

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

ACTUALIZACIÓN DE TROMBOSIS VENOSAS CEREBRALES

Revisión bibliográfica

Egilea /Autor:

Xabier Atxutegi Ayesta

Zuzendaria / Director/a:

Dra. Maria del Mar Mendibe Bilbao

© 2022, Xabier Atxutegi Ayesta

Leioa, 2022ko apirilaren 26a / Leioa, 26 de abril de 2022

AGRADECIMIENTOS

Siempre he pensado en la gran suerte de las personas que tienen claro que decisiones tomar y en qué dirección orientar su vida. Sin embargo, no fue este mi caso al iniciar la carrera de Medicina. Nunca había fantaseado de niño con curar a las personas, ni tenía influencia cercana que me transmitiera los entresijos de esta ciencia. A pesar de ello, mis pasos me orientaron progresivamente hacia esta vida y finalmente decidí dar el salto necesario para comenzar a vivirla; de lo que no me arrepiento en absoluto.

A día de hoy, la finalización del presente Trabajo de Fin de Grado implica el fin simbólico de una etapa que ha abarcado 6 largos y a ratos duros años. Por ello, agradezco a todas aquellas personas que durante este tiempo me han acompañado, apoyado y que se han esforzado por allanarme el camino en la medida de lo posible; especialmente a mis padres y mi pareja, sin los que esta cuesta habría sido mucho más empinada.

Finalmente, me gustaría agradecer a todos aquellos/as profesores/as que han participado de alguna manera en mi formación por todo el conocimiento transmitido y el tiempo y esfuerzo dedicado. En este aspecto, mención especial a la Dra. Mar Mendibe Bilbao, cuya ayuda y directrices han sido imprescindibles a la hora de elaborar el presente trabajo.

ABSTRACT

Introducción: La trombosis venosa cerebral es una patología poco frecuente con un pronóstico potencialmente grave. Se caracteriza por la formación de trombos sanguíneos en el interior de los senos venosos duros y/o venas corticales. Sus características difieren significativamente de los ictus arteriales, lo que dificulta su prevención, diagnóstico y tratamiento. En los últimos años la incidencia ha aumentado, siendo el grupo de población más afectado las mujeres de 30-40 años con factores de riesgo hormonales. El inicio clínico agudo o subagudo con cefalea, y signos o síntomas focales es el más frecuente. El tratamiento en fase aguda, principalmente con heparina de bajo peso molecular, tiene como objetivo mejorar el pronóstico del paciente mediante la revascularización. En la mayoría de los casos se requiere tratamiento sintomático con otros fármacos (antiepilépticos, analgésicos). El empleo de anticoagulantes orales de acción directa es controvertido a la espera de nuevos resultados de ensayos clínicos. Recientemente, tanto el SARS-CoV-2 como las vacunas han suscitado especial interés. Se ha estudiado la relación de estos factores con la patogenia de esta enfermedad.

Material y métodos: Para la presente revisión se realizó una búsqueda preliminar en PubMed y UpToDate con el fin de identificar los aspectos más relevantes de la patología y establecer los objetivos de estudio. Posteriormente, se llevaron a cabo múltiples búsquedas en PubMed (MedLine), Google Académico y Scopus, obteniendo 288 artículos al introducir los filtros. Finalmente, se seleccionaron 39 publicaciones tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión definidos.

