



## Trombosis venosa cerebral y anticonceptivos. Reporte de un caso

José Higinio Pérez Gordillo,\* Noemí Cruz Rivera,\*\* Alma Rosa Sánchez Conejo\*\*\*

### RESUMEN

La trombosis venosa cerebral es una rara entidad con manifestaciones clínicas muy diversas, por lo que su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. Afecta a los senos durales con o sin extensión a las venas cerebrales. Tradicionalmente el diagnóstico se ha basado en el estudio angiográfico, aunque en la actualidad se imponen nuevas técnicas de imagen no invasivas como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la angio-RM. El tratamiento debe comprender una terapia sintomática y etiológica. Aunque parece razonable anticoagular a estos pacientes, lo cual es fuente de controversia. Al igual que en otros procesos como el tromboembolismo pulmonar y la trombosis coronaria, la aparición de nuevos y cada vez más seguros fármacos fibrinolíticos, junto con innovaciones técnicas en el campo de la neuroradiología intervencionista, permiten una nueva perspectiva en el manejo de estos pacientes. Presentamos un caso de una paciente de 46 años de edad con trombosis del seno recto que fue tratada mediante anticoagulación. Se describe la técnica realizada y se revisa la bibliografía al respecto.

**Palabras clave:** Trombosis venosa, anticoagulación.

### ABSTRACT

Cerebral venous thrombosis is a rare entity with widely variable clinical signs; thus, a high degree of suspicion is required for diagnosis. It affects the dural sinuses and may or may not invade cerebral veins. The diagnosis has usually been based on an angiographic study although, at the present time, new noninvasive imaging techniques, such as computed tomography, magnetic resonance and magnetic resonance angiography, are being employed in a growing number of cases. Treatment should involve symptomatic and etiologic therapy. Although anticoagulation would appear to be a reasonable option in these patients, it remains controversial. As in other processes such as pulmonary embolism and coronary thrombosis, the introduction of novel and increasingly safe fibrinolytic drugs, together with technical innovations in the field of interventional neuroradiology, is changing the perspectives for the management of these patients. We present the case of a 46-year-old woman with right sinus thrombosis who was treated with anticoagulation. The authors describe the technique employed and review the literature.

**Key words:** Venous thrombosis, anticoagulation.

### INTRODUCCIÓN

Definida como la oclusión trombótica de los senos venosos de la duramadre o de las venas superficiales o profundas del encéfalo, la trombosis venosa cerebral se reconoce como afección neurológica desde los inicios del siglo XIX; sin embargo, la importancia de la oclusión venosa cerebral, apenas en las últimas tres décadas.

Su incidencia se desconoce por completo. La mayor parte de las series son de autopsia, lo cual muestra una incidencia muy baja. Afecta a todos los grupos de edad,

predominio en mujeres jóvenes, asociado a embarazo, puerperio o anticonceptivos.

En 1973 Towbin encontró la trombosis venosa cerebral en 9% de 182 casos consecutivos de autopsia. En 1978 Averback insistió en algunas series de casos aislados, en que la trombosis venosa cerebral, en adultos jóvenes, es una enfermedad que pocas veces se reconoce. En 1985, 1992, 1993 en la que se sugiere que la verdadera incidencia de este padecimiento es mucho más alta que la demostrada sólo en series de autopsias.<sup>1</sup>

\* Residente de 3er año del Servicio de Cardiología, Hospital Juárez de México.

\*\* Médico General, Hospital Juárez de México.

\*\*\* Cardióloga, Servicio de Cardiología, Hospital Juárez de México.

Es una enfermedad rara, con manifestaciones clínicas muy variadas y generalmente no específicas. Las clásicas descripciones de la trombosis se basaron en los hallazgos en déficit focales alternantes o bilaterales, crisis convulsivas o estado comatoso, más o menos constante. Pueden distinguirse tres grandes grupos etiológicos:

1. Séptica, en relación con procesos infecciosos.
2. Aséptica, ligado a múltiples factores predisponentes como la toma de anticonceptivos orales, embarazo, trastornos de la coagulación, etcétera.
3. Idiopáticas en un 20-30%.<sup>2-4</sup>

La Agencia Española del Medicamento estima el riesgo de tromboembolia venosa en mujeres sanas entre 15 y 44 años de edad que no toman ACO en 5-10 casos por 100,000 mujeres/año. Sin embargo, en las mujeres de ese grupo de edad que toman ACO que contienen al menos 20 µg de etinilestradiol en combinación con desogestrel o gestodeno, este riesgo aumenta hasta cifras de 30-40 casos por 100,000 mujeres/año.<sup>5</sup>

Se puede presentar con una evolución aguda (28%), subaguda (47%) y crónica (25%) de los casos.

