



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

Trombofilias y trombosis venosa cerebral en el puerperio

Eduardo Malvino^{a,*}, Diego Mcloughlin^b y Osvaldo López Gastón^b

^aDivisión de Cuidados Intensivos, Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Buenos Aires, Argentina

^bDivisión de Cuidados Intensivos, Policlínica Bancaria, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 21 de abril de 2008; aceptado el 28 de diciembre de 2008

PALABRAS CLAVE

Trombosis venosa cerebral;
Accidente cerebrovascular;
Homocisteína;
Puerperio

Resumen

Con una prevalencia de 1 cada 18.000 nacimientos, diagnosticamos 6 casos de trombosis venosa cerebral durante el puerperio, en el transcurso de los últimos 15 años. El período transcurrido entre el inicio de los síntomas y la certificación diagnóstica fue menor en la medida que aumentó el grado de sospecha, considerando la presencia de cefaleas, síndrome confusional y excitación psicomotriz. En 4 casos se asociaron convulsiones, 3 de ellos con déficit motor. Además del estado trombofílico propio del puerperio inmediato, determinamos la presencia de síndrome antifosfolipídico en un caso e hiperhomocisteinemia en 3 casos, uno en asociación con factor V Leiden. El tratamiento con heparina contribuyó con la reversión del cuadro clínico pocos días después de su inicio. Todas las púerperas se recuperaron sin secuelas.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cerebral venous thrombosis;
Stroke;
Homocysteine;
Puerperium

Thrombophilias and puerperal cerebral venous thrombosis

Abstract

With a prevalence of 1 out of every 18,000 births, six cases of cerebral venous thrombosis in the puerperal period were diagnosed during the last 15 years. The period between symptom onset and definitive diagnosis decreased as the index of suspicion increased, based on the presence of migraines, confusional syndrome and psychomotor excitation. Associated convulsions were found in four patients, with motor deficits in three. In addition to the thrombophilic state characteristic of the immediate puerperal period, antiphospholipid syndrome was found in one patient and hyperhomocysteinemia in three patients, with associated factor V Leiden in one patient. Heparin therapy reversed the clinical picture a few days after onset. All the puerperal women recovered without sequels.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: criticalobstetric@hotmail.com (E. Malvino).

Introducción

En el pasado, la trombosis venosa cerebral (TVC) se consideró una enfermedad infrecuente y con elevada morbimortalidad, y en las últimas décadas, con el advenimiento de nuevas técnicas diagnósticas, se identificó con más frecuencia^{1,2}. En la mayor parte de los casos, el tratamiento temprano evitó la progresión de las lesiones encefálicas. Para lograr este objetivo, el reconocimiento de síntomas iniciales inespecíficos motivó la realización de estudios por imágenes que certificaron el diagnóstico. Estudiamos en 6 púerperas con TVC las características clínicas iniciales que sugirieron la presencia de la enfermedad y determinamos la existencia de factores de riesgo trombofílicos.

Casos clínicos

Se revisaron las historias clínicas de las pacientes ingresadas en las unidades de cuidados intensivos de la Clínica y Maternidad Suizo Argentina y de la Policlínica Bancaria, durante el período comprendido entre marzo de 1991 y diciembre de 2006. En este período se identificaron 6 casos de TVC durante el puerperio, de los cuales 4 correspondieron a la primera de las instituciones sobre un total de 73.699 nacimientos, que representó una prevalencia de 1 cada 18.000 nacimientos aproximadamente. El diagnóstico de TVC se estableció a partir de los estudios por imágenes: tiempos venosos de angi resonancia magnética (angio-RM) con gadolinio y/o angiografía digital cerebral (angio-D) por cateterismo arterial de vasos cervicales. Para la presencia de TVC, se consideró la ausencia de relleno parcial o total en uno o más senos venosos. La afectación aislada de un seno lateral requirió de otros signos confirmatorios, como edema o infarto cerebral correspondiente al territorio afectado y desarrollo de circulación colateral, para diferenciarlo de la hipoplasia de éste.

