

Trombosis del sistema venoso cerebral

E. Vallejo, E. Matijasevic

Probablemente la primera descripción detallada de una trombosis venosa cerebral (TVC) fue hecha por Ribes en 1825 al realizar el estudio post-mortem de un hombre de 45 años, muerto seis meses después de haber iniciado un cuadro clínico caracterizado por delirio, convulsiones y cefalea (1). Desde entonces, hasta el desarrollo de la angiografía, prevaleció la opinión de que la TVC era una enfermedad poco frecuente pero muy grave, caracterizada desde el punto de vista clínico por la asociación de un síndrome de hipertensión endocraneana a un síndrome convulsivo y, generalmente, a diversas formas de déficit neurológico focal; enfermedad que progresaba de manera inexorable hacia el coma y la muerte y cuya confirmación diagnóstica constituía, casi invariablemente, un hallazgo de autopsia.

El desarrollo de la angiografía en las últimas tres décadas y, más recientemente, el surgimiento de métodos no invasivos de diagnóstico neurológico cada vez más sensibles, han hecho posible diagnosticar en vida del paciente esta enfermedad, antaño de mayor interés para el patólogo que para el clínico. Esto ha llevado a que los informes de nuevos casos se multipliquen y a que se presente un interés cada día renovado por el esclarecimiento de los numerosos interrogantes que persisten sobre la etiología, los aspectos clínicos, los métodos de diagnóstico y los esquemas terapéuticos de la TVC.

De otro lado la evidencia epidemiológica de que, al menos en los países más desarrollados, la curva de incidencia de los accidentes cerebrovasculares está descendiendo como consecuencia de adecuados programas de control de la hipertensión arte-

nal (2, 3), ha dado aún más relieve a la TVC, una forma de enfermedad cerebral vascular que muy pocas veces se tiene en cuenta y que, en lugar de disminuir como se esperaba con el advenimiento de la era de los antibióticos, ha venido incrementándose como consecuencia del progreso médico: el desarrollo de medicamentos y sistemas terapéuticos inmunosupresores de enorme poder pero de baja selectividad, para el caso de las TVC de origen infeccioso, y el descubrimiento y masificación de sistemas de anticoncepción basados en la modificación de los niveles hormonales circulantes, en lo que respecta a las TVC asépticas. Si agregamos a lo anterior el aumento creciente de la velocidad de transporte en la vida cotidiana, con el consiguiente aumento en la incidencia de traumatismos craneoencefálicos cada vez más severos y, por ende, el incremento en el número de casos de TVC postraumáticas, habremos completado las razones para afirmar que esta enfermedad merece mayor atención que la que, hasta el momento, ha recibido en nuestro medio.

La patología del sistema venoso intracraneano no ha sido estudiada con el mismo detenimiento con que, por ejemplo, se ha analizado la patología del sistema arterial intracerebral. Esto se debe, obviamente, a que la incidencia de enfermedades venosas cerebrales es muchísimo menor que la de enfermedades arteriales. Sin embargo, conocemos lo suficiente sobre la TVC como para sentar las bases de su tratamiento racional de acuerdo con algunas consideraciones etiopatogénicas que revisaremos a continuación.

ETIOPATOGENIA

La TVC no es una entidad patológica primaria, siempre se presenta secundariamente a otro proceso patológico así éste no resulte evidente a pri-

Dr. Eduardo Vallejo Mejía: Sección de Neurología, Departamento de Medicina Interna, Director de la División Médica, Fundación Santa Fe de Bogotá; Dr. Eugenio Matijasevic Arcila: Internista, Departamento de Urgencias, Fundación Santa Fe de Bogotá.

mera vista (4). Los factores favorecedores y las enfermedades primarias en el desarrollo de una TVC son muy numerosos, pero todos ellos pueden resumirse en tres condiciones predisponentes básicas: *hipercoagulabilidad de la sangre, lesión de la pared del vaso e infección* (4, 5).

A. Hipercoagulabilidad

Los postulados de Virchow con respecto a la génesis de las trombosis venosas, aunque enunciados con respecto a las trombosis periféricas, mantienen su validez en lo que respecta a la TVC: para que se presente trombosis se requiere un proceso que lentifique el flujo sanguíneo, un estado de hipercoagulabilidad de la sangre o una lesión de la pared del vaso, específicamente de su endotelio (6).