Se debe de tomar en consideración los antecedentes de migraña, convulsiones, enfermedad cardíaca y/o cerebrovascular o trombosis venosa profunda, alteraciones hemorrágicas, leucemia, enfermedad febril, deshidratación. Medicamentos que probablemente alteren la coagulación, como la aspirina.

#### Formas clínicas:

1. Déficit focal y crisis convulsivas, afasia, hemiplejia, amnesia (75%).
2. Síntomas de hipertensión endocraneana: cefalea, papiledema, vómitos en proyectil.
3. Disminución del nivel de conciencia, convulsiones, no focalización o cráneo hipertensivo.
4. Asintomático.

El diagnóstico correcto frecuentemente es mal interpretado, retardado o inadvertido. De tal forma que las manifestaciones clínicas de la TVC incluyen: cefalea (74%), seguida de papiledema (45%); además pueden presentarse convulsiones, déficit neurológico focal (35-50%) y diferentes grados de compromiso de conciencia.<sup>6</sup>

En pacientes que cursan con obstrucción aislada del seno venoso es más frecuente hallar un cuadro de hipertensión endocraneana, al contrario de lo que ocurre en trombosis de venas cerebrales, donde generalmente existe daño focal.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Se realiza principalmente en dos etapas:

1. Confirmación del diagnóstico de TVC. El examen con mayor sensibilidad en demostrar el proceso patológico es la angiografía cerebral, que detecta la falta total o parcial de llenado de uno o más senos venosos. Pueden existir además signos indirectos de TVC, que incluyen vaciamiento retardado del medio de contraste y la presencia de circulación colateral, entre los hallazgos más importantes. Los más frecuentemente afectados son el seno sagital superior (seno longitudinal) y el seno lateral, siendo rara vez limitada la oclusión a un seno aislado (29%).
2. Otros estudios que tienen utilidad en el diagnóstico son:
  - a) LCR: con características anormales en un 84% de los casos de TVC, mostrando incremento de presión de salida del LCR, aumento de proteínas (62%), presencia de glóbulos rojos (62%) y pleocitosis (31%).
  - b) TAC Craneal: la anomalía más frecuente es la presencia de ventrículos pequeños, usualmente asociado a edema local o generalizado. En ocasiones existe lesión focal del parénquima (hipodensidades en relación a infartos, algunos en territorio no arterial; con frecuencia de tipo hemorrágico). Puede visualizarse ocasionalmente el “signo de la cuerda” con base en una vena cortical trombosada.<sup>2</sup> Los hallazgos en la TC obedecen a tres mecanismos:
    - A la visualización del trombo venoso: signo de la cuerda, del triángulo denso y, tras la administración de contraste, el signo del delta vacío.
    - A la circulación venosa colateral: realce de las circunvoluciones y de las venas medulares tras la administración de contraste.
    - A la afectación del parénquima cerebral en forma de edema cerebral e infartos venosos, que pueden ser hemorrágicos. La TC puede ser normal en 10-20% de los casos.<sup>7,8</sup>
  - c) EEG: el hallazgo habitual es de una actividad lenta difusa (61%), incluso en pacientes que presentan un cuadro neurológico focal, siendo frecuente además la presencia de actividad irritativa (no específica).
  - d) Estudio con radioisótopos: demuestra falta total o parcial de visualización de senos venosos, pero la sensibilidad de este examen es mucho menor que la angiografía.
  - e) Resonancia Magnética Nuclear (RMN): tiene valor en el diagnóstico de TVC y sobre todo en la demostra-



ción de anomalías vasculares. Sus ventajas sobre la angiografía (seguridad, velocidad y sensibilidad) la hacen aparecer como el procedimiento diagnóstico inicial en sospecha de TVC:<sup>7</sup>

- Signo del delta vacío.
  - Descartar hemorragia.
  - Definir la extensión y territorio del infarto.
  - Definir la anatomía vascular del polígono de Willis y de los vasos del cuello.
  - Descartar disección arterial.
- f) Exámenes de rutina: muestran que aproximadamente 50% de vado recuento de polimorfonucleares, usualmente en relación a etiología inflamatoria, infecciosa o neoplásica (aunque pudieran hallarse en TVC idiopática).

