

ORIGINAL

¿Influyen los factores de riesgo de trombosis venosa cerebral en el desarrollo de infarto venoso asociado?

I. Sanz Gallego, B. Fuentes, P. Martínez-Sánchez y E. Díez Tejedor*

Servicio de Neurología, Centro de Ictus, Instituto de Investigación IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 5 de febrero de 2010; aceptado el 30 de septiembre de 2010
Accesible en línea el 8 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Infarto venoso;
Trombosis venosa cerebral;
Factores de riesgo;
Trombofilia;
Anticonceptivos orales

Resumen

Introducción: La trombosis venosa cerebral (TVC) es un proceso multifactorial con amplio espectro clínico y de factores de riesgo (FR), que puede presentar o no infarto venoso. Estudiamos los FR que influyen en el desarrollo del infarto venoso en pacientes con diagnóstico de TVC.

Pacientes y métodos: Estudio observacional con inclusión de pacientes consecutivos con diagnóstico de TVC atendidos por la Unidad de Ictus del servicio de Neurología entre los años 1995 y 2007. Se identifican los FR y se analiza su distribución en función de la presencia del infarto venoso.

Resultados: Se incluyeron 52 pacientes (37 mujeres; 71,15%) con edad media de 46,73 años (18-78 años). Los factores de riesgo de TVC más frecuentes fueron los estados de hipercoagulabilidad hereditarios (26,92%) y el uso de anticonceptivos orales (ACO) (25% del total muestral y 35,13% de las mujeres). Entre los FR identificados en pacientes con infarto venoso predominan los trastornos de hipercoagulabilidad hereditarios (40,9%) mientras que en los casos sin infarto venoso, el factor más frecuente es el uso de ACO (26,7%; 38% de las mujeres), estando presentes los estados de hipercoagulabilidad sólo en el 16,5%. No observamos ningún caso de infarto venoso con tratamiento ACO y sin estado de hipercoagulabilidad asociado.

Conclusiones: En los pacientes con infarto venoso asociado a TVC parece existir un diferente perfil de factores de riesgo asociado, predominando la presencia de estados protrombóticos hereditarios.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ediezt@meditex.es (E. Díez Tejedor).

KEYWORDS

Venous infarction;
Cerebral venous thrombosis;
Risk factors;
Thrombophilia;
Oral contraceptives

Do cerebral venous thrombosis risk factors influence the development of an associated venous infarction?

Abstract

Introduction: Cerebral venous thrombosis (CVT) is a multifactorial process with a wide clinical spectrum and many associated risk factors (RF) that could be complicated with venous infarction (VI). We study the influence of RF in the developing of venous infarction in patients with CVT. **Patients and methods:** An observational study with consecutive inclusion of patients with CVT diagnosis admitted to the Stroke Unit of a Neurology Department between 1995 and 2007. RF were identified and their distribution according to the presence of VI was analysed.

Results: A total of 52 patients were included (37 female; 71.15%) with mean age of 46.73 years (range 18-78 years). The most frequent RF associated with CVT were thrombophilia (26.92%) and oral contraceptives (OC) (25% of all the patients and in 35.13% of females). The most frequent RF in patients with venous infarction was thrombophilia (40.9%), whilst in the CVT group without venous infarction the use of oral contraceptives predominated (26.7% of the total sample; 38% of females), with thrombophilic states only being detected in 16.5%. No cases of venous infarction were found in the group of patients with oral contraceptives but without an associated thrombophilic state.

Conclusion: There appears to be a different profile of associated RF in patients with venous infarction associated to CVT, with the presence of thrombophilia prevailing.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La trombosis venosa cerebral (TVC) es una entidad clínica muy poco frecuente (0,5% del total de ictus)¹ que consiste en la oclusión del flujo en el sistema venoso cerebral y sus senos^{2,3}. Desde el punto de vista patogénico, la trombosis venosa se considera un proceso continuo en el cual el balance entre los procesos protrombóticos y trombolíticos se encuentra alterado, llevando con el tiempo a la formación de un trombo venoso. La formación de éste se debe a factores que se relacionan con la triada de Virchow: estasis venoso, cambios en la pared de los vasos y cambios en la composición de la sangre^{3,4}.