Cualquier factor que altere la interacción entre los determinantes de la viscosidad sanguínea dará lugar a incrementos en ésta que pueden llevarla a niveles peligrosos para la preservación del flujo con la consiguiente aparición de trombosis. No es otro el fenómeno que ocurre en los lactantes y niños en quienes un proceso severo de deshidratación, al alterar las características Teológicas de la sangre como consecuencia del incremento en el hematocrito, puede llegar a determinar la aparición de diversas formas de trombosis, incluida la TVC.

En los pacientes diabéticos descompensados es más frecuente la TVC, de un lado como consecuencia directa de la deshidratación que promueve estasis venosa por aumento del hematocrito y, del otro lado, como consecuencia indirecta de la mayor susceptibilidad de los pacientes diabéticos a los procesos infecciosos como consecuencia de la alteración en los mecanismos de defensa celular que favorecen la aparición de TVC de tipo séptico, muy especialmente la trombosis del seno cavernoso por hongos del género *Mucor*.

En las lesiones intracraneanas expansivas que comprimen los senos venosos, la consiguiente alteración del flujo venoso regional da lugar a las condiciones apropiadas para que se produzca TVC (7).

En la septicemia el proceso infeccioso de base puede, por sí mismo, dar lugar a la aparición de

TVC de tipo séptico y puede también, incluso en ausencia de diseminación del proceso infeccioso al interior del sistema de drenaje venoso cerebral, dar lugar a cuadros de TVC aséptica como consecuencia de la inducción de alteraciones en la coagulación secundarias al insulto séptico, como es el caso del síndrome de coagulación intravascular diseminada (7, 8).

Durante el embarazo y en el puerperio hay una mayor incidencia de TVC, calculada en algunas series con tasas hasta de 1 x 2.500 embarazos (7). La razón de este incremento no se conoce con exactitud, pero puede estar relacionado con el aumento en la coagulabilidad dependiente de las modificaciones hormonales que tienen lugar durante el embarazo, modificaciones responsables del síndrome de hipercoagulabilidad que se asocia a embarazos incluso normales y que se caracteriza por hiperfibrinogenemia, disminución del factor XIII, disminución de la actividad fibrinolítica y aparición, hacia el final del embarazo, de niveles detectables de productos de degradación de la fibrina (6,9, 10).

En la insuficiencia cardíaca, especialmente en la de predominio derecho, el aumento incontrolado en la presión venosa central, aunado a la ausencia de válvulas entre la aurícula derecha y el sistema de los senos venosos cerebrales, puede generar lentificación del flujo en los senos duros y en la venas intracerebrales incrementando el riesgo de TVC (7). Este es el mecanismo etiopatogénico responsable de la aparición de TVC en lactantes con cardiopatías congénitas, especialmente las de tipo cianósico (7).

El mayor riesgo relativo de desarrollar TVC y en general cualquier otro fenómeno trombótico entre las mujeres que planifican con anovulatorios, merece comentario especial. Desde que en 1961, en una carta publicada en *Lancet*, un médico general dio la voz de alarma al informar el caso de una paciente joven que desarrolló un tromboembolismo pulmonar con el único antecedente de estar tomando anticonceptivos hormonales, han sido múltiples los estudios de cohortes que demuestran la existencia de efectos adversos con el uso de la "píldora", efectos que incluyen un ma-

por riesgo relativo de tromboembolismo pulmonar, infarto de miocardio, trombosis cerebral (arterial y venosa) e hipertensión arterial (11-13). En el estado actual del conocimiento no es posible dar una explicación definitiva de este fenómeno, aunque probablemente se trate de un efecto sinérgico y acumulativo de diferentes factores hereditarios y adquiridos en los que el factor hormonal podría influir a través de los siguientes mecanismos:

1. Modificaciones de la íntima: A pesar de que el uso de anticonceptivos hormonales no se asocia a una mayor incidencia de aterosclerosis, se ha demostrado engrosamiento intimal focal en diversas arterias y venas de mujeres que toman anticonceptivos. Idénticas lesiones no ateroscleróticas se han encontrado en mujeres embarazadas que han muerto de tromboembolismo pulmonar. El significado exacto de este hallazgo se desconoce, pero la ausencia absoluta de tales lesiones en mujeres con edades comparables que no toman anticonceptivos y que han muerto por complicaciones cardiovasculares, tromboembólicas o no, de accidentes automovilísticos, hace muy plausible que la asociación anticonceptivos hormonales-engrosamiento intimal sea una asociación causal y no una simple asociación estadística (7,9-11).