Conclusiones: La epidemiología ha cambiado en los últimos años. Han aumentado los casos en varones de edad avanzada con comorbilidad oncológica e infecciosa y han disminuido los casos en mujeres jóvenes con factores de riesgo hormonales. Globalmente, existe una progresiva mejoría en el pronóstico. El tratamiento de elección es la heparina pero los ACOD han demostrado ser eficaces, con unos resultados preliminares de no inferioridad a los antagonistas K. La infección por SARS-CoV-2 y su vacuna pueden incrementar el riesgo de trombosis venosa cerebral en casos seleccionados, siendo superior el riesgo tras infección frente a los postvacunados. Ambos presentan peor pronóstico que las trombosis convencionales.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	Pág 1
1.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y FACTORES DE RIESGO.....	Pág. 1
1.2. CLÍNICA.....	Pág. 3
1.3. DIAGNÓSTICO.....	Pág. 5
1.4. TRATAMIENTO.....	Pág. 7
1.5. PRONÓSTICO.....	Pág. 10
1.6. SARS-COV-2 Y SU VACUNA.....	Pág. 11
1.7. JUSTIFICACIÓN.....	Pág. 12
2. OBJETIVOS.....	Pág. 12
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	Pág. 13
3.1. DISEÑO.....	Pág. 13
3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	Pág. 13
3.2.1. PubMed.....	Pág. 14
3.2.2. Google Académico y Scopus.....	Pág. 15
3.2.3. Aspectos comunes de la búsqueda.....	Pág. 16
3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN-EXCLUSIÓN/ EXTRACCIÓN DE DATOS.....	Pág. 17
3.3.1. Criterios generales.....	Pág. 17
3.3.2. Criterios específicos según el objetivo.....	Pág. 17
4. RESULTADOS.....	Pág. 19
4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.....	Pág. 19
4.2. RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS.....	Pág. 20
4.2.1. Epidemiología.....	Pág. 20

4.2.2. Presentación clínica.....	Pág. 21
4.2.3. Pronóstico.....	Pág. 22
4.2.4. ACOD.....	Pág. 23
4.2.5. SARS-CoV-2.....	Pág. 25
4.2.6. Vacunas.....	Pág. 29
5. DISCUSIÓN.....	Pág. 35
6. CONCLUSIONES.....	Pág. 40
7. BIBLIOGRAFÍA.....	Pág. 41
8. ANEXOS.....	

1. INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa cerebral (TVC) es una patología poco frecuente caracterizada por la formación de coágulos sanguíneos en el interior de los senos venosos duros y/o venas corticales¹. Supone una grave causa de morbilidad y mortalidad. La investigación en TVC ha sido muy inferior a la realizada en la patología isquémica arterial². Sin embargo, el gran conocimiento existente acerca de los ictus de origen arterial no siempre es aplicable en el manejo de las TVC, ya que las características de ambos cuadros clínicos difieren significativamente. La TVC es más frecuente en mujeres jóvenes, los factores de riesgo (FR) son distintos y presentan mayor variabilidad clínica en la fase aguda. Todo ello conlleva un retraso en el diagnóstico y un infradiagnóstico que tiene consecuencias en el pronóstico. El manejo terapéutico y el pronóstico de las trombosis venosas son diferentes de los ictus isquémicos arteriales^{3,4}.

En los últimos años, el conocimiento de la enfermedad ha aumentado gradualmente, aunque la evidencia continúa siendo muy limitada. La mayoría de la información disponible procede de estudios observacionales y los pocos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados son pequeños y presentan limitaciones metodológicas. Por ello, los estudios multicéntricos colaborativos serían de gran ayuda^{5,6}.

1.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y FACTORES DE RIESGO

En los últimos años, se ha producido un cambio progresivo en la epidemiología de la enfermedad. El perfil del paciente tipo y los FR han cambiado.

Las TVC comprenden entre el 0.5 y 1% de toda la patología vascular cerebral y de los ingresos por ictus no seleccionados^{7, 8} y su prevalencia se estima en 1.3-1.6/100.000⁹.