Por otra parte, es básica la determinación de tiempos de coagulación, principalmente el TTPA, que puede prolongarse, ya sea por factores hereditarios y/o adquiridos.

La combinación de la imagen por resonancia magnética y la venografía por el mismo método, son el mejor recurso diagnóstico y de la evaluación posterior de la trombosis venosa cerebral.

## ANGIOGRAFÍA CONVENCIONAL

Tradicionalmente ha sido la angiografía la prueba diagnóstica de elección. En la actualidad, las nuevas técnicas de imagen como la TC, la RM y la angio-RM pueden proporcionar un diagnóstico rápido que es imprescindible para un tratamiento precoz. La angiografía mediante RM proporciona una mejor visualización de las estructuras venosas intracerebrales y permite valorar variantes anatómicas.

## El tratamiento

Es aún controversial, ya que no existen estudios controlados que los validen. Dentro de las terapias mayoritariamente utilizadas se encuentran:

1. Anticoagulación: El tratamiento más importante de esta enfermedad, depende de la causa, así como la anticoagulación, con heparina, seguidos con anticoagulantes orales, durante 3-6 meses.
  - a) Controles de INR 2-3. En España el anticoagulante más utilizado es el acenocumarol (Sintrom® en comprimidos de 1 y 4 mg). En los países anglosajones se utiliza la warfarina sódica (Aldocumar® en comprimidos de 1, 3, 5 y 10 mg) y es con este medicamento con el que se han realizado la mayor parte

de estudios y ensayos clínicos.<sup>9</sup> La enoxaparina es capaz de influir beneficiamente en la funcionalidad clínica pero carece de efectos sobre la RV. Los mejores agentes para acelerar la trombolisis serían los antagonistas del receptor GP IIb/IIIa (abciximab) y el rtPA.<sup>10,11</sup>

- b) Manejo de la hipertensión endocraneana. Se ha postulado el uso de corticoides (dexametasona) para controlar el edema, lo que en algunos casos no demostró ser suficiente, requiriendo la adición de otras medidas: acetazolamida, punciones lumbares a repetición o diversos procedimientos de derivación del LCR como último recurso.
2. Anticonvulsivos: Su uso es indiscutible ante la presencia de crisis convulsivas, debiendo mantenerse por lo menos dos años luego de TVC, en un paciente en el que hayan desaparecido las crisis, con examen neurológico y EEG normal.
3. Antibióticos: Indicados ante la presencia de cuadro infeccioso.
4. Fibrinolíticos: Se encuentran en controversia, en especial para pacientes muy graves o que no respondan a manejo inicial con heparina.
5. Cirugía: En la actualidad, la realización de trombectomía no está indicada, tomando en cuenta el daño que provoca la cirugía sobre un tejido edematoso y algunas veces hemorrágico.
6. Terapia inmunosupresora: Se plantea en algunos casos, como el de pacientes cursando cuadro compatible con síndromes antifosfolípido y/o lupus eritematoso sistémico, utilizando prednisona, inmunosupresores, plasmaféresis.<sup>1</sup>

## Pronóstico

Ha sido ampliamente reconocido que si el paciente sobrevive a la TVC el pronóstico funcional es mucho mejor que en la trombosis arterial, no existiendo correlación entre pronóstico y modo de instalación de TVC, excepto por la presencia más frecuente de secuelas en casos crónicos respecto a agudos. Por otra parte, la presentación clínica parece influir sobre el pronóstico, siendo peor cuando el cuadro se manifiesta con signos de déficit neurológicos focales, mientras que al existir hipertensión endocraneana aislada, la única consecuencia sería la atrofia del nervio óptico.<sup>12</sup>

La historia natural y el pronóstico de TVC es muy variable, pero en general este último es mejor cuando se trata de trombosis aisladas de seno, existiendo un rango de mortalidad que de acuerdo a recientes series varía entre 20-30%.<sup>10</sup>

## REPORTE DE CASO

Presentamos el caso de una paciente de 46 años de edad que fue diagnosticada de trombosis venosa cerebral, en la que el único factor de riesgo encontrado fue la toma de anticonceptivos orales.