Se han identificado muchos factores de riesgo asociados a la TVC que tienen efectos aditivos entre ellos, de tal forma, que la TVC es en último caso, un proceso multifactorial^{5,6}. De hecho, hasta en el 44% de los pacientes se ha demostrado la presencia de más de un factor de riesgo⁷. Los más frecuentemente asociados con las TVC son el uso de anticonceptivos orales y los estados de hipercoagulabilidad hereditarios³. Además, algunos estudios sugieren que la combinación de los anticonceptivos orales y las trombofilias aumentan el riesgo de TVC de forma importante^{6,8-10}.

Teniendo en cuenta el amplio espectro de factores de riesgo, la heterogeneidad clínica de las TVC tanto en el patrón de presentación (agudo, subagudo o crónico) como en los síntomas acompañantes, con o sin desarrollo de infartos venosos, es posible que algunos factores de riesgo estén especialmente implicados en el desarrollo de estos últimos. Por otra parte, hasta el momento no existen estudios que analicen de forma específica la presencia de las distintas mutaciones que condicionan un estado protrombótico en pacientes con TVC comparando los pacientes con y sin infarto venoso.

El objetivo de este trabajo es identificar los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de infarto venoso en pacientes con TVC.

Pacientes y métodos

Estudio observacional con la inclusión de pacientes consecutivos con el diagnóstico de TVC atendidos por Unidad de Ictus del servicio de Neurología de nuestro hospital entre los años 1995 y 2007. Las fuentes de búsqueda de pacientes ha sido la base de datos de la Unidad de Ictus y las historias clínicas de los pacientes ingresados con diagnóstico de TVC en el servicio de Neurología.

En todos los pacientes se recogieron datos sobre las siguientes variables: edad, sexo, síntomas y la presencia de los siguientes factores de riesgo: infecciones sistémicas o de estructuras cercanas (cabeza y cuello), precipitantes mecánicos (intervenciones neuroquirúrgicas, traumatismos craneoencefálicos y punciones lumbares realizados en el último mes antes del inicio de la clínica), infecciones, neoplasias, alteraciones hematológicas: trombocitosis (cifras de plaquetas superiores a 400.000/mcl), poliglobulia (hematocrito superior al 50%), anemia (presencia de menos de $4,2 \times 10^6/\text{mm}^3$ eritrocitos en varones o de menos de $3,6 \times 10^6/\text{mm}^3$ eritrocitos en mujeres), estados protrombóticos hereditarios y adquiridos, vasculitis, enfermedades inflamatorias sistémicas, embarazo, puerperio, infecciones, consumo de fármacos o de drogas, y deshidratación. El estudio de hipercoagulabilidad incluía la determinación de hiperhomocisteinemia, anticuerpos antifosfolípido, déficit de proteína S, déficit de proteína C, resistencia a la proteína C activada, déficit de antitrombina III, déficit de factor II, presencia del factor V de Leiden, mutación G20210A de la protrombina y mutación C667T de la meti-

lenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR). En algunos casos no se realizó estudio de hipercoagulabilidad a criterio del médico responsable del paciente puesto que ya se habían encontrado otras causas para la TVC. Se consideraron pacientes con síndrome antifosfolípido aquellos que presentaron anticuerpos antifosfolípido positivos (anticardiolipina o anticoagulante lúpico), pudiendo asociar además historia de abortos. El diagnóstico de infarto venoso se basó en los criterios del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología¹¹. Las técnicas de neuroimagen utilizadas para su diagnóstico fueron tomografía computerizada con contraste, resonancia magnética cerebral, angio-resonancia magnética cerebral o arteriografía cerebral por sustracción digital según los casos y a criterio del médico responsable del paciente.

Todos los datos se incluyeron en una base de datos (Microsoft® office Excel 2003) específicamente diseñada para este estudio.

Análisis estadístico

En primer lugar se presentan los resultados del análisis descriptivo de la serie, expresando las variables cualitativas en número y porcentaje y las variables cuantitativas en media, mediana, rango y moda. Posteriormente, se realiza un análisis comparativo de la presencia de factores de riesgo en función de la presencia de infarto venoso mediante test de Chi-cuadrado.