Caso 1. Paciente que, después de la operación cesárea, presentó cefaleas intensas asociadas a excitación psicomotriz y obnubilación. Se comprobó la presencia de rigidez generalizada, seguida de convulsiones tónico-clónicas y leve paresia braquial izquierda. Recibió tratamiento con diazepam y fenitoína. Se realizó tomografía computarizada (TC) de cerebro: probable ectasia del seno longitudinal. A continuación se efectuó angio-D: trombosis del seno longitudinal superior. Veinticuatro horas más tarde ceden las cefaleas con mejoría del cuadro clínico.

Caso 2. Paciente que, 18h después de la cesárea, presentó episodio de excitación psicomotriz seguido de convulsiones e hipertensión arterial de 170/100 mmHg. Se efectuó TC de cerebro y se observó edema cerebral difuso. A las 24h se completó con angio-RM: trombosis del seno transversal derecho.

Caso 3. Paciente que, en el quinto día del puerperio, presentó cefaleas intensas, con visión borrosa y hemiparesia derecha seguido de convulsiones tónico-clónicas que motivaron el tratamiento con diazepam y fenitoína. La TC cerebral sin contraste no mostró hallazgos significativos; 48h más tarde se repitió con contraste intravenoso y demostró imágenes compatibles con isquemia parietal izquierda. Al décimo día de puerperio, la RM mostró señal

hipointensa en región parietal izquierda e hiperintensidad del seno longitudinal superior. La angio-RM demostró dilatación de las venas corticales y profundas y trombosis del seno longitudinal superior. En la tercera semana de evolución, mejoró el déficit motor.

Caso 4. Paciente con cefaleas desde el primer día poscesárea que fue dada de alta 3 días más tarde. Reingresó en el sexto día de puerperio, por cefaleas frontooccipitales persistentes, afasia, con paresia faciobraquiocrural derecha. Se efectuó la primera TC de cerebro sin contraste: imagen espontáneamente hiperintensa sagital occipital que podría corresponder a una trombosis del seno longitudinal, con lesiones hipointensas e hiperintensas bioccipitales compatibles con congestión venosa y edema parasagital. Presentó convulsiones tónico-clónicas generalizadas tratadas con fenitoína y deterioro del estado de conciencia con Glasgow 7/15. Asistencia respiratoria durante 36h. Angio-D con defecto de relleno del seno longitudinal superior en sus dos tercios frontales compatible con trombosis del seno longitudinal superior. Mejoría neurológica con disminución de las cefaleas, recuperó parcialmente la fuerza muscular crural derecha y el lenguaje.

Caso 5. Paciente con antecedentes de hiperhomocisteinemia. Veinticuatro horas después de la cesárea, presentó excitación psicomotriz y deterioro del estado de conciencia asociado a cefaleas. Se efectuó TC de cerebro sin contraste que no mostró alteraciones. Se realizaron RM y angio-RM: en la primera no se apreciaron lesiones agudas, incluyó técnica por difusión; en los tiempos venosos, se observaron defectos de relleno en el seno longitudinal que no pudieron diferenciarse de hipoplasia congénita de éste. Ante la duda, se realizó angio-D que certificó el diagnóstico de trombosis del seno longitudinal superior, más marcada en el tercio medio, con ectasia venosa parietal bilateral grave por trombosis total del seno recto.