Su incidencia está aumentando progresivamente en los últimos 15 años y es variable en función de las series en las que se realizan los estudios (poblacionales, hospitalarias). De esta manera, Ferro JM y Aguiar de Sousa D. describen una incidencia de 1.32/100.000/año en Países Bajos (2.78/100.000/año en mujeres entre 31 y 50 años) y de 1.57/100.000/año en Australia⁴ mientras que en el estudio

descriptivo multicéntrico MOTIVATE realizado sobre población española se observó una incidencia de 3-4/millón⁸ la cual se aproximaría a los 5/millón descritos por Al-Mufti et al.¹⁰ en la población en general. Datos más globales descritos por Schulz JB et al.¹¹ establecen una incidencia de 0.22-1.75/100.000 personas/año en Europa, Australia, Irán y Hong Kong.

Respecto al sexo y edad de aparición, los datos observados concuerdan en mayor medida, ya que Ferro JM y Aguiar de Sousa D. presenta hallazgos de una cohorte retrospectiva con edad media de 32.9 años y un predominio femenino 3:2⁴, observándose los mismos datos en Ulivi L, et al. (7), la misma proporción en Al-Mufti et al.¹⁰ y una edad media similar de 39 años según Bose G, et al.⁶. Además, parece haber una tendencia a la equiparación de la incidencia por sexos a medida que aumenta la edad de la población a estudio, con un incremento del 88.6% en el grupo de varones ($p < 0,001$), especialmente a partir de los 55 años⁷, observándose la misma incidencia en ambos sexos en los pacientes ancianos^{4, 7, 12}.

En cuanto a los FR, son muchos los que están asociados a las TVC; sin embargo, es importante tener en cuenta que la mayoría de éstos difieren de los identificados en pacientes con ictus arteriales⁴. Si bien las TVC se asocian en muchas ocasiones a FR de carácter hormonal (anticonceptivos orales ACO, embarazo, puerperio y terapia hormonal sustitutiva), su implicación ha disminuido progresivamente hasta un 50%¹² en los últimos años, posiblemente debido a las nuevas generaciones de fármacos hormonales con menor dosis de estrógenos y al mejor control obstétrico¹, aunque continúen siendo el FR más frecuente¹². Los traumatismos del sistema nervioso central (SNC) y el cáncer, al contrario, han aumentado su implicación en la etiopatogenia de las TVC¹², siendo este último responsable del 25% de los casos en mayores de 55 años⁷. Finalmente, es importante saber que según el estudio International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT), estudio observacional prospectivo y multinacional que incluyó y siguió 624 pacientes con TVC durante 6 meses y un año, se pudo observar uno de los siguientes FR en el 85% de los pacientes: ACO, infecciones, trombofilia y malignidad⁷.

1.2. CLÍNICA

En cuanto a la clínica, las manifestaciones pueden abarcar un gran abanico de signos y síntomas. Ello se debe a las siguientes características: edad y sexo, localización del trombo en el sistema venoso, presencia de comunicaciones vasculares colaterales, la velocidad de instauración del cuadro, la localización anatómica de la lesión y el compromiso o no del parénquima^{7, 8, 13, 14}.

En definitiva, todas esas variables pueden originar desde un cuadro paucisintomático por lesiones circunscritas a territorios superficiales hasta cuadros graves y potencialmente mortales por afectación extensa profunda⁸, que pueden debutar y desarrollarse en un periodo comprendido entre horas, días e incluso semanas^{1,7}. El debut de la enfermedad ha sido descrito mediante proporciones muy similares en distintos artículos de gran importancia, a pesar de no tomar exactamente los mismos intervalos de tiempo como referencia, de tal manera que en el estudio MOTIVATE⁸ se describe una presentación aguda (<48h) en el 55%, subaguda (48h-7 días) en el 32% y crónica (>7 días) en el 13%, mientras que Ferro JM y Aguiar de Sousa D.⁴ destacan del estudio VENOST que el 47% fue agudo (<48 h), 34% subagudo (48h – 1 mes) y el 19% crónico (> 1 mes).