Se trata de paciente femenino de 46 años, casada, católica, ama de casa, escolaridad primaria, originaria y residente de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, con los siguientes antecedentes de importancia: Tabaquismo ocasional, ingesta de alcohol tres veces por semana de moderada intensidad. Niega diabetes o hipertensión arterial. Antecedente de tres cesáreas, transfusiones ninguna.

A.G.O M: 12 años. Ritmo irregular. G:3 P:0 A:0 C:3 por DCP. OTB hace 16 años. DOC hace seis meses (reporte de infección leve). IVSA: 21 años. Una pareja sexual. Ingesta de anticonceptivos orales durante nueve años, del tipo de levonorgestrel 0.05 mg/etinilestradiol 0.03 mg (triquilar) y además acetofenido de algestona 150 mg etonatato de estradiol 10 mg (perlatal).

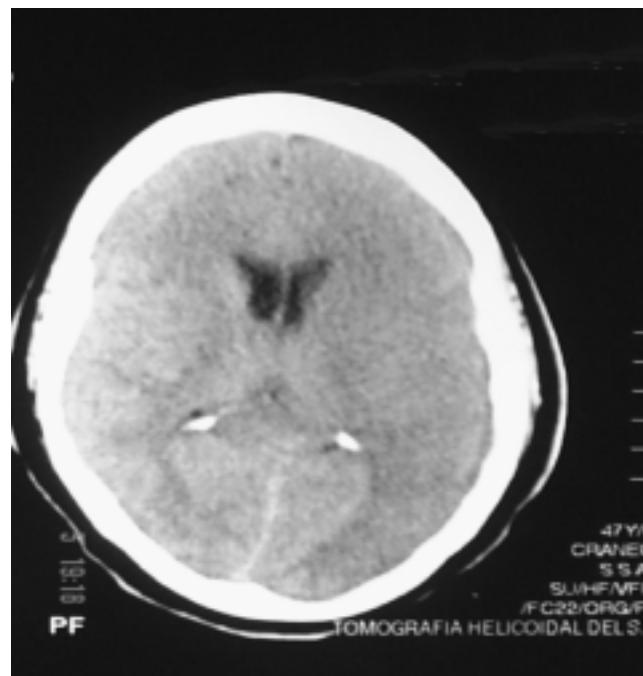
Inicia cuadro neurológico el 27 de febrero del 2005 en forma súbita posterior a la ingesta de bebidas alcohólicas, fue encontrada por familiares con pérdida del estado de alerta, relajación de esfínteres, sangre en la cavidad oral, sin que exista recuperación del estado de conciencia.

Es traída a esta unidad en donde se le encuentra en estado de coma, sin respuesta al táctil enérgica, sin papiledema con desviación ocular hacia la izquierda y hemiparesia derecha 3/5 con datos de liberación piramidal, ipsilateral, no rigidez de nuca.

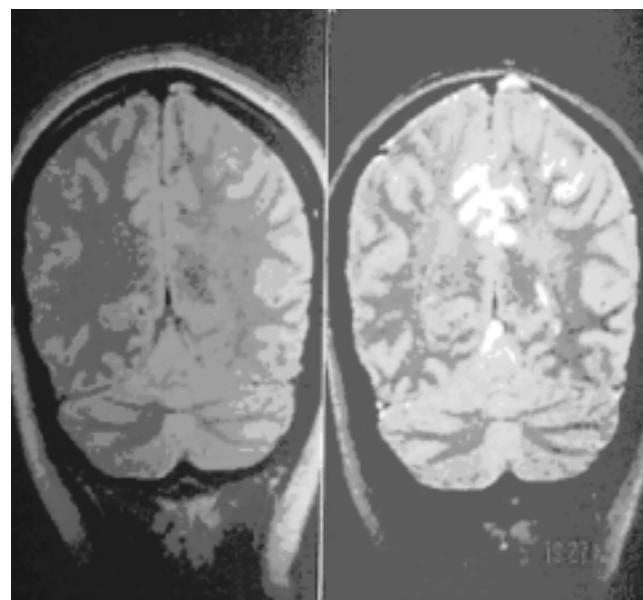
Signos vitales 130/80 mmHg FC: 85 X min FR: 16 x min, campos pulmonares ventilados con buena entrada y salida de aire, con ruidos cardiacos ritmicos, abdomen blando depresible con peristaltismo presente no megalias ni datos de irritación, diuresis adecuada, extremidades con presencia de babinski (+) derecho.