Caso 6. Paciente con antecedentes de síndrome antifosfolípido con anticoagulante lúpico, 4 gestaciones previas, de las cuales 2 finalizaron con abortos y otras 2, con partos prematuros y muertes fetales. En tratamiento con enoxaparina. Durante la cesárea se comprobó la existencia de área de acretismo y atonía uterina con hemorragia profusa sin respuesta a los úterorretractores, suturas hemostáticas y de compresión uterina. Cursó con shock hemorrágico y coagulopatía dilucional. Transfusión de glóbulos rojos y hemoderivados. Ante la persistencia de la hemorragia, se efectuó taponaje pelviano y se administró en bolo 4,8 mg de factor VII recombinante activado. Requirió fármacos vasoactivos y asistencia respiratoria mecánica. En el segundo día de postoperatorio, manifestó cefaleas y excitación, seguido, pocas horas más tarde, de deterioro del estado de conciencia. Se efectuó angio-D: trombosis parcial de los senos transversos y venas corticales occipitales bilaterales. En la RM efectuada una semana más tarde se observó la existencia de infartos corticosubcorticales occipitales bilaterales. En la [tabla 1](#) se resumen las características de los casos referidos. Una vez confirmado el diagnóstico, se inició el tratamiento anticoagulante mediante infusión de heparina no fraccionada, que luego se reemplazó por anticoagulantes por vía oral durante 6 meses, o más en presencia de factores trombofílicos.

Los estudios para detectar la presencia de trombofilias se realizaron, como mínimo 3 meses más tarde, después de

Tabla 1 Características clínicas de 6 púerperas con trombosis venosas cerebrales

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Edad, años	26	33	29	26	35	34
Nacimiento	Cesárea	Cesárea	Cesárea	Cesárea	Cesárea	Cesárea
Anestesia	Peridural	Peridural	Peridural	Peridural	Espinal	Peridural
Cefaleas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Excitación/delirio	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Convulsiones	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Déficit motor	Sí	No	Sí	Sí	No	No
Diagnóstico	Angiografía	Angio-RM	Angio-RM	Angiografía	Angiografía	Angiografía
Retraso diagnóstico, días	10	2	5	7	1	1
Trombofilias	No	HHC FVL	HHC	No	HHC	SAF

Angio-RM: angiorrsonancia magnética; HHC: hiperhomocisteinemia; FVL: factor V Leiden; SAF: síndrome antifosfolipídico.

interrumpir el tratamiento anticoagulante, y las pacientes estaban recuperadas y asintomáticas. Se determinó el tiempo de protrombina (valor normal: 70–120%); tiempo parcial de tromboplastina activada (valor normal: 25–45 s); se midió la concentración de fibrinógeno por método de Clauss (valor normal: 200–400 mg/dl); anticuerpos anti-cardiolipina inmunoglobulina (Ig) G e IgM por técnica de ELISA (valor normal: < 20 PL μ /ml); anticoagulante lúpico siguiendo los criterios del Subcomité de Estandarización de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis, basada en el tiempo con veneno de víbora de Russell diluido, la corrección con plasma normal y la neutralización del efecto inhibitorio con fosfolípidos plaquetarios; anti-trombina III por el método del sustrato cromogénico (valor normal: 80–120%); proteína C biológica por método de coagulación (valor normal: 60–120%); proteína S biológica por método de coagulación (valor normal: 60–120%); homocisteína plasmática por método de enzoinmunoanálisis (valor normal: < 12 μ mol/l); resistencia a la proteína C activada por el método de Dahlback modificado (valor normal: > 2); en las pacientes que presentaron resistencia a la proteína C activada anormal se realizó investigación de la mutación del factor V Leiden por PCR; el estudio de la mutación del gen de la protrombina G20210A se basó en el método de amplificación por PCR.

Se demostró la presencia de síndrome antifosfolipídico con anticoagulante lúpico positivo en una paciente e hiperhomocisteinemia de etiología genética heterocigota en 3 casos, uno en asociación con factor V Leiden.

Discusión

En países desarrollados, la frecuencia de TVC en el período periparto y puerperal es de 12 por cada 100.000 nacimientos^{3,4}. La India es el país con un número mayor de TVC, con una prevalencia de 200–500 casos por cada 100.000 nacimientos⁵, favorecida por la deshidratación y las infecciones. Más de la mitad de los casos se inician en las primeras 3 semanas posteriores al parto⁶.