2. Modificaciones en las propiedades Teológicas de la sangre: La viscosidad sanguínea se incrementa a partir del tercer mes de iniciados los anticonceptivos hormonales. Este efecto es secundario a un leve incremento en el hematocrito, al aumento en la concentración plasmática de fibrinógeno y globulinas y a una franca disminución de la deformabilidad de los eritrocitos (9).

3. Modificaciones del flujo sanguíneo: Los anticonceptivos orales aumentan la volemia y el gasto cardíaco probablemente por efecto estrogénico, pero simultáneamente aumentan el tono muscular de las arterias coronarias y disminuyen el tono venoso a todos los niveles promoviendo el estasis venoso. Este último efecto se cree que se

deba más bien al componente progestágeno de los anovulatorios pero su mecanismo resulta, hasta el momento, desconocido.

4. Modificaciones en la coagulabilidad de la sangre: Las mujeres que toman anticonceptivos tienen en general un mayor número de plaquetas, niveles superiores de algunos factores de la coagulación (especialmente VII y X y, en menor grado, VIII y IX) y un incremento del fibrinógeno del 30% por encima de los niveles normales. Con respecto a los factores fibrinolíticos se ha demostrado que la actividad de la antitrombina III se encuentra disminuida cuando se determina mediante métodos funcionales (aunque se encuentra normal si la determinación se realiza mediante técnicas inmunológicas) y que la reserva de activador del plasminógeno tisular del endotelio vascular también disminuye (13). La presencia de anticuerpos anti-etinil estradiol parece identificar, en las mujeres que toman anovulatorios, un grupo con mucho mayor riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas de cualquier naturaleza, pero los alcances y el significado de este hallazgo continúan sin explicación hasta el momento (13).

B. Lesión de la pared del vaso

La lesión de la pared de un seno venoso o de una vena intracerebral, especialmente cuando compromete el endotelio vascular, da lugar a toda la serie de fenómenos responsables de la activación intrínseca de la cascada de la coagulación. Las causas de lesión de la pared vascular en los senos venosos son múltiples, pero las que se han visto asociadas con mayor frecuencia a TVC incluyen las neoplasias intracerebrales (que además alteran el flujo sanguíneo y pueden dar lugar a hipercoagulabilidad) y los traumatismos craneoencefálicos severos con daño endotelial directo que pueden generar, por derecho propio, el consiguiente fenómeno trombótico (14). Pero no es indispensable que el traumatismo craneano sea muy grande ni que haya lesión directa del endotelio para que se produzca TVC: se han informado varios casos de trombosis del seno sagital secundarios a traumatismos relativamente leves, quizás como

consecuencia de la inducción traumática de coagulación intravascular local por mecanismos no aclarados pero que podrían estar relacionados con la liberación de tromboplastina tisular y activación de la vía extrínseca de la cascada de la coagulación (15, 16).

Recientemente se ha venido prestando atención creciente a la aparición de TVC como consecuencia de procesos vasculíticos venosos. La mayoría de las TVC que antaño se diagnosticaban como TVC "idiopática" y muchas formas "leves" que se quedaban sin diagnóstico correspondían realmente a lupus eritematoso sistémico (que además de la lesión de la pared por vasculitis puede acompañarse de hipercoagulabilidad como consecuencia de la producción de anticuerpos antifosfolípido) y a diversas formas de vasculitis que se acompañan, obviamente, de lesión de la pared vascular capaz de inducir TVC (17). Llama la atención la elevada frecuencia de informes, en la última década, de TVC complicando la enfermedad de Behçet o inclusive como primera manifestación de la misma (1,18, 19,20).

De cara al futuro, debemos prepararnos para el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de las diversas formas de vasculitis con compromiso neurológico (incluida la TVC) que empiezan a verse como consecuencia del uso cada vez más difundido de diversas drogas psicoestimulantes del tipo de la cocaína y sus derivados (21,22).