Valorada por el Servicio de Neurología, en donde se encuentra a paciente sin respuesta con desviación ocular izquierda, pupilas hiporeactivas, sin papiledema, con focalización derecha y datos de liberación piramidal. Por lo que al no haber recuperación después de 36 hrs de haber iniciado el cuadro, se recomienda el monitoreo y seguimiento de la paciente en la UCI.

Se ingresa a terapia intensiva en la cual durante su estancia, a las 72 hrs presentó crisis convulsiva tónico-clónica en una sola ocasión, duración aprox. 30 seg, posteriormente se observó periodo posictal, la cual se yuguló farmacológicamente. Se realizaron los estudios paraclínicos (Figs. 1 y 2).



**Figura 1.** Tomografía axial. Congestión de la sustancia gris en hemisferio izquierdo.



**Figura 2.** Resonancia magnética. Corte coronal T1 simple y con contraste. Congestión de la sustancia gris de hemisferio izquierdo. Espacio subaracnoideo colapsado. Cisura de Silvio colapsada.

Con el dx establecido se inicia manejo con heparina en bomba de infusión, en la cual se recupera gradualmente el



estado de alerta, en ocasiones con datos de confusión y de excitación psicomotriz. Por lo que se pasa a piso de medicina interna para su seguimiento y rehabilitación.

## DISCUSIÓN

Aunque recientes estudios retrospectivos señalan que la mayoría de los pacientes con trombosis venosa cerebral tienen una evolución favorable,<sup>1</sup> resulta difícil saber individualmente qué pacientes van a tener un mal pronóstico. Entre las distintas series publicadas, la mortalidad oscila entre 15% y 30%.<sup>5</sup> Los hallazgos clínicos que implican un peor pronóstico son una rápida instauración del cuadro, una disminución del nivel de conciencia precoz, la presencia de signos focales, crisis comiciales e infección concomitante.<sup>5</sup>

Parece claro establecer un tratamiento sintomático para combatir la hipertensión intracranal y las crisis comiciales que puedan presentarse. Asimismo, en las asociadas a procesos infecciosos regionales, hay que instaurar tratamiento antibiótico e incluso proceder al desbridamiento o limpieza quirúrgica de la zona afectada.

El tratamiento antitrombótico es fuente de controversia. Mientras algunos autores refieren que no hay evidencia científica para utilizar terapia anticoagulante,<sup>10</sup> son muchos los que abogan por esta alternativa. Sólo hay dos ensayos clínicos controlados y asignados al azar del tratamiento con heparina.<sup>5,13</sup> Ambos mostraron la seguridad del uso de heparina (no hubo incidencia de hemorragias) y la evolución de los pacientes tratados fue mejor, aunque no de manera estadísticamente significativa.

El tratamiento trombolítico carece de estudios controlados y ha sido descrito tanto por instilación local como por vía intravenosa, siempre acompañado de heparina. Ha sido descrita una evolución favorable sin morbilidad importante asociada en varias series con urocinasa, urocinasa con fragmentación mecánica del trombo estreptocinasa y rt-PA. El mecanismo de acción es distinto, mientras que el rt-PA tiene una alta afinidad por la fibrina, la urocinasa y la estreptocinasa activan el sistema plasminógeno-plasmina. La elección de uno u otro no ha sido respaldada por evidencia científica alguna, aunque el rt-PA actúa más rápidamente en la lisis del trombo<sup>14</sup> y tiene propiedades farmacológicas fibrino-selectivas.<sup>13</sup>

Tampoco está establecido si la trombolisis debe continuar hasta la completa disolución del trombo o bastaría con un restablecimiento del flujo. En los estudios publicados no hay uniformidad en cuanto a estos dos aspectos.