A pesar de que la causa favorecedora para la formación del trombo pueda ser variada, la clínica se desarrolla por una de las 4 siguientes causas: el aumento de la presión intracraneal (derivada de la obstrucción a la circulación venosa y del líquido cefalorraquídeo), el infarto venoso (como consecuencia del no aporte sanguíneo), la conversión hemorrágica del infarto venoso y el edema vasogénico por la rotura de la barrera hematoencefálica (BHE)^{13, 14}.

Respecto a la sintomatología, lo más frecuente es la combinación de los síntomas en 3 síndromes posibles y su posible superposición^{3, 4, 14, 15}:

- Hipertensión intracraneal (cefalea, alteraciones visuales, disminución del nivel de conciencia, vómitos).
- Síndromes focales (crisis epilépticas y déficits neurológicos).
- Encefalopatía (signos multifocales, alteración del estado mental hasta posible coma).

Las características específicas de dichos síntomas se describen a continuación:

- Cefalea: se corresponde con el síntoma más prevalente, presente aproximadamente en el 70-90% de los casos, pudiendo aparecer de forma aislada en el 15-25% de los pacientes^{4, 7, 15} y siendo algo más específica de las TVC cuando acontece en el vértex¹. Es más frecuente en mujeres y adultos jóvenes que en hombres o personas de edad más avanzada^{4, 14}. La localización de la cefalea, en caso de ser focal, no orienta hacia la ubicación de la trombosis^{2, 14}, a excepción de la oclusión del seno venoso lateral que se asocia más frecuentemente a dolor en región cervical y occipital². A pesar de su inespecificidad, hay varias características que deben alertar acerca de una posible TVC subyacente como, por ejemplo: aparición de novo o características distintas a cefaleas previas (cefalea en trueno ej.), no mejoría con analgesia habitual, empeoramiento tras maniobras de Valsalva o al acostarse y concomitancia con otros signos o síntomas presentes en las TVC descritos a continuación^{2, 7}.
- Crisis epilépticas: las TVC son la causa de ictus más frecuentemente asociada a crisis epilépticas. Están presentes en un 25-40%, siendo el síntoma de debut en el 33% de los casos⁸ y se presentan en 1/3 adultos y 1/2 niños¹⁵, especialmente en recién nacidos¹⁶. Las crisis pueden ser focales, generalizadas e incluso status en el 5-7%, siendo refractarias hasta en el 16.67%. Son más frecuentes en trombosis de las venas corticales y del seno sagital superior, asociadas a lesión del lóbulo frontal y a déficit motor o sensorial^{2, 4, 7, 8, 14, 15}. Los estudios no son concluyentes acerca del aumento o no de la morbi-mortalidad en pacientes con crisis epilépticas frente a los que no las desarrollan².
- Déficits neurológicos: estos déficits focales están presentes en el 20-40% y los motores pueden constituir el síntoma de debut hasta en el 50%⁸, pudiendo posteriormente mejorar o persistir¹. La mayoría se deben a la rotura de la BHE y la formación posterior de edemas vasogénicos². Varían en función de la localización anatómica afectada, no respetando los territorios arteriales¹, y siendo más frecuentes en trombosis de venas corticales aisladas⁴. Los más frecuentes son los motores (mono o hemiparesia) y los menos frecuentes los sensitivos. También puede haber cuadros de afasia y lesiones de los pares craneales^{2, 7, 14}.

- Alteraciones visuales: suele haber alteración de la agudeza y del campo visual debido a la lesión del nervio óptico y desarrollo de papiledema debido a la presión intracraneal elevada^{1, 2, 15}. Es potencialmente reversible, aunque es posible cierto grado de atrofia óptica residual². También puede haber diplopía por disfunción del VI par craneal derivada de la hipertensión intracraneal.
- Disminución del nivel de conciencia: presente aproximadamente en el 14-18% de los pacientes^{2, 4}. Es más frecuente en personas de edad avanzada⁷, TVC profundas o en aquellas que asocian lesiones parenquimatosas, edemas o hernias, causando somnolencia, estupor o coma^{1, 4}. Es un fuerte predictor de mal pronóstico, por lo que precisa de diagnóstico y tratamiento más precoz y agresivo².