C. Infección

Antes de que se contara con los antibióticos en el armamentarium terapéutico, la causa más frecuente de TVC era la diseminación de procesos infecciosos desde lugares vecinos al interior del sistema de drenaje venoso cerebral. Las múltiples anastomosis de los senos venosos con las venas extracraneanas, si bien fisiológicamente benéficas como vías colaterales para el drenaje venoso del encéfalo, resultan bastante inconvenientes en el paciente con infecciones localizadas en la piel o en estructuras más profundas de la cara, pues se transforman en una vía de entrada expedita para los gérmenes patógenos.

Los senos cavernosos reciben parte del flujo

sanguíneo de las venas faciales a través de las venas oftálmicas superior e inferior y a su vez drenan a los senos petrosos superiores (que van a los senos sigmoideos) y a los senos petrosos inferiores (que van a las venas yugulares) (5,9). Estas son las vías de diseminación más frecuentes en la trombosis del seno cavernoso, cuyo proceso primario se localiza por lo general en la región nasal (piel de la nariz y senos aéreos paranasales) y en la región orbitaria (23).

Los senos laterales reciben pequeñas venas tanto de las celdillas mastoideas como del oído medio, estructuras anatómicas cuya infección frecuentemente se observa en niños y adolescentes y que ocasionalmente constituye el punto de partida de una trombosis de los senos laterales (24).

No es infrecuente que una trombosis unilateral de un seno venoso dé origen a síntomas bilaterales como consecuencia de las comunicaciones existentes entre los sistemas de drenaje venoso de cada lado del cerebro (5).

La TVC séptica se ha convertido en una entidad poco frecuente que muchas veces se diagnostica erróneamente (9, 23, 24) y que da lugar a una elevada mortalidad (30% en la trombosis de seno cavernoso, 78% en la trombosis de seno sagital) y, en los casos no mortales, a secuelas muy severas que incluyen afasia, hemiplejía, pérdida de la visión y lesión del tallo cerebral (1,9, 23). Esto implica que se deba estar siempre alerta frente a la posibilidad de TVC séptica en todo paciente con infección del área facial, de los senos aéreos paranasales, del oído medio, de las celdillas mastoideas y de las meninges (9, 23, 24) y hacer uso de todos los medios diagnósticos al alcance para descartar esta entidad en cualquiera de los procesos primarios enunciados siempre que su evolución no sea la típica o se presenten indicios de empeoramiento o de compromiso neurológico inicial.

DIAGNOSTICO

Independientemente del importante papel representado por los antibióticos, la mortalidad y las secuelas de la TVC tanto infecciosa como aséptica fueron demasiado elevadas antes de que dispu-

siéramos de métodos paraclínicos adecuados para el diagnóstico intra vitam de esta enfermedad (1, 9). Esto se debía fundamentalmente a que era muy poco frecuente llegar a un diagnóstico clínico como consecuencia de la inespecificidad de los síntomas y los signos, ante los cuales generalmente se pensaba en entidades más frecuentes.

El desarrollo de la angiografía cerebral hizo posible que, mediante la combinación de la información aportada por la arteriografía (tanto en fase arterial como en fase venosa) y por la venografía, fuese posible establecer el diagnóstico de manera indudable y lo suficientemente temprano como para ensayar, con éxito relativo, diferentes medidas terapéuticas.

El advenimiento de la tomografía axial computarizada hizo posible posteriormente un diagnóstico aún más precoz, especialmente de la trombosis del seno sagital caracterizada escanográficamente por dilatación venosa intracerebral, hemorragias focales parasagitales bilaterales múltiples, trombo en el interior del seno y el llamado signo de la delta vacía (25). Este signo, llamado así por su parecido con la letra griega delta mayúscula (A), se consideró inicialmente como un signo constante y exclusivo de la TVC, pero estudios más recientes han permitido establecer que como consecuencia de la isodensidad del trombo con respecto a los tejidos vecinos en los primeros siete días y debido a su recanalización después de la cuarta semana el signo de la delta vacía no se observa por fuera de los límites de 7 y 28 días después del comienzo de la enfermedad (26).

La incertidumbre entre la angiografía cerebral y la escanografía como método ideal de diagnóstico de TVC, inicialmente resuelta a favor de la primera desde el punto de vista sensibilidad y a favor de la segunda desde el punto de vista inocuidad, quedó definitivamente resuelta a favor de la angiografía con la aparición de la tecnología de sustracción digital (19, 20, 28, 29). Además de su idoneidad, la angiografía venosa por sustracción digital permite llenar simultáneamente todo el sistema de drenaje venoso, de tal forma que se suprimen los errores derivados del llenamiento incompleto de ciertas áreas cuando se utiliza la fase ve-

nosa de la administración carotídea del medio de contraste (30).