Síntomas inespecíficos contribuyen al retraso diagnóstico, que tiene un promedio de 7 días⁴. En nuestros casos, el período transcurrido entre el inicio de los síntomas y la

certificación diagnóstica mediante estudios por imágenes fue menor, en la medida que aumentó el grado de sospecha, tomando como base la presencia de cefaleas, confusión y excitación psicomotriz. Las cefaleas se relacionaron con aumento de la presión intracraneal debido a la dificultad para la reabsorción del líquido cefalorraquídeo ante el incremento de la presión venosa en los senos trombosados⁴. Dado que las cefaleas constituyen una complicación relativamente frecuente de observar con la anestesia espinal, se destacó la importancia de establecer el diagnóstico diferencial con la TVC⁷. Su atenuación con el decúbito y en el transcurso de los días indica una complicación anestésica⁴.

La existencia de lesiones parenquimatosas, como infartos venosos y hemorragias cerebrales, se expresan mediante signos de déficit neurológico, convulsiones y deterioro del estado de conciencia, con incremento de la mortalidad⁶. En 4 de nuestras pacientes se asoció un único episodio convulsivo.

En ausencia de infecciones y deshidratación⁵, antecedentes de hipertensión arterial y operación cesárea, se relacionaron con una incidencia mayor de TVC al final del embarazo y en el puerperio⁸. Stolz et al⁹ identificaron factores de riesgo trombofílico en un 36% de 25 pacientes menores de 45 años con TVC. Por su parte, Cakmak et al¹⁰ refieren la existencia de factores protrombóticos en 3 púerperas con TVC: deficiencia de proteína S, factor V Leiden con deficiencia de proteína C y la elevación de los valores del factor VIII en el tercer caso.

Determinamos la presencia de hiperhomocisteinemia en 3 casos, uno de ellos asociado con factor V Leiden. La prevalencia de factor V Leiden es relativamente elevada entre la población caucásica¹¹, y en pacientes con TVC oscila entre el 10¹² y el 20%¹³. Deschiens et al¹² señalan que en todos los casos existieron factores protrombóticos asociados: puerperio, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico primario, síndrome nefrótico, entre otros.

Es conocida la relación entre la hiperhomocisteinemia y las trombosis cerebrales^{14–16}. Recientemente, Vignazia et al¹⁷ publicaron el primer caso documentado de TVC en el puerperio asociado con hiperhomocisteinemia. Ésta podría resultar de factores genéticos, como ocurrió en nuestras pacientes, que provocan cambios estructurales en la pared vascular y disfunción endotelial. En experimentos

con animales, los valores de hiperhomocisteinemia, que inducen estos cambios vasculares cerebrales, son menores que los que provocan modificaciones similares en vasos extracraneales¹⁸.

El síndrome antifosfolípido se vinculó con trombosis arteriales y venosas. Si bien su presencia, como todo estado trombofílico, es una contraindicación formal al uso de factor VII activado, la existencia de shock hemorrágico obstétrico sin respuesta al tratamiento convencional obligó a asumir el riesgo, y pudo resultar un factor condicionante de TVC en el último de nuestros casos¹⁹.

Se refirió mejor pronóstico y menor mortalidad de las púerperas con TVC en comparación con las no gestantes⁶. El tratamiento con heparina revirtió el cuadro clínico pocos días después de su inicio y probablemente disminuyó el riesgo de tromboembolia pulmonar. La existencia de hemorragia cerebral por infarto venoso no contraindica el tratamiento anticoagulante^{4,20,21}.

Mehraein et al²² efectuaron el seguimiento de 39 mujeres que presentaron TVC durante el embarazo, sin observar recurrencia en gestaciones posteriores. En estos casos, se aconseja la tromboprofilaxis con dosis bajas de heparina durante los primeros 30 días del puerperio^{5,23}.

