofolate Reductase Mutation in Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 35: 1790-1794.

Coutinho, J. (2015). Cerebral venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 13 (Suppl. 1), S238-S244.

Coutinho, J., de Bruijin, S. (2011). Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 8. Art. No.: CD002005.

Coutinho, J., Gerritsma, J., Zuurbier, S. et al. (2014). Isolated Cortical Vein Thrombosis Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Stroke*. 45: 1836-1838.

Coutinho, J., Zuurbier, S., Aramideh, M. et al. (2012). The Incidence of Cerebral Venous Thrombosis, A Cross-Sectional Study. *Stroke*. 43: 3375-3377.

Coutinho, J., Zuurbier, S., Bousser, M. et al. (2020). Effect of Endovascular Treatment With Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis The TO-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. Publicado en línea 18 de Mayo.

Canhao, P., Ferro, J., Lindgre, A. et al. (2005). Causes and Predictors of Death in Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 36: 1720-1725.

De Bruijn, S., Stam, J. (1999). Randomized, Placebo-Controlled Trial of Anticoagulant Treatment With Low-Molecular-Weight Heparin for Cerebral Sinus Thrombosis. *Stroke*. 30: 484-488.

De Brujin, M., Stam, J., Koopman, M. et al. (1998). Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. *BMJ*. 316: 589-592.

Dentali, F., Poli, D., Scoditti, U. et al. (2012). Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 10: 1297-1302.

Dentali, F., Squizzato, A., Marchesi, C. et al. (2012). D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*. 10 582–589.

Devasagayam, S., Wyatt, B., Leyden, J., et al. (2016). Cerebral Venous Sinus Thrombosis Incidence Is Higher Than Previously Thought, A Retrospective Population-Based Study. *Stroke*. 47: 2180-2182.

Dmytriw, A., Song, J., Yu, E. et al. (2018). Cerebral venous thrombosis: state of the art diagnosis and management. *Neuroradiology*. 60(7): 669-685

Duman, T., Uluduz, D., Midi, I. et al. (2017). A Multicenter Study of 1144 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 26(8): 1848–1857.

Einhaupl, K., Villringer, A., Meister, W. et al. (1991). Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *The Lancet*. 338: 597-600.

Eliseeva, N., Serova, N., Yakovlev, S. et al. (2015). Neuro-ophthalmological Features of Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Neuro-Ophthalmology*. 39(2): 69–76.

Favrole, P., Guichard, J., Crassard, I. et al. (2004). Diffusion-Weighted Imaging of Intravascular Clots in Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 35: 99-103.

Ferro, J., Aguiar, D. (2019). Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 19: 74-82

Ferro, J., Bacelar-Nicolau, H., Rodrigues, T. et al. (2009). Risk Score to Predict the Outcome of Patients with Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis. *Cerebrovascular Diseases*. 28: 39-44.

Ferro, J., Bousser, M., Canhao, P. et al. (2017). European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – Endorsed by the European Academy of Neurology. *European Stroke Journal*. 2(3): 195-221.

Ferro, J., Canhao, P., Stam, J. et al. (2004). Prognosis of Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis, Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural SinusThrombosis (ISCVT). *Stroke*. 35: 664-670.

Ferro, J., Canhao, P., Stam, J. et al. (2009). Delay in the Diagnosis of Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis, Influence on Outcome. *Stroke*. 40: 3133-3138.

Ferro, J., Coutinho, J., Dentali, F. et al. (2019). Safety and Efficacy of Dabigatran Etexilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 76(12): 1457-1465.

Goyal, G., Singh, R., Bansal, N. et al. (2016) Anatomical Variations of Cerebral MR Venography: Is Gender Matter? *Neurointervention*. (11): 92-98.

Green, M., Styles, T., Russell, T. et al. (2018). Non-genetic and genetic risk factors for adult cerebral venous thrombosis. *Thrombosis Research*. 169: 15-72.

Heo, j., Kim, K., Yoo, J. et al. (2017). Computed Tomography-Based Thrombus Imaging for the Prediction of Recanalization after Reperfusion Therapy in Stroke. *Journal of Stroke*. 19(1):40-49.

Hu, Y., Meng, R., Zhang, X. et al. (2017). Serum neuron specific enolase may be a marker to predict the severity and outcome of cerebral venous thrombosis. *Journal of Neurology*. 265(1):46-51.

Ilyas, A., Chen, C., Raper, D. et al. (2017). Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. *J Neurointervent Surg*. 9(11):1086-1092.

Kalita, J., Singh, V., Jain, N. et al. (2019). Cerebral Venous Sinus Thrombosis Score and its Correlation with Clinical and MRI Findings. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 28(11)

Lanska, D., Kryscio, R. (2000). Risk Factors for Peripartum and Postpartum Stroke and Intracranial Venous Thrombosis. *Stroke*. 31: 1274-1282.