Resultados

Se incluyen 52 pacientes con diagnóstico de TVC atendidos en el período de estudio. La mayoría, 37 (71,15%), eran mujeres. La edad media de los pacientes fue de 46,73 años (rango 18-87 años). La forma de presentación subaguda fue la más frecuente en 29 casos (55,77%), y la cefalea el síntoma más frecuente en 43 casos (82,69%), seguido de otros síntomas (náuseas, vómitos, déficit sensitivo, mareo, alteraciones del leguaje, afectación de nervios craneales no oculomotores) en 36 casos (69,23%). Presentaron hipertensión intracraneal 24 casos (46,15%), en 22 casos (42,30%) infarto venoso, y de ellos, asociaron hemorragia 11 casos (50%) (tabla 1). Las características sobre los estudios de neuroimagen realizados y los hallazgos en los mismos se recogen en la tabla 2.

Se identificaron factores de riesgo en 40 casos (76,92%), de los que 23 (44,23%) tenían 2 o más (fig. 1). El factor más frecuente fue la presencia de estados protrombóticos hereditarios (26,92%); seguido del uso de anticonceptivos orales que aparece en 13 pacientes (25% del total y 35,13% del grupo de mujeres y por tanto el más frecuente en este grupo) (tabla 3).

En 42 casos (80,77%) se realizó estudio de hipercoagulabilidad. Los trastornos protrombóticos hereditarios más frecuentes fueron la mutación C677T para el gen de la MTHFR y la mutación G20210A de la protrombina, presentes en 4 pacientes cada una. En 2 casos (4,76%) se detectó más de una mutación: combinación de factor V de Leiden y mutación G20210A de la protrombina, y de

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes

	Nº (%) pacientes (N = 52)
<i>Edad media</i>	46,7 años (rango: 18-87 años)
<i>Mujeres/hombres</i>	37 (71,1%) / 15 (28,8%)
<i>Forma de presentación</i>	
Agudo	21 (40,4%)
Subagudo	29 (55,8%)
Crónico	2 (3,8%)
<i>Manifestaciones neurológicas</i>	
Cefalea	43 (82,7%)
Alteraciones visuales	7 (13,5%)
Papiledema	17 (32%)
Parálisis de nervios oculomotores	7 (13,5%)
Alteración del nivel de consciencia	8 (15,4%)
Alteración del comportamiento	5 (9,6%)
Hemiparesia	13 (25%)
Crisis parciales	0 (0%)
Crisis generalizadas	14 (26,9%)
Otros	36 (69,2%)
Infarto venoso/no infarto venoso	22 (42,3%) / 30 (57,7%)

Tabla 2 Datos de neuroimagen

	Nº (%) pacientes
<i>Técnicas de neuroimagen empleadas para el diagnóstico</i>	
Resonancia magnética	49 (94,1%)
Angio-resonancia magnética	
Arteriografía	2 (3,8%)
Tomografía computerizada con contraste	1 (1,9%)
<i>Estructuras venosas afectadas</i>	
Seno longitudinal superior	20 (38,4%)
Seno longitudinal inferior	0 (0,0%)
Seno transversal izquierdo	26 (50,0%)
Seno sagital izquierdo	14 (26,9%)
Vena yugular izquierda	6 (11,5%)
Seno transversal derecho	15 (28,8%)
Seno sagital derecho	7 (13,4%)
Vena yugular derecha	3 (5,7%)
Seno recto	15 (28,8%)
Venas cerebrales profundas	5 (9,6%)
Venas corticales	2 (3,8%)
Otras (colaterales, cerebelosas)	8 (15,3%)
Pacientes con afectación de varias estructuras venosas	37 (71,1%)
<i>Infarto cerebral N=22 (42,3%)</i>	
Infarto cerebral hemisférico izquierdo	11 (21,1%)
Infarto cerebral hemisférico derecho	7 (13,4%)
Infarto cerebral bilateral	2 (3,8%)
Infarto cerebeloso	2 (3,8%)

Tabla 3 Factores de riesgo identificados en relación con la trombosis venosa cerebral