1.3. DIAGNÓSTICO

Todos los aspectos previamente descritos suponen que el diagnóstico precoz de las TVC sea complejo. En la mayoría de las series se observa un retraso en el tiempo entre el inicio de los síntomas y la solicitud de atención sanitaria⁸, siendo este intervalo más largo que en los ictus arteriales.

Por ello, es importante mantener un alto índice de sospecha diagnóstica, y tras una anamnesis se deben realizar pruebas a aquellos pacientes con clínica sugestiva de TVC y FR. Una buena historia clínica y exploración neurológica son claves. Posteriormente, las pruebas complementarias se dividen en pruebas de laboratorio y neuroimagen:

Pruebas de laboratorio. No hay ninguna prueba patognomónica que permita confirmar o descartar por sí sola^{4, 7}:

- Dímero D: permite orientar ligeramente a quién realizar las pruebas de imagen, teniendo en cuenta que sus valores normales no permiten excluir la TVC debido a que puede dar falsos negativos en pacientes con cefalea aislada, enfermedad de más de una semana de evolución o un solo seno afecto^{2, 4, 5, 7, 8, 14, 15, 17}. Alto VPN en pacientes de bajo riesgo con cefalea aislada y examen neurológico y TAC normales, lo que permitiría evitar el estudio con angioRM o angioTAC^{2, 7}.

- Biomarcadores: a pesar de que sean muchos los que se han estudiado, ninguno ha sido validado para su uso en la práctica clínica debido a la falta de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico precoz¹⁸. Cabe destacar la relación entre los niveles de enolasa neuronal específica (ENS) y la gravedad y pronóstico de las TVC establecida en un estudio retrospectivo, aunque serían necesarias más investigaciones para su empleo en la práctica².
- Anticuerpos anti-PD4: está indicada su determinación en caso de que el cuadro oriente hacia una trombocitopenia inducida por heparina (HIT) o trombocitopenia trombótica inducida por vacuna (VITT)¹.
- Trombofilia: no se recomienda su cribado sistemático⁵, exceptuando cuando la probabilidad pretest es elevada por antecedentes familiares de TVC, TVC a edad precoz o no identificación de FR^{5, 14}.

Pruebas de neuroimagen:

La primera prueba a realizar es un TAC sin contraste, si bien solo se verán signos directos de TVC como hiperdensidad o signo del delta lleno, del cordón o del triángulo denso en el 30% aproximadamente^{4, 7, 8, 13, 14}. La visualización de lesiones cerebrales es posible hasta en el 60-80% de los casos¹⁴. Puede ser normal hasta en un 30-36%^{8, 14}. Por ello, debido a su baja sensibilidad¹³, su normalidad no excluye el diagnóstico y son necesarias más pruebas de imagen⁷.

En ocasiones, cuando hay disponibilidad y especialmente en cuadros subagudos¹³, se pueden realizar RM inicialmente en las que se puede observar una alteración del flujo en T1 y T2¹. Cabe destacar la variación de la intensidad del trombo en función del tiempo acontecido tal que: <5 días isoíntenso e hipointenso en T1 y T2; 5-30 días hiperíntenso en ambas y >30 días homogéneamente isoíntenso en ambas proyecciones^{14, 15}.