Legrand, L., Naggara, O., Turc, G. et al. (2013). Clot Burden Score on Admission T2*-MRI Predicts Recanalization in Acute Stroke. *Stroke*. 44:1878-1884.

Lijfering, W., Brouwer, J., Veeger, N. et al. (2016). Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood*. 113 (21): 5314-5322.

Luo, Y., Tian, X., Wang, X. (2018) Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis: A Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 10: 1-15

Lurkin, A., Derex, L., Fambrini, A. et al. (2019). Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. *Cerebrovascular Diseases*. 48: 32–37.

Miranda, B., Ferro, J., Canhao, P. et al. (2010). Venous Thromboembolic Events After Cerebral Vein Thrombosis. *Stroke*. 41: 1901-1906.

Nasr, D., Brinjikji, W., Cloft, H. et al. Mortality in Cerebral Venous Thrombosis: Results from the National Inpatient Sample Database. *Cerebrovascular Diseases*. 35: 40-44.

Nogueira, R., Jadhav, A., Haussen, D. et al. (2018). Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *The New England Journal of Medicine*. 378: 11-21.

Patel, S., Obeid, H., Matti, L. et al. (2015). Cerebral Venous Thrombosis Current and Newer Anticoagulant Treatment Options. *The Neurologist*. 20: 80-88.

Provenzale, J., Kranz, P. (2011). Dural Sinus Thrombosis: Sources of Error in Image Interpretation. *AJR*. 96: 23–31.

Puetz, V., Dzialowski, I., Hill, M. et al. (2008). Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: the clot burden score. *Journal of Stroke*. 3: 230-236.

Rao, S., Ibrahim, M., Hanni, C. et al. Apixaban for the treatment of cerebral venous thrombosis: A case series. *Journal o the Neurological Sciences*. 381: 318-320.

Rhoton, A. (2002). The Cerebral Veins. *Neurosurgery*. 51 (1): 159-205.

Saposnik, G., Barinagarrementeria, F., Brown, R. et al. (2011) Diagnosis and Management of cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 42: 1158-1192.

Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A. et al. (2009). Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 361: 2342-52
Silvis, S., Aguiar, D., Ferro, J. et al. (2017). Cerebral venous thrombosis. *Nature Reviews*. 13:. 555-565.

Silvis, S., Aguiar, D., Ferro, J. et al. (2017). *Cerebral Venous thrombosis. Nature Reviews Neurology*. 13: 555-565.

Talisumak, T., Jood, K., Putaala, J. (2016) Cerebral Venous Thrombosis Epidemiology in Change. *Stroke*. 47: 2169-2170.

Thigpen, M., Whitney, C., Messonnier, N. et al. (2011). Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007. *The new england journal of medicine*. 364: 2016-2025.

Viegas, L., Stolz, E., Canhao, P. et al. Systemic Thrombolysis for Cerebral Venous and Dural Sinus Thrombosis: A Systematic Review. *Cerebrovascular Diseases*. 37: 43-50.

Wasay, M., Dai, A., Ansari, M. et al. (2008). Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Children: A Multicenter Cohort From the United States. *Journal of Child Neurology*. 23(1): 26-31

Wasay, M., Khan, M., Majid, H. et al. (2019). New Oral Anticoagulants versus Warfarin for Cerebral Venous Thrombosis: A Multi-Center, Observational Study. *Journal Of Stroke*. 21(02): 220-223.

Yang, Q., Duan, J., Fan, Z. et al. (2016). Early Detection and Quantification of Cerebral Venous Thrombosis by Magnetic Resonance Black-Blood Thrombus Imaging. *Stroke*. 47:404-409.

Yang, X., Wu, F., Liu, Y. et al. (2019). Predictors of successful endovascular treatment in severe cerebral venous sinus thrombosis. *Annals of Clinical and Transitional Neurology*. 6(4): 755-761.

Yoo, J., Back, J., Park, H. et al. (2018). Thrombus Volume as a Predictor of Nonrecanalization After Intravenous Thrombolysis in Acute Stroke. *Stroke*. 49:2108-2115.

Yushkevick, Gerig, G., P., Piven, J. et al. (2006). User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage*. 31: 1116 - 1128.

Zubcov, A., McBane, R., Brown, R. et al. (2009). Brain Lesions in Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Stroke*. 40:1509-1511.

Zuurbier, S., Arnold, M., Middeldorp, S. et al. (2016). *JAMA Neurology*. 73(5): 579-584.

Zuurbier, S., Hiltunen, S., Lindgren, E. et al. (2018). Cerebral Venous Thrombosis in Older Patients. *Stroke*. 49: 197-200.