Factor de riesgo	Nº (%) pacientes
<i>Infección local</i>	2 (3,8%)
<i>Infecciones sistémicas</i>	2 (3,8%)
<i>Traumatismo craneoencefálico</i>	2 (3,8%)
<i>Cirugía hace menos de 1 mes</i>	1 (1,9%)
<i>Embarazo</i>	2 (3,8%)
<i>Post-aborto</i>	1 (1,9%)
<i>Abortos previos</i>	2 (3,8%)
<i>Uso de anticonceptivos orales (totales)</i>	13 (25%)
Mujeres	13 (35,1%)
<i>Cáncer</i>	1 (1,9%)
<i>Trombocitosis</i>	2 (3,8%)
<i>Anemia</i>	5 (9,6%)
<i>Poliglobulia</i>	6 (11,5%)
<i>Enfermedad inflamatoria intestinal</i>	4 (7,6%)
<i>Vasculitis (enfermedad de Behçet, lupus)</i>	2 (3,8%)
<i>Trombosis otra localización</i>	5 (9,6%)
<i>Drogas</i>	1 (1,9%)
<i>Hiperhomocisteinemia</i>	4 (7,6%)
<i>Anticuerpos antifosfolípido</i>	2 (3,8%)
<i>Trastorno de hipercoagulabilidad hereditario</i>	14 (26,9%)
Aumento de factor VIII	1 (1,9%)
Déficit de proteína S	2 (3,8%)
Déficit de factor II	1 (1,9%)
Factor V de Leiden	2 (3,8%)
Mutación G20210A de la protrombina	4 (7,6%)
Mutación C667T de la MTHFR	4 (7,6%)
Déficit de antitrombina III	0 (0,0%)

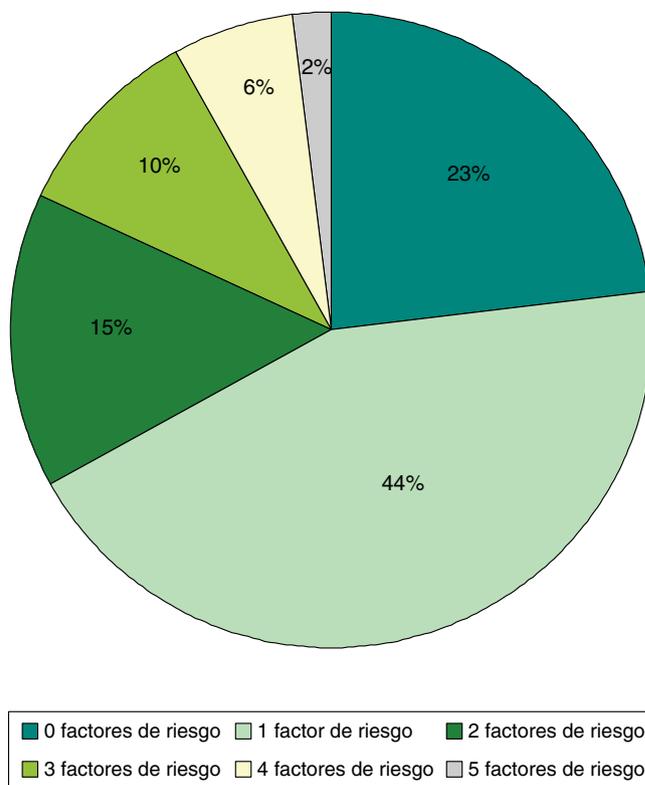


Figura 1 Distribución según número de factores de riesgo identificados.

la mutación G20210A de la protrombina y la C677T de la MTHFR.

La combinación de factores de riesgo más frecuentemente asociada a las trombosis venosas cerebrales fue el uso de anticonceptivos orales junto con la presencia de trombofilias hereditarias (como la presencia del factor V de Leiden, mutación G20210A de la protrombina, mutación C677T de la