Tras la imagen inicial, se trata de confirmar el diagnóstico mediante la realización de una venografía bien mediante TAC o RM, siendo esta última más sensible para la visualización directa del trombo y las lesiones del parénquima cerebral^{5, 7}. En ambos casos, se puede observar una ausencia de contraste (signo del delta vacío en TAC axial)^{1, 7}, realce de los senos⁷ y aumento de la circulación colateral¹⁴. Sin embargo,

ambas pruebas pueden dar falsos positivos en caso de senos hipoplásicos, atrésicos o parcialmente obstruidos y existencia de drenajes asimétricos^{4, 7}. Además, la obtención de mejores imágenes ponderadas en T2 habría incrementado la sensibilidad de la venografía por RM para la visualización de pequeñas venas corticales, siendo previamente una característica a favor del TAC¹⁵. Finalmente, destacar que la venografía por TAC es al menos equivalente a su análoga por RM para el diagnóstico de TVC^{2, 14}, pudiendo emplearlo cuando no esté disponible o esté contraindicada⁵.

Tras confirmarse como alternativa eficaz la venografía por TAC y RM⁵, las angiografías venosas han caído en desuso y únicamente se realizan cuando el resto de pruebas son no concluyentes, cuando se sospecha una fístula arteriovenosa o previo a la realización de un procedimiento endovascular^{2, 4, 7, 14, 15}.

Resaltar que ante una prueba de neuroimagen no diagnóstica, es preciso continuar investigando cuando ésta es atípica o el paciente presenta una cefalea con características de alarma¹⁴.

1.4. TRATAMIENTO

En las TVC, el tratamiento debe instaurarse tan pronto como se confirme el cuadro, habiendo descartado hemorragia cerebral^{1, 7, 16}. El tratamiento abarca 2 vertientes: tratamiento modificador de la evolución y tratamiento sintomático.

El tratamiento en la fase aguda tiene como objetivo recanalizar la vascularización, mejorar el pronóstico y tratar los síntomas (como la cefalea, crisis epilépticas, etc.)⁷.

Para ello:

- Anticoagulación: administración parenteral de heparina de bajo peso molecular (HBPM)^{1, 4, 5, 7, 16}, incluyendo aquellos pacientes con infartos venosos hemorrágicos^{5, 7, 8, 15, 16}. Otra alternativa sería la heparina no fraccionada (HNF), aunque ésta habría demostrado ser menos eficaz e incrementar el riesgo de hemorragia en trombosis extensas. Por ello, solo se considera en pacientes inestables, con insuficiencia renal o cuando se sospecha que será necesario un procedimiento invasivo y se plantea reversión de manera urgente^{4, 5, 7, 15, 16}.

- Tratamiento endovascular: es un tema controvertido. Hay gran disparidad de resultados entre las publicaciones. Ulivi L, et al. describen la no diferencia significativa frente a placebo en un estudio⁷; mientras que Ferro JM y Aguiar de Sousa D. destacan el hecho de que ciertas publicaciones e incluso guías contraindican su uso por agravamiento de los resultados⁴. Esto puede deberse al hecho de realizar procedimientos invasivos en un paciente anticoagulado por riesgo de desarrollar hemorragias intracraneales^{7, 15}. Por ello, no debería emplearse en pacientes de bajo riesgo¹⁶, reservándose únicamente para casos en los que la terapia con heparina ha sido ineficaz o existe un empeoramiento grave. Se plantea el tratamiento mediante trombólisis o trombectomía⁷, habiendo mostrado mejores resultados esta última¹.
- Craniectomía/hemicraniectomía descompresiva: en pacientes seleccionados con unas características especiales: presión intracraneal muy elevada, riesgo inminente de herniación, lesiones extensas ocupantes de espacio o deterioro rápidamente progresivo se pueden beneficiar a pesar de su baja evidencia^{1, 2, 4, 5, 7, 8, 16}. Se debe valorar el beneficio-riesgo pues dicho procedimiento puede generar secuelas con una limitación funcional importante, por lo que es necesario ponerlo en conocimiento de la familia⁷ y dejar constancia en el consentimiento informado. El tratamiento médico de la hipertensión intracraneal con manitol es aún más controvertido y a pesar de la diferencia de resultados observados en los distintos artículos, generalmente no se hace^{1, 7, 8} al igual que las derivaciones ventriculares^{5, 7, 16}.
- Crisis epilépticas: no está indicada la profilaxis anticomicial, por lo que únicamente se pautan antiepilépticos a aquellos pacientes que presentan crisis sintomáticas; siendo controvertida su indicación en pacientes con lesión supratentorial sin crisis previa por su mayor riesgo^{1, 5, 7, 15, 16}. Los fármacos de elección son levetiracetam y valproato por presentar menos interacciones con los antagonistas K¹⁶.
- Corticoides: no están indicados por su falta de eficacia demostrada en el estudio ISCVT, por lo que únicamente se emplean cuando la TVC se asocia a alguna