La gammagrafía cerebral también se ha utilizado con éxito en el diagnóstico de TVC. En la práctica se emplean dos técnicas diferentes: la gammagrafía con eritrocitos marcados con Tecnecio-99 m, que sirve solamente para mostrar defectos de llenado y que, por lo tanto, resulta a la postre bastante inespecífica (1), y la gammagrafía con Indio-111. Este último método no utiliza eritrocitos sino plaquetas marcadas, lo que transforma el proceso en un examen funcional de agregación plaquetaria in vivo en lugar de un simple examen de flujo sanguíneo cerebral. Con la gammagrafía con Indio-111 es posible diagnosticar TVC en períodos muy tempranos de su desarrollo (24 a 48 horas) cuando la tomografía computarizada aún no muestra ningún cambio (27). Inicialmente se observa actividad plaquetaria únicamente en los extremos del trombo en crecimiento y durante las semanas siguientes se puede observar su desarrollo hasta el día 14, momento en que, incluso en ausencia de terapia antitrombótica, la actividad plaquetaria decrece rápidamente hasta desaparecer (27). La combinación de ambas técnicas gammagráficas haciendo sustracción de la imagen conseguida con Tecnecio-99 m permite incrementar tanto la sensibilidad como la especificidad de la prueba.

Con la aparición de la Resonancia Nuclear Magnética muchos autores consideran que esta técnica está llamada a remplazar la angiografía por sustracción digital como método diagnóstico de elección en TVC (28, 31). Las ventajas de la Resonancia son, en primer lugar, su alto poder de resolución y, en segundo lugar, que modificando los tiempos de relajación y los contrastes de imagen con que se realiza la prueba es posible aumentarla sensibilidad para cada período del desarrollo del trombo pudiendo diagnosticarse incluso el tiempo de evolución de la TVC (30).

TRATAMIENTO

Una vez alcanzado el diagnóstico de TVC el pronóstico depende de múltiples factores que incluyen el tiempo de evolución y la gravedad de

los síntomas, la edad del paciente (con peor pronóstico en los extremos de la vida), la presencia o no de compromiso de venas intracerebrales y el tipo de tratamiento instaurado (1).

En cuanto a éste no existe controversia con respecto a las medidas generales de manejo en pacientes con hipertensión endocraneana, convulsiones o proceso séptico, pero con respecto al tratamiento del proceso trombótico mismo se ha suscitado enorme controversia, aunque con el paso del tiempo se han venido descartando diversos procedimientos terapéuticos como la trombectomía quirúrgica.

Con los anticoagulantes hubo inicialmente controversia entre quienes los contraindicaban por el peligro de que dieran lugar a hemorragia alrededor de un área infartada y quienes los aconsejaban para evitar la extensión de la trombosis y permitir el desarrollo de circulación colateral (1). En los últimos años, sin embargo, se ha obtenido suficiente evidencia al respecto para poder afirmar que en la mayoría de los casos el empleo de anticoagulantes no añade ningún riesgo extra y, por el contrario, puede salvar la vida al paciente (32). Aunque se debe estar alerta frente al peligro de que los anticoagulantes den lugar a una hemorragia intracerebral, los beneficios posibles con la anticoagulación sobrepasan con creces dicho riesgo (1, 32, 33, 34). Se recomienda iniciar el tratamiento con Heparina intravenosa en infusión continua, a dosis que consigan mantener el tiempo parcial de tromboplastina activada en 1.5 veces el tiempo de control. Esta infusión se debe mantener hasta que el paciente se estabilice y, entonces, reemplazar paulatinamente la Heparina por cumarínicos que se deberán mantener durante 4 a 6 semanas hasta que se desarrollen suficientes colaterales (33).

Se han propuesto otros agentes para tratamiento de la TVC entre los que se incluyen dextran, corticosteroides, ácido acetil salicílico, fibrinolisis, urokinasa y estreptokinasa. Ninguno de los informes que abogan por este tipo de medidas terapéuticas puede mostrar resultados concluyentes ya que se limitan a la descripción de casos anecdóticos (33).