El desconocimiento de la historia natural de la enfermedad y la gran variedad de causas y de formas clínicas, hace necesario valorar cada caso y actuar individualmente. Ante un paciente diagnosticado de trombosis venosa cerebral, parece razonable instaurar tratamiento anticoagulante con heparina y reservar la trombolisis para aquellos que, a pesar de estar anticoagulados, presentan un deterioro neurológico progresivo. En el caso que presentamos, la paciente respondió de forma satisfactoria al tratamiento con heparina y desapareciendo la sintomatología neurológica. No obstante hacen falta estudios prospectivos controlados para definir mejor la pauta terapéutica a seguir en los pacientes con trombosis venosa cerebral.<sup>15,16</sup>

La técnica de elección para el diagnóstico y seguimiento de la trombosis venosa cerebral es la RMN y más específicamente la angiorresonancia. La trombosis aparece como una ausencia de flujo y ausencia de señal en las técnicas angiográficas.

Una vez realizado el diagnóstico por imagen, se impone la necesidad de someter al paciente a un estudio sistemático multidisciplinario que nos permita encontrar la causa del proceso trombótico e instaurar un tratamiento etiológico.

En nuestra paciente, una vez descartada la existencia de posibles causas de trombosis de los senos venosos cerebrales: coagulopatía, vasculitis, malformaciones arteriovenosas, se encontró como único factor de riesgo el uso de anticonceptivos.

De tal forma que el evento vascular cerebral puede ser inducido por el uso de anticonceptivos orales (ACO). Propuesto por primera vez en 1962, poco tiempo después que estuvieron disponibles en el mercado. Dos estudios de la Organización Mundial de la salud, determinaron que el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso en extremidades inferiores en usuarios de ACO, es 3-4 veces mayor que en las mujeres no usuarias. Este riesgo es mayor con preparados de tercera generación comparados con los de segunda generación (9.1 v/s 3.5 veces mayor el riesgo).<sup>12,14,17</sup>

Los anticonceptivos pueden ser progestágenos (norelndrona, diacetato de etinediol, noretinodrol, norgestrel o acetato de noretindrona) solos o combinados de progestágenos con estrógenos en diferentes concentraciones (etinilestradiol o mestranol). Su mecanismo de acción es suprimir la ovulación por inhibición de la FSH y la LH.<sup>12</sup>

Los fármacos anticonceptivos no están indicados para las mujeres mayores de 40 años o en las mujeres de menor edad con factores de riesgo cardiovascular como fumadoras (como en el caso descrito), hipertensas, con colesterol elevado o hiperlipemia, diabéticas, jaquecas

(especialmente migrañas complicadas) o durante el puerperio.

El riesgo de accidente vascular cerebral (y entre ellos del aparato visual) está aumentado entre tres y nueve veces y los problemas hemorrágicos retino-cerebrales se multiplican por más de dos: si las pacientes fuman, el riesgo de muerte por accidente vascular atribuible a los anticonceptivos es de 1/100,000 al año en mujeres de menos de 35 años y de 1/10,000 al año en mujeres de más de 35 años.<sup>4</sup> En conclusión, los anticonceptivos orales, a pesar de la seguridad global que parecen tener, deben ser considerados como factores precipitantes y/o desencadenantes de accidentes vasculares, especialmente si existen factores de riesgo como es el tabaco, por lo que se debe evitar este hábito o indicar la utilización de otro método anticonceptivo, ante la gravedad de estos efectos secundarios.<sup>4,18</sup>

## CONCLUSIONES

La TVC es una enfermedad de incidencia desconocida, con expresión clínica variable, asociada con diversos procesos patológicos y un gran número de factores de riesgo, no existiendo correlación entre etiología y sitio de obstrucción (salvo en TVC infecciosa).

La angiografía es el examen que tiene mayor sensibilidad en demostrar el proceso patológico, junto a la RMN, la que está pareciendo como el procedimiento diagnóstico inicial ante la sospecha de TVC.<sup>18</sup>

Los factores clásicamente considerados de peor pronóstico son: velocidad de evolución de la trombosis, presencia de coma, edad del paciente (peor en niños y ancianos) y presencia de déficit neurológico focal.

Los candidatos a investigación de TVC primaria son pacientes con episodios de TVC no explicados y/o embolismo pulmonar a edades menores de 40-45 años, particularmente cuando estos han sido recurrentes y hay una historia familiar positiva. Es aconsejable además estudiar a algunos miembros claves de la familia del paciente (padres e hijos) para documentar la naturaleza hereditaria de la enfermedad aunque sean sintomáticos.<sup>19</sup>

Tomando en cuenta que en el momento no todos los laboratorios tienen las facilidades para realizar estudios funcionales de proteínas, por lo menos se debe solicitar el análisis con inmunoensayo, que detecta las deficiencias del tipo I (es decir la disminución en la concentración plasmática de dichas proteínas) que parecen ser mucho más frecuentes que las del tipo II (en que hay disminución de la actividad pero no de la concentración).