En conclusión, cefaleas, síndrome confusional y excitación psicomotriz durante el puerperio constituyen signos de alerta para considerar el diagnóstico de TVC, que se confirmará mediante angio-RM y/o angio-D. En estudios para detectar trombofilia se puso de manifiesto un caso de síndrome antifosfolípido e hiperhomocisteinemia en la mitad de este grupo de pacientes.

Bibliografía

- Moro J, Sánchez-Sánchez MM, García Robles RM, Leiva A, Suárez P, Framinán L, et al. Trombosis venosa cerebral del postparto. *Clin Invest Gin Obst*. 2002;29:264-79.
- Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Stroke*. 2004;35:664-70.
- Jaigobin C, Silver FL. Stroke and pregnancy. *Stroke*. 2000;31:2948-51.
- Stam J. Thrombosis of cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med*. 2005;352:1791-8.
- Mas JL, Lamy C. Stroke in pregnancy and the puerperium. *J Neurol*. 1998;245:305-13.
- Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. *Stroke*. 1993;24:1880-4.
- Karci A, Boyaci F, Yaka E, Cakmur R, Men S, Elar Z. Cerebral venous thrombosis initially considered as a complication of spinal-epidural anaesthesia. *J Int Med Res*. 2005;33:711-4.
- Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke*. 2000;31:1274-82.
- Stolz E, Kemkes-Matthes B, Potzsch 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.
- Cakmak S, Derex L, Berruyer M, Nighoghossian N, Philippeau F, Adeleine P, et al. Cerebral venous thrombosis. Clinical outcome and systematic screening of prothrombotic factors. *Neurology*. 2003;60:1175-8.
- Kupfermanc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocr*. 2003;1:111.
- Deschiens MA, Conard J, Horellou ME, Ameri A, Preter M, Chedru F, et al. Coagulation studies, factor V Leiden, and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 1996;27:1724-30.
- Martinelli I, Landi G, Merati G, Cella R, Tassetto A, Mannucci PM. Factor V gene mutation is a risk factor for cerebral thrombosis. *Thromb Haemost*. 1996;75:393-4.
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*. 1995;274:1049-57.
- Moller J, Nielsen JM, Tvedegaard KC, Andersen NT, Jorgensen PE. A meta-analysis of cerebrovascular disease and hyperhomocysteinemia. *Scan J Lab Invest*. 2000;60:491-500.
- Boysen G, Brander T, Christensen H, Gideon R, Truelsen T. Homocysteine and risk of recurrent stroke. *Stroke*. 2003;34:1258-61.
- Vignazia GL, La Mura F, Gaidano G, Della Corte F. Post gravidic superior sagittal sinus thrombosis with elevated levels of homocysteinemia. *Minerva Anesthesiol*. 2004;70:831-6.
- Lentz SR, Dayal S, Arning E, Bottiglieri T, Sigmund CD, Faraci FM. Role of superoxide in cerebrovascular dysfunction in hyperhomocysteinemia in mice. *Circulation*. 2002;106:111.
- O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA*. 2006;296:43-4.
- Fink JN, McAuley DL. Safety of anticoagulation for cerebral venous thrombosis associated with intracerebral hematoma. *Neurology*. 2001;57:1138-9.
- Soleau SW, Schmidt R, Stevens S, Osborn A, MacDonald JD. Extensive experience with dural sinus thrombosis. *Neurosurgery*. 2003;52:534-44.
- Mehraein S, Ortwein H, Busch M, Weih M, Einhaupl K, Mauhr F. Risk of recurrence of cerebral venous and sinus thrombosis during subsequent pregnancy and puerperium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:814-6.
- Nagaraja D, Haridas T, Taly AB, Veerendrakumar M, Subbukrihna DK. Puerperal cerebral venous thrombosis: therapeutic benefit of low doses heparin. *Neurol India*. 1999;47:43-6.