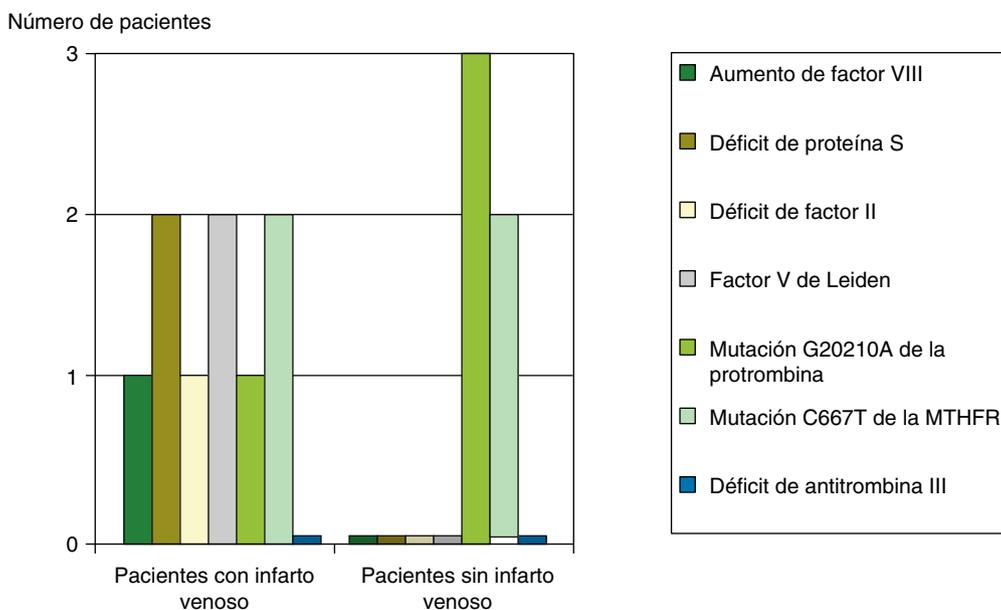


Figura 2 Distribución de factores protrombóticos según la presencia o no de infarto venoso.

Tabla 4 Factores de riesgo identificados en relación con la trombosis venosa cerebral según se asocien o no a infarto venoso

Factor de riesgo asociado	Pacientes con infarto venoso (N = 22)		Pacientes sin infarto venoso (N = 30)		p
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%	
Infección local	0	0%	2	6,7%	NS
Infecciones sistémicas	1	4,5%	1	3,3%	NS
Traumatismo craneoencefálico	2	9,09%	0	0%	NS
Cirugía hace menos de 1 mes	0	0%	1	3,3%	NS
Embarazo	0	0%	2	6,7%	NS
Post-aborto	1	4,5%	1	3,3%	NS
Abortos previos	1	4,5%	1	3,3%	NS
Uso de anticonceptivos orales	5	22,7%	8	26,7%	NS
Uso de anticonceptivos orales (mujeres)	5	31,2%	8	38%	NS
Cáncer	1	4,5%	0	0%	NS
Trombocitosis	2	9%	0	0%	NS
Anemia	3	13,6%	2	6,7%	p = 0,056
Poliglobulia	5	22,7%	1	3,3%	NS
Enfermedad inflamatoria intestinal	2	9,0%	2	6,7%	NS
Vasculitis	0	0%	2	6,7%	NS
Trombosis venosa otra localización	2	9,0%	3	0,1%	NS
Drogas	0	0%	1	3,3%	NS
Hiperhomocisteinemia	2	9,0%	2	6,7%	NS
Síndrome antifosfolípido	1	4,5%	1	3,3%	NS
Trastorno de hipercoagulabilidad hereditario	9	40,9%	5	16,7%	p = 0,051
Anticonceptivos orales y trastornos de hipercoagulabilidad asociado (mujeres)	5	31,2%	2	9,6%	p < 0,05
Anticonceptivos orales sin asociar trastorno de hipercoagulabilidad (mujeres)	0	0%	6	28,5%	NS

MTHFR, resistencia a la proteína C activada y déficit de proteína S), que aparecen en 7 casos (13,46% respecto del total de pacientes y en el 18,92% de mujeres).

Al analizar la distribución de los factores de riesgo en la existencia o no de infarto venoso cerebral, observamos que para los pacientes con infarto venoso el factor más frecuente fue la presencia de estados hereditarios protrombóticos (40,9%), que sólo estaban presentes en el 16,7% de los pacientes sin infarto venoso, siendo el factor de riesgo más frecuente en este grupo el uso de anticonceptivos orales (tabla 4).

Hay que destacar, que todas las pacientes que tenían un infarto venoso y también tomaban anticonceptivos orales además asociaban un trastorno de hipercoagulabilidad hereditario (5/5), frente a sólo 2/8 casos con trombosis venosa cerebral sin infarto venoso ($p < 0,05$).

Las mutaciones déficit de proteína S, aumento de factor VIII, déficit de factor II, presencia de factor V de Leiden y déficit de antitrombina III no fueron encontradas en los pacientes que no desarrollaron infarto venoso (fig. 2).