El tratamiento de la TVC es controversial, siendo la terapia anticoagulante la más ampliamente utilizada, in-

cluso en pacientes que cursan con infartos hemorrágicos, junto a otros tratamientos sintomáticos (anticonvulsivantes, antibióticos) y específicos de cada enfermedad de base (inmunosupresores, esteroides, etc.).<sup>20</sup>

Por último, los pacientes con TVC idiopática deben tener seguimiento de su evolución en espera, en algunos casos del desarrollo de la enfermedad causal.

## REFERENCIAS

1. Guerra F. Avances recientes en el diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa cerebral. Medicina Universitaria 2002; 4(14): 15-27.
2. Pujol A, Páramo J. Complicaciones clínicas en una serie de pacientes con anticuerpos anticardiolipina.
3. Suárez AL, Graham RV, Hughes. Manifestaciones neurológicas en el síndrome antifosfolípido. Med Clin (Barc) 2005; 124: 630-3.
4. Tapia J. Enfermedad cerebrovascular y trombofilia. Rev Chil Neuro-Psiquiatr 2002; 40(2).
5. González B. Trombosis venosa cerebral y anticonceptivos. Rev de Ginecología y Obstetricia 2004; 31(9): 342-5.
6. Hurtado Montalbán. Papiledema secundario a trombosis cerebral de los senos venosos. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología 2001; 12.
7. Franco E, Gil E. Trombosis venosa cerebral profunda puerperal. Rev Neurol 1999; 29(8): 722-4.
8. Blasco B. Trombosis venosa intracraneales. Rev Neurol 2002; 25(140): 569-75.
9. Duran P. Anticoagulación oral. An Med Interna (Madrid) 2003; 20(7).
10. Röttger C. Is Heparin Treatment the Optimal Management for Cerebral Venous Thrombosis? Effect of Abciximab, Recombinant Tissue Plasminogen Activator, and Enoxaparin in Experimentally Induced Superior Sagittal Sinus Thrombosis. Stroke 2005; 36: 841.
11. Steve G, Sutton A. Meta-Analysis: The Value of Clinical Assessment in the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. 19 2005; 143(2): 129-39.
12. Vessey MP, Hannaford P. Oral contraception and eye disease: findings in two large cohort studies. Br J Ophthalmol 1998; 82: 538-42.
13. Delgado F. Trombosis venosa cerebral. Tratamiento mediante fibrinólisis local con alteplasa. 2002; 44(1): 23-6.
14. Scoditti U, Buccino GP. Risk of acute cerebrovascular events related to low oestrogen oral contraceptive treatment. Ital J Neurol Sci 1998; 19: 15-9.
15. Farley TM. Combined oral contraceptives, smoking, and cardiovascular risk. J Epidemiol Community Health 1998; 52: 775-85.



16. Zaoui M, Cordebar B. Central retinal vein occlusion in a patient treated with antiandrogenic drug. *J Fr Ophtalmol* 2000; 23: 42-4.
17. Benavides E, Tapia J. Enfermedad cerebrovascular asociada a uso de anticonceptivos orales. *Rev Med Chile* 2002; 26.
18. Pérez F, Bartolomé A. Accidentes vasculares en oftalmología y anticonceptivos orales. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2002; 3-16.
19. Guevara O. Estados de hipercoagulabilidad heredados y trombosis venosa cerebral. Experiencia en 3 casos. *Rev Med Chile* 2002; 130(1).
20. Douketis J. Use of a Clinical Prediction Score in Patients with Suspected Deep Venous Thrombosis: Two Steps Forward, One Step Back? *Ann Intern Med* 2005; 143(2): 140-2.

**Solicitud de sobretiros:**

Dr. José Higinio Pérez Gordillo  
Servicio de Cardiología,  
Hospital Juárez de México  
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160,  
Col. Magdalena de las Salinas,  
Del. Gustavo A. Madero, C.P. 07760,  
México, D.F.