enfermedad inflamatoria, como el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Behçet o el síndrome antifosfolípido (SAF)^{5, 16}.

- Tratamiento de la causa subyacente si se logra identificar.

Tras el tratamiento en fase aguda se decide un tratamiento de mantenimiento con el objetivo de reducir el riesgo de recurrencia o aparición de trombosis en otras localizaciones, así como tratar las complicaciones asociadas. Para ello:

- Anticoagulación: sustitución de la heparina por anticoagulantes orales^{1, 7}, a pesar de que no existen criterios evidentes sobre que fármaco emplear ni su duración^{7, 8}. Generalmente se emplean los antagonistas K como la warfarina con un INR de 2-3 como objetivo, aunque en los últimos años ha aumentado el empleo de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)^{1, 2, 5, 7, 15, 16}. Sin embargo, estos últimos no están actualmente recomendados por las guías debido a la baja evidencia existente^{4, 7}. Tampoco están aprobados para su uso en prevención de TVC (uso fuera de ficha técnica).

La duración del tratamiento anticoagulante tiene en cuenta los FR: 3-6 meses en caso de TVC provocada o asociada a FR transitorio; 6-12 meses en caso de no provocada o FR permanente, y mantenimiento de por vida si TVC recurrente, tromboembolismo venoso asociado o 1 TVC junto a factores de alto riesgo protrombótico^{7, 15, 16} tales como alteraciones genéticas (déficit de proteínas C, S y antitrombina) o adquiridas (SAF o cáncer)^{4, 15}.

En ciertos supuestos, sí que hay mayor evidencia de la indicación de cada fármaco¹⁶: en caso de pacientes con comorbilidad oncológica se recomienda continuar con HBPM; en pacientes con insuficiencia renal crónica grave se indican antagonistas K y se recomienda evitar los ACOD, y en mujeres embarazadas se pauta HBPM y se contraindican los antagonistas K o ACOD. En niños se pueden usar los mismos fármacos que en adultos.

- Antiagregación: las guías no recomiendan el ácido acetilsalicílico por la ausencia de evidencia¹⁶.
- Crisis epilépticas: la duración del tratamiento antiepiléptico no es clara, aunque en crisis previa y lesión asociada se recomiendan al menos durante 1 año⁷.

- Cefalea: en caso de reingreso por cefalea es necesaria la neuroimagen para descartar recurrencias, y punción lumbar para descartar presión intracraneal elevada si la imagen es anodina. Se pueden emplear acetazolamida, furosemida, topiramato, etc., aunque todas estas medidas carecen de evidencia suficiente¹⁶.
- Alteraciones visuales: realizar punción lumbar por posible presión intracraneal elevada y seguimiento por oftalmología. La fenestración del nervio óptico carece de evidencia suficiente¹⁶.
- Embarazos posteriores: el antecedente de TVC predispone a la recurrencia y a trombosis venosa en distinta localización en embarazos posteriores⁵. Sin embargo, dicho antecedente no contraindica el embarazo, aunque sea necesario un tratamiento adecuado mediante HBPM profiláctica durante toda la gestación, así como las 8 primeras semanas del puerperio^{4, 5, 16}. Ésta habría demostrado no producir malformaciones congénitas, nuevas hemorragias⁵ ni mayor incidencia de abortos espontáneos¹⁶.