Discusión

Hasta el momento, el análisis más completo de factores de riesgo para TVC procede del estudio internacional ISCVT³

que recogió datos de 624 pacientes procedentes de 89 centros en 21 países. El más frecuente fue el uso de anticonceptivos orales (54,30% en mujeres), seguido de la presencia de trombofilias hereditarias (22,40%). Sin embargo, no se analizó específicamente el tipo de las mismas y si existían diferencias en el patrón de factores de riesgo en aquellos pacientes que desarrollaban infarto venoso.

Otros estudios que analizan la frecuencia de estos factores de riesgo en áreas geográficas concretas como Líbano, Brasil, Canadá, Alemania e, Inglaterra coinciden en la importancia de los estados protrombóticos hereditarios, siendo los más frecuentes la mutación C667T de la MTHFR (33-50%), el factor V de Leiden (13-31%) y la mutación G20210A de la protrombina (8-23%)¹²⁻¹⁷. En España existen datos procedentes de una serie realizada en Gran Canaria que muestran un predominio de la mutación G20210A de la protrombina (28%)¹⁷. Otra serie de Ciudad Real muestra etiologías muy variadas, siendo la más frecuente la relación con el puerperio y en ella tan sólo se encontró un paciente con déficit de factor V de Leiden¹⁸. En otro estudio de Madrid el factor de riesgo más frecuente hallado fueron los trastornos protrombóticos hereditarios (20,3%), y entre ellos los más frecuentes fueron la mutación G20210A de la protrombina (12,7%) y el factor V de Leiden (3,8%)¹⁹. Nuestro estudio confirma la importante asociación de trastornos trombofílicos hereditarios en pacientes con TVC (siendo las mutaciones C667T de la MTHFR y la G20210A de la protrombina las más frecuen-

tes) además de la influencia de la toma de anticonceptivos orales en el grupo de mujeres.

El uso de anticonceptivos orales se encuentra presente en un amplio porcentaje de mujeres con trombosis venosa cerebral (12-84%)^{8,12,14,17,20}. Sin embargo, no se ha analizado específicamente la asociación de la toma de anticonceptivos orales con los estados protrombóticos de base hereditaria en el desarrollo de TVC e infarto venoso.

El principal hallazgo de nuestro estudio es la constatación de un diferente perfil de factores de riesgo en los casos de TVC con infarto venoso, predominando los factores protrombóticos hereditarios que aparecen hasta en el 40% de los casos. Por otra parte, aunque no se observan diferencias significativas en el porcentaje de mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales en TVC con o sin infarto venoso, llama la atención que sólo en los casos que asociaban uso de anticonceptivos orales y trastornos hereditarios de hipercoagulabilidad presentaron infarto venoso. Esto sugiere que el uso de anticonceptivos orales podría no ser factor suficiente para el desarrollo de infartos venosos en pacientes con TVC, sino que requieren asociarse a un factor protrombótico hereditario.

En series previas se ha descrito la importancia de las trombofilias y del uso de anticonceptivos orales como factores relacionados con las TVC; pero no se había analizado de forma específica la presencia de infartos venosos asociados a las mismas, y tampoco la relación entre estos y los factores de riesgo^{6,8-10}. Esto es importante ya que la presencia de infartos venosos, y sobre todo los hemorrágicos, son predictores de mal pronóstico tanto en mortalidad como en morbilidad de las TVC^{4,20,21} y pueden conllevar una menor supervivencia y la presencia de mayores secuelas.

Además hemos observado, que la resistencia a proteína C activada, déficit de proteína S, déficit de factor II y factor V de Leiden sólo aparecen en los pacientes con infarto venoso, lo que sugiere que podría existir un perfil diferente de distribución de las alteraciones trombofílicas en los pacientes con y sin infarto venoso, sin embargo, para poder comprobar esto sería necesario un estudio con mayor tamaño muestral. Además hubiera sido de interés la realización de un estudio multivariante para evaluar si existe influencia de otros factores sobre el desarrollo de infarto venoso, pero no se pudo hacer por el pequeño tamaño de la serie.

Llama la atención la tendencia a mayor presencia de anemia en el grupo de pacientes con infarto venoso (13,6%) que sin el mismo (6,7%). Aunque la anemia es una causa conocida de trombosis venosa cerebral que aparece en hasta el 9,2% de los casos³, no hay datos que la relacionen específicamente con el desarrollo o no de infarto venoso.