Finalmente, podemos llegar a algunas conclusiones: la primera es que las TVC vuelven a ocupar un lugar de importancia dentro de los accidentes vasculares cerebrales (35). La sola cifra mencionada en el artículo publicado en este número de Acta Médica por los doctores Pérez, Vergara y Reyes (36), nueve casos dos de ellos diagnosticados recientemente, y la numerosa bibliografía que está apareciendo sobre esta entidad, son motivo suficiente para ponernos en guardia sobre una patología que, diagnosticada a tiempo y tratada adecuadamente, puede ser de buen pronóstico (1, 32, 36, 37).

La segunda conclusión es la importancia de la anticoncepción hormonal como factor de riesgo para la aparición de las trombosis venosas. No es exagerado afirmar que es precisamente la era de los anticonceptivos la que ha hecho aumentar nuevamente la cifra de los informes y publicaciones sobre TVC.

En tercer lugar debemos insistir en que el tratamiento de esta entidad con anticoagulación ofrece una oportunidad terapéutica excelente en cuanto a resultados, como lo demuestra el artículo publicado en esta revista con la respuesta obtenida en los dos primeros casos. Además, en aquellos casos de trombosis de senos venosos secundarias a focos sépticos del macizo craneofacial la anticoagulación, sumada al uso oportuno y adecuado de los antibióticos específicos, rescata al paciente de una muerte casi segura, resultado común antes del uso combinado de los antibióticos con anticoagulantes.

En relación con TVC y drogadicción y a pesar de la literatura reciente sobre compromiso neurológico en drogadictos no se pudo encontrar ninguna referencia sobre TVC atribuible directamente al uso crónico de cocaína, basuco, "crack" o heroína. Sin embargo, estas sustancias tienen tal afinidad por el sistema vascular cerebral (lo mismo que miocárdico y renal) que debemos estar alerta ante la posibilidad de TVC en drogadictos con cuadros de cefalea intensa, convulsiones parciales o generalizadas, acompañadas o no por papiledema o signos de lateralización.