1.5. PRONÓSTICO

El pronóstico ha mejorado en los últimos años^{4, 15}, especialmente cuando el diagnóstico y tratamiento se realizan precozmente. En mujeres con FR hormonales ha mejorado la situación funcional^{1, 10, 15}. Cuando las causas no son hormonales, como pueden ser oncológicas, su pronóstico es similar al de los varones¹⁶.

La recuperación funcional se mide mediante la escala de Rankin modificada (mRS), que abarca desde el 0 (asintomático) hasta el 6 (fallecido), siendo lo más empleado como referencia el 1 (síntomas leves sin limitación para la actividad habitual diaria) y 2 (leve incapacidad para ciertas actividades, aunque completamente autónomo)¹⁹. La recuperación completa es posible hasta en el 75%⁷, con mortalidad o dependencia grave en el 15%^{7, 16}. A su vez, Ferro JM. y Canhão P.¹⁴ clasifican la mortalidad en aguda, representando el 5% debida a la propia TVC y a sus complicaciones como la herniación; y la post-aguda con el 10%, debida a causas subyacentes como el cáncer. Los factores asociados a mayor riesgo de mortalidad son la edad avanzada, oftalmoparesia, afección del seno cavernoso, del seno profundo o de múltiples senos, encefalopatía o alteración del estado mental, hemorragia hemisférica derecha y lesión

de fosa posterior^{8, 16}. Los factores asociados a mayor riesgo de morbilidad son edad >37 años, sexo masculino, presión intracraneal elevada, infarto venoso, infecciones del SNC, trombosis del seno venoso profundo, hemorragia cefálica en TAC o RM, GCS <9 al ingreso y alteración del estado mental^{8, 16}.

1.6. SARS-COV-2 Y SU VACUNA

En los últimos 2 años se ha estudiado con mucho interés la relación entre el riesgo de TVC, la infección por SARS-COV-2 y las distintas vacunas disponibles. **(Tabla 1)**

Por un lado, hay evidencia de que la infección por el virus puede dar lugar a un estado de hipercoagulabilidad mediante la liberación de una tormenta de citoquinas y el daño endotelial tras la unión a los receptores ECA, que actúan como predisponentes a la aparición de trombos arteriales y venosos en diferentes localizaciones, tales como los senos venosos cerebrales o la vena cava superior^{10, 20}. En estos casos el diagnóstico es incluso más difícil, ya que la infección por SARS-Cov-2 puede ser asintomática. En estos casos no se observa el predominio femenino²⁰.

Por otro lado, la descripción inicial de casos aislados de trombosis venosas tras la vacunación frente al SARS-CoV-2 supuso un motivo de alarma mundial durante los primeros meses de vacunación, llevando a diferentes gobiernos a interrumpir la administración de vacunas de adenovirus en varios países. Estos casos podrían explicarse por un mecanismo conocido como VITT, cuya fisiopatología es similar a la HIT^{3, 13, 17, 21, 22}. Se ha observado un mayor riesgo para la aparición de TVC con las vacunas ChAdOx1 nCoV-19 y BNT162b2, con un riesgo relativo (RR) 4.01 y 3.58 estadísticamente significativos respectivamente, si bien es necesaria la realización de más estudios con mayor masa crítica⁵. En estos pacientes es muy importante hacer un correcto diagnóstico diferencial con aquellas TVC originadas por otras causas ya que su manejo es diferente, puesto que además de la anticoagulación a veces precisan de tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor con inmunoglobulinas humanas u otras terapias^{1, 3, 13, 17, 21, 22, 23, 24}.

Tabla 1. Vacunas frente al SARS-CoV-2.

Mecanismo de acción	Empresa farmacéutica	Nombre de la investigación
Adenovíricas	AstraZeneca	ChAdOx1 nCoV-19
	Johnson & Johnson	Ad26COVS1
RNA mensajero (mRNA)	BioNