

CASOS CLÍNICOS

Trombosis venosa cerebral y anticonceptivos orales: estudio de 1 caso

M. Catalina^a, I. González-Blanco^a, S. Grau^a, F.J. Marina^a,
A. Vara^b e I. Tarancón^a

^aServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España. ^bServicio de Radiología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España.

ABSTRACT

Cerebrovascular disease is the third cause of death in the western world, and one of the pathologies with greatest morbidity. Although it generally predominates in older age groups, recently the incidence of cerebral vascular thrombosis in women of less than 45 years has grown, and in many cases this is associated to oral contraception.

The Spanish Agency of Medicines considers the risk of venous thromboembolism in healthy women aged between 15 and 44 years that did not take oral contraception to be 5-10 cases per 100,000 women per year. However in women of this age group who did take oral contraception, that contained of at least 20µg of ethinyl-estradiol in combination with desogestrel or gestodene, the risk increases to 30-40 cases per 100,000 women per year.

We present the case of a 26-year-old patient with a diagnosis of thrombosis of the sigmoid sinus with intracranial hypertension, being the only risk factor the oral contraceptives.

INTRODUCCIÓN

En la mayoría de los países desarrollados los accidentes cerebrovasculares constituyen la tercera causa de muerte y generan una gran morbilidad. Se estima una incidencia media de 200 casos por 100.000 habitantes/año, asociada con factores como la raza, el sexo, la patología médica previa, los hábitos tóxicos, los regímenes alimenticios, etc., pero sobre todo se relaciona con la edad y su incidencia aumenta conforme envejece la población.

En los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia en mujeres jóvenes asociado con la toma de anticonceptivos orales (ACO) como factor de riesgo único o coadyuvante del ictus cerebral¹.

La Agencia Española del Medicamento en una comunicación sobre «Riesgos de Medicamentos» de octubre de 2001, notificó el resultado de una evaluación sobre el riesgo de tromboembolia venosa asociado con el uso de ACO de tercera generación. En ella se estimó que dicho riesgo en mujeres sanas entre 15 y 44 años de edad que no tomaban ACO era de 5-10 casos por 100.000 mujeres/año, mientras que en las mujeres que tomaban ACO que contenía menos de 50 µg de etinilestradiol con levonogestrel aumentaba hasta 20 casos por cada 100.000 mujeres/año, y era de unos 30-40 casos por cada 100.000 mujeres/año en las que tomaban ACO que contenían al menos 20 µg de etinilestradiol en combinación con desogestrel o gestodeno.

El síntoma más frecuente que aparece en los casos de trombosis venosa cerebral (TVC) es la cefalea, que según las distintas series se presenta en un 65% de los casos^{2,3}. Otros síntomas frecuentes de presentación son los siguientes: náuseas, vómitos, crisis epilépticas, déficit motor, afasia, disminución del nivel de conciencia, déficit sensitivo, alteración de los pares craneales, encefalopatía, alteraciones visuales o signos meníngicos. El diagnóstico, orientado por la clínica, se confirma mediante la resonancia magnética (RM), que ha permitido en los últimos años una filiación más precoz del problema y una menor demora terapéutica.

CASO CLÍNICO

En julio de 2003 acudió al servicio de urgencias de nuestro hospital una mujer de 26 años de edad, sin antecedentes de interés, sin hábitos tóxicos, en tratamiento con ACO de baja dosis y gestágeno de tercera generación desde hacía 8 meses (Meliane®: 0,075 mg de gestodeno y 0,020 mg de etinilestradiol). La paciente refería episodios de pérdida de visión bilateral de unos 4 días de evolución, acompañada de cefalea frontal y disminución de agudeza visual un mes antes, agravadas en los últimos días.

A la exploración, se encontraba consciente, orientada y colaboradora, sin hallazgos significativos en la

Aceptado para su publicación el 10 de mayo de 2004.

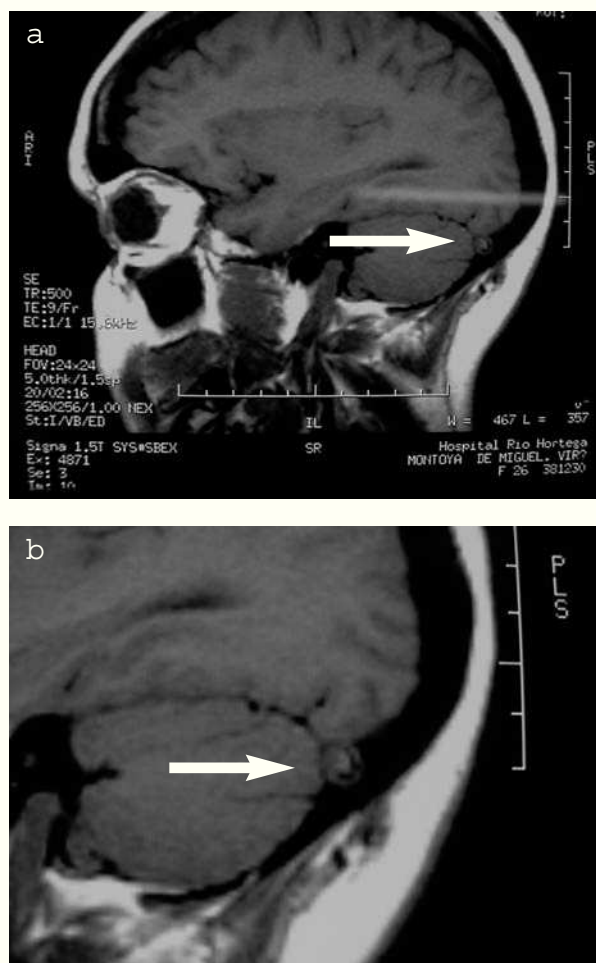


Fig. 1 a.b Trombosis del seno.

exploración general. En la exploración neurológica, sin embargo, se objetivó un edema de la papila bilateral, con hemorragias puntiformes y en astilla, y leves exudados. Los pares craneales, el sistema motor y sensitivo, la coordinación, la estabilidad y la marcha eran normales.

Se retiró la ingesta de ACO y se practicaron diferentes exploraciones complementarias, entre ellas una analítica sanguínea con hemograma, bioquímica y coagulación, que resultaron normales. El cortisol basal también era normal. Se realizó al tiempo un estudio hemático de trombofilia, que se informó como negativo. La serología para lúes *Brucella* y *Borrelia* fue negativa. El electroencefalograma (EEG) y la radiografía torácica realizados tampoco resultaron significativos. En la tomografía computarizada de urgencias no se ha-

llaron alteraciones. Se recogió una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante una punción lumbar en decúbito lateral, y se obtuvo un líquido claro, con presión normal, acelular, con glucosa y proteínas normales y estéril (fig. 1a.b).

La paciente ingresó en planta para completar el estudio mediante RM, que informó de una trombosis completa del seno sigmoideo y parcial del seno transversal del lado izquierdo. Se realizó una consulta al servicio de oftalmología, donde se diagnosticó a la paciente de una pérdida de agudeza visual de 0,8 en ambos ojos, y se confirmó la persistencia de un edema de la papila bilateral y escotomas centrales en ambos ojos (fig. 2 y 3).

Con el diagnóstico de síndrome de hipertensión intracraneal por trombosis completa del seno sigmoideo y parcial del seno transversal del lado izquierdo, se inició tratamiento con acetazolamida (Hedemos®) y clopidogrel (Iscover®) a dosis habituales, con lo que la paciente presentó una mejoría de su cefalea y de la agudeza visual. En la actualidad, la paciente se encuentra asintomática y sólo precisa controles oftalmológicos ambulatorios.

DISCUSIÓN

La TVC se considera una grave enfermedad, de difícil diagnóstico y manejo terapéutico complicado, que se asocia en la mayoría de las ocasiones a un infortunado pronóstico. Aparece con una frecuencia de unos 200 casos por 100.000 habitantes/año, pero esta incidencia se reduce a 5-8 casos/100.000 habitantes/año en pacientes jóvenes.

La RM ha aportado al diagnóstico de esta afección la posibilidad de una visión directa del seno trombozado y permite la realización de la llamada angiorrisonancia, que sin duda ha colaborado enormemente a la mejor y más rápida filiación de este proceso.

La presentación clínica de la TVC es muy variable y puede iniciarse de forma aguda o crónica, con cuadros de hipertensión intracraneal o con signos de focalidad. Según Morales-Ortiz et al⁴, en un estudio realizado sobre 12 casos de TVC, la cefalea se presentó como el síntoma más frecuente en un 83,3% de los casos, seguido de náuseas y vómitos (66,7%) o déficit focales (50%). Hasta en la mitad de los pacientes el modo de presentación fue de curso subagudo, y en un 66% de los casos apareció una hipertensión intracraneal progresiva.

Lleó et al estudiaron 17 casos de TVC y encontraron una distribución semejante en cuanto a la aparición de los síntomas, con una frecuencia de cefalea en su serie de un 76%. Abdulkader et al² revisaron 40 ca-



Fig. 2. Seno trombosado.

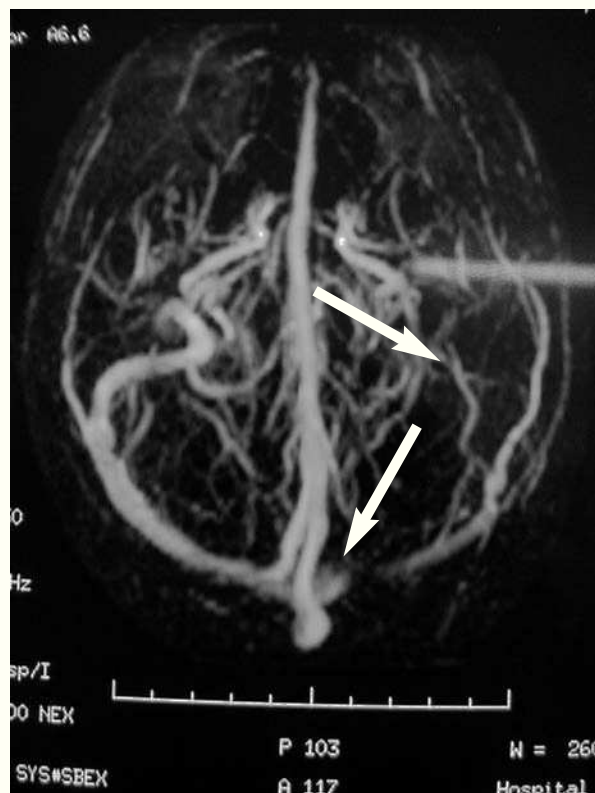


Fig. 3. Angiorresonancia. Obsérvese el defecto de repleción del seno sigmoideo y transverso.

sos de pacientes afectados de TVC con edades comprendidas entre 16 y 40 años. De ellos, un 82% presentó cefalea en el momento del diagnóstico y hasta en un 80% de los pacientes se diagnosticó un edema

de papila. La paciente de este caso clínico presentaba también una cefalea frontal, que se fue desarrollando de manera subaguda y se agravó en el momento de su consulta. Se acompañaba de una pérdida de visión bilateral y en el examen del fondo de ojo se objetivó un edema de la papila bilateral, por lo que se estableció el diagnóstico de síndrome de hipertensión intracraneal.

La enfermedad cerebrovascular es muy rara en mujeres jóvenes. Cuando aparece antes de los 45 años de edad, suele deberse a enfermedades sistémicas (metástasis, abscesos cerebrales, enfermedades desmielinizantes, meningitis, cardiopatías, alteraciones hematólogicas y coagulopatías, sobre todo las secundarias a la ingesta de ACO y las relacionadas con el parto y el puerperio). Sin embargo, en los últimos años se ha observado un incremento de la incidencia de tromboembolia venosa en mujeres jóvenes asociado con el uso de ACO de tercera generación, que incluyen en su composición desogestrel o gestodeno. En la paciente del presente caso, joven y sin enfermedades concomitantes, no encontramos ningún otro factor de riesgo salvo la ingesta de ACO de tercera generación. No era hipertensa ni fumadora ni presentaba alteraciones de la coagulación. Además, esta complicación se presentó durante el primer año de uso del anticonceptivo.

El Comité de Especialidades Farmacéuticas, en una revisión del tema realizada desde 1995 hasta septiembre de 2001, reconocía la tromboembolia venosa (TEV) como una posible reacción adversa asociada a cualquier tipo de ACO, especialmente durante el primer año de utilización, pero con una frecuencia baja y, por tanto, con una relación beneficio/riesgo favorable. Sin embargo, el riesgo de TEV para los ACO de tercera generación (que contienen al menos 20 µg de etinilestradiol asociado a desogestrel o gestodeno) se estimó superior al de los ACO de segunda generación durante el primer año de uso.

Scoditti et al⁶ estudiaron la relación entre los accidentes cerebrovasculares agudos y el tratamiento con ACO, y hallaron un aumento del riesgo de trombosis cerebral y de ictus isquémico en las usuarias de anticoncepción hormonal. No se encontraron evidencias de un aumento del riesgo de trombosis venosa o arterial retiniana.

Buccino et al⁷ publicaron en 1999 una serie de 23 casos de TVC, de los cuales el 68% eran pacientes en tratamiento con ACO de baja dosis (< 50 µg de estrógenos), y encontraron un riesgo incrementado de trombosis venosa y de senos cerebrales asociado al consumo de dichos ACO.

Kemmeren et al⁸ encontraron un incremento del riesgo de trombosis venosa de un 1,5/10.000 mujeres/año en las consumidoras de ACO de tercera generación,

respecto a las que tomaban ACO de segunda generación. Este riesgo aumentaba hasta 6,6 por cada 10.000 mujeres/año en caso de nuevas usuarias.