REFERENCIAS

1. **Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P.** Cerebral venous thrombosis. A review of 38 cases. *Stroke* 1985; **16** (2): 199-213.
2. **Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group.** Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program III. Reduction in Stroke incidence among persons with high blood pressure. *JAMA* 1982; **247**: 633-638.
3. **Trafford JAP, Horn CR, O'Neal H, et al.** Five-year follow-up of effects of treatment of mild and moderate hypertension. *Br Med J* 1981; **282**: 1111-1113.
4. **Kalbag RM.** Cerebral Venous Thrombosis. En: Kapp JP, Schmidek HH, eds. *The Cerebral Venous System and its disorders*. Orlando: Cirune Stratton; 1984: 505-536.
5. **Capra NF, Kapp JP.** Anatomic and physiologic aspects of venous system. En: Wood JH, ed. *Cerebral Blood Flow*. New York: McGraw Hill Book Company; 1987: 37-58.
6. **Verstraete M, Vermeylen J.** Cellular, Chemical and rheological factors in Thrombosis and Fibrinolysis. *Tin: Thrombosis*. Oxford: Pergamon Press; 1984:49-54.
7. **Verstraete M, Vermeylen J.** Venous Thrombosis in particular organs. En: *Thrombosis*. Oxford: Pergamon Press; 1984: 291-311.
8. **Southwick FS, Richardson EP, Swartz MN.** Septic Thrombosis of the dural venous sinues. *Medicine* (Baltimore) 1986; **65** (2): 82- 106.
9. **Verstraete M, Vermeylen J.** Thrombosis in association with oral contraceptives and other drugs. En: *Thrombosis*. Oxford: Pergamon Press; 1984: 67-75.
10. **Fletcher AP, Alkjaersig NK, Burstein R.** The influence of pregnancy upon blood coagulation and plasma fibrinolytic enzyme function. *Amer J Obstet Gynecol* 1979; **134**:743-751.
11. **Inman WHW, Vessey MP.** Investigation of deaths from pulmonary, coronary arid cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age. *Br Med J* 1968; **2**: 193-195.
12. **Sachs BP, Layde PM, Rubin GL, Rochat RW.** Reproductive mortality in the United States. *JAMA* 1982; **247**:2789-2792.
13. **Beaumont V, Lemort N, Beaumont JL.** Complicaciones vasculares de la contracepción oral. *La Presse Medicale* (Edición Latinoamericana) 1984; **6** (4): 90-94.
14. **Stringar WL, Peerless SJ.** Superior Sagittal sinus thrombosis after head injury. *Neurosurg* 1983; **12**:95-97.
15. **Hesselbrock R, Sawaya R, Tomsick T, Wahda S.** Superior sagittal sinus thrombosis after closed head injury. *Neurosurg* 1985; **16**: 825-828.
16. **Sande JJ, Emeis J, Lindeman J.** Intravascular coagulation: a common phenomenon in minor experimental head injury. *J Neurosurg* 1981; **54**: 21-25.
17. **Parnass SM.** Dural sinus thrombosis: a mechanism for pseudotumor cerebri in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; **14** (1): 152-155.
18. **Ben-Itzhak J.** Intracranial venous thrombosis in Behcet's syndrome. *Neuro Radiology* 1985; **27** (5): 450.
19. **Harper CM.** Intracranial hypertension in Behcet's disease: demonstration of sinus occlusion with use of digital subtraction angiography. *Mayo ClinProc* 1985; **60** (6): 389-390.
20. **Brissano P.** Digital angiography for the diagnosis of dural sinus thrombosis in Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 1985; **28** (3): 359-360.
21. **Mody CK, Miller BL, McIntyre HB, Cobb SK, Goldberg MA.** Neurologic complications of cocaine abuse. *Neurology* 1988; **38**: 2289-1193.
22. **Kaye BR, Fainstat M.** Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. *JAMA* 1987; **258** (15): 2104-2106.
23. **Anónimo.** Infections of the dural venous sinus (Editorial). *Lancet* 1987; **1**:201-202
24. **Anónimo.** Lateral sinus thrombosis (Editorial). *Lancet* 1982; **2**: 806.
25. **Brant-Zawadzky M, Chany JY, McCarthy GE.** Computed tomography in dural sinus thrombosis. *Arch Neurol* 1982; **39**:446-447.
26. **Shinohara Y, Yoshitoshi M, Yoshi F.** Appearance and disappearance of empty delta sign in superior sagittal sinus thrombosis. *Stroke*, 1986; **17** (6): 1982-1984.
27. **Bridgers SL, Strauss E, Smith ED, Ezekovitz MD.** Demonstration of superior sagittal sinus thrombosis by Indium-111 platelet Scintigraphy. *Arch Neurol* 1986; **43**:1079-1081.
28. **Cascino TL, Wiebers DO, Forbes GS.** Digital subtraction angiography and NMR Scanning for diagnosing dural sinus thrombosis in tumor patients. *Neurology* 1984; **34** (suppl. 1): 85.
29. **Barres BD, Brant-Zawadzky M, Mentzer W.** Digital subtraction angiography in the diagnosis of superior sagittal thrombosis. *Neurology* 1973; **33**:508-510.
30. **Derouesne C.** Orientation generale du diagnostic devant un accident vascular constitue. *Revue praticien* 1984; **34** (21 Bis): 1099-1106.
31. **Savino P, Grossman R, Schatz NJ, Sergott RC, Bosley TM.** High Field Magnetic Resonance Imaging in the diagnosis of cavernous sinus thrombosis. *Arch Neurol* 1986; **43**: 1081-1082.
32. **Bausser MG.** Dural sinus thrombosis. *Lancet* 1987; **1**:923.
33. **Levine S, Twyman R, Gilman S.** The role of anticoagulation in cavernous sinus thrombosis. *Neurology* 1988; **38**:517-522.
34. **Yatsu FM.** Cerebrovascular disease. En: Appel S, ed. *Current Neurology*. Vol 5. New York: Wiley Medical Publication; 1984:423-469.
35. **Vallejo E, Amador R.** Enfermedades vasculares del cerebro y de la médula. En: Chalem F, Escandón JE, Ahumada J, eds. *Medicina Interna*. Bogotá: Editorial Norma; 1986: 908-920.
36. **Pérez G, Vergara I, Reyes A.** Trombosis de senos venosos cerebrales. *Acta Médica Colomb* 1989; **14**(3): 130-140.
37. **Shattil S J.** Diagnosis and treatment of recurrent venous thromboembolism. *Med Clin North Am* 1984; **68**: 577-600.