Aunque en estudios previos se ha señalado la importancia del uso de anticonceptivos orales como factor de riesgo, nuestro estudio añade la observación de que probablemente es necesaria la concomitancia con trastornos protrombóticos para el desarrollo de infartos venosos. Por ello, sería recomendable la realización de estudios de hipercoagulabilidad en pacientes en las que se va a iniciar tratamiento con anticonceptivos orales. No obstante, estudios con un mayor tamaño muestral podrían ofrecer más datos en cuanto a la posible asociación entre la TVC en infartos venosos y los estados de hipercoagulabilidad, así como el papel del uso de anticonceptivos orales en su desarrollo.

En conclusión, el factor de riesgo más frecuente en el desarrollo de infarto venoso asociado a TVC es la existencia de un estado protrombótico hereditario (hasta en el 40% de los pacientes). El riesgo de los anticonceptivos orales parece venir determinado por la coexistencia con un estado de hipercoagulabilidad que potenciaría los efectos protrombóticos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007;6:162–70.
2. Allroggen H, Abbott RJ. Cerebral venous sinus thrombosis. *Postgrad Med J*. 2000;76:12–5.
3. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004;35:664–70.
4. de Freitas GR, Bogousslavsky J. Risk factors of cerebral vein and sinus thrombosis. *Front Neurol Neurosci*. 2008;23:23–54.
5. Sheerani M, Urfy MZ. Oral contraceptives and cerebral venous thrombosis: case report and a brief review of literature. *J Pak Med Assoc*. 2006;56:559–61.
6. Saadatnia M, Fatehi F, Basiri K, Mousavi SA, Mehr GK. Cerebral venous sinus thrombosis risk factors. *Int J Stroke*. 2009;4:111–23.
7. Otrrock ZK, Taher AT, Shamseddeen WA, Mahfouz RA. Thrombophilic risk factors among 16 Lebanese patients with cerebral venous and sinus thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26:41–3.
8. de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, Vanderbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in (correction of who are) carriers of hereditary prothrombotic conditions. The cerebral sinus thrombosis study group. *BMJ*. 1998;316:589–92.
9. Martinelli I, Bataglioli T, Pedrotti P, Cattaneo M, Manucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood*. 2003;102:1363–6.
10. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Eng J Med*. 1998;338:1793–7.
11. Díez-Tejedor en nombre del Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. España: Sociedad Española de Neurología; 2006.
12. Appenzeller S, Zeller CB, Annichino-Bizzachi JM, Costallat LT, Deus-Silva L, Voetsch B, et al. Cerebral venous thrombosis: influence of risk factors and imaging findings on prognosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107:371–8.
13. Gadelha T, André C, Jucá AA, Nucci M. Prothrombin 20210A and oral contraceptive use as risk factors for cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19:49–52.
14. Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain*. 2005;128:477–89.

15. Stolz E, Kemkes-Matthes B, Pötzsch B, Hahn M, Kraus J, Wirbartz A, et al. Screening for thrombophilic risk factors among 25 German patients with cerebral venous thrombosis. *Acta Neurol Scand.* 2000;102:31–6.
16. Hillier CE, Collins PW, Bowen DJ, Bowley S, Wiles CM. Inherited prothrombotic risk factors and cerebral venous thrombosis. *QJM.* 1998;91:677–80.
17. González-Hernández A, Fabre-Pi O, López-Fernández JC, Araña-Toledo V, López-Veloso C, Suárez-Muñoz J. The prevalence of clotting disorders in a series of cases of thrombosis of the cerebral venous sinuses. *Rev Neurol.* 2007;45:661–4.
18. Flores Barragan JM, Hernández González A, Gallardo Alcañiz MJ, del Real Francia MA, Vaamonde Gamo J. Clinical and therapeutic heterogeneity of cerebral venous thrombosis: a description of a series of 20 cases. *Rev Neurol.* 2009;49:573–6.
19. Alonso Cánovas A, Masjuan J, González Valcárcel J, Matute Lozano MC, García Caldentey J, Alonso Arias MA, et al. Cerebral venous thrombosis: when etiology makes the difference. *Neurologia.* 2009;24:439–45.
20. Dentali F, Gianni M, Crowther MA, Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood.* 2006;108:1129–34.
21. Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F, ISCVT Investigators. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2005;36:1720–5.