No obstante, en un estudio de casos y controles publicado por Lidegaard en 2002⁹, en el que se realizó un análisis multivariante sobre la asociación entre ACO y trombosis cerebral, se llegó a la conclusión de que el riesgo de accidente cerebrovascular era mayor con los ACO que contenían gestágenos de segunda generación con respecto a los de tercera generación. A su vez, Heinemann et al¹⁰ no encontraron diferencias en el riesgo asociado con los accidentes isquémicos entre los anticonceptivos de segunda y tercera generación.

Por tanto, en la bibliografía hay una gran controversia respecto a este tema, y posiblemente se requieran nuevos estudios aleatorizados que comparen el riesgo de accidentes cerebrovasculares asociados con el consumo de ACO entre preparados que contengan igual dosis de etinilestradiol combinado con gestágenos de segunda y tercera generación. Hasta ahora, los datos disponibles sugieren un aumento del riesgo al utilizar ACO que contienen al menos 30 µg de etinilestradiol en combinación con desogestrel o gestodeno, frente a los que contienen la misma cantidad de etinilestradiol combinado con levonorgestrel, con una estimación del riesgo relativo entre 1,5 y 2. La exposición de nuestro caso intenta ser una descripción puntual de una enfermedad cuya relación con la anticoncepción hormonal no está aún aclarada. Sin embargo, debemos afirmar que tras evaluar a la paciente no encontramos un factor de riesgo diferente del hecho de ser una usuaria nueva de este tipo de anticonceptivos.

Hay que añadir que el riesgo de TVC es mayor en las mujeres que toman ACO y presentan algún tipo de enfermedad hematológica, como la deficiencia de proteína C o S y la mutación en el factor V de Leiden¹¹.

Por tanto, debe racionalizarse la prescripción de ACO, teniendo en cuenta que su uso está contraindicado en mujeres con antecedente de trombosis venosa, accidente cerebrovascular o infarto previo y que el riesgo de TEV aumenta con la obesidad, el posparto o la cirugía reciente. Además, cabe recordar que el riesgo de TEV se eleva durante el primer año de uso.

RESUMEN

La enfermedad cerebrovascular es la tercera causa de muerte en el mundo occidental y una de las que tienen mayor morbilidad. Aunque generalmente predomina en grupos de edad avanzada, en los últimos

años está creciendo la incidencia de trombosis vascular cerebral en las mujeres menores de 45 años, en muchos casos asociada con el uso de anticonceptivos orales (ACO).

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.

Presentamos el caso de una paciente de 26 años de edad que fue diagnosticada de trombosis cerebral del seno sigmoideo con hipertensión intracraneal, en la que el único factor de riesgo encontrado fue el inicio en la toma de ACO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salmerón P, Moltó-Jordá JM, Villaverde R, Morales-Ortiz A, Martínez-García FA, Fernández-Barreiro A. Patología vascular cerebral en mujeres jóvenes. *Rev Neurol* 1997; 25:1003-7.
2. Daif A, Awada A, Al-Rajeh S, Abduljalobar M, Al Taman AR, Obeid T, et al. Cerebral venous thrombosis in adults. *Stroke* 1995;26:1193-5.
3. Lleó A, Martí-Fabregas J, Guardia E, Martí-Vilalta JL. Trombosis venosa cerebral. Estudio de 17 casos. *Med Clin (Barc)* 1999;113:537-40.
4. Morales-Ortiz A, Moltó-Jordá JM, Villaverde R, Salmerón-Ató P, Martínez-García F, Fernández-Barreiro A. Trombosis venosa cerebral en la Región de Murcia. *Rev Neurol* 1998;26:748-51.
5. Scoditti U, Buccino GP, Pini M, Pattacini C, Mancina D. Risk of acute cerebrovascular events related to oestrogen oral contraceptive treatment. *Ital J Neurol Sci* 1998;19:15-9.
6. Buccino G, Scoditti U, Pini M, Tagliaferri AR, Man C, Mancina D. Low-oestrogen oral contraceptives as a major factor for cerebral venous and sinus thrombosis: evidence from a clinical series. *Ital J Neurol Sci* 1999;20:231-5.
7. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:119-20.
8. Lidegaard O, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002;65:197-205.
9. Heinemann L, Lewis MA, Thorogood M, Spitzer WO, Guggenmoos-Holzmann I, Bruppacher R. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from international study on oral contraceptives and health of young women. *BMJ* 1997;315:1502-4.
10. Bruijn S, Stam J, Koopman M, Vandenbroucke J. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. *BMJ* 1998;316:589-92.
11. Vandenbroucke J. Cerebral sinus thrombosis and oral contraceptives. *BMJ* 1998;317:483-4.
12. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombotic-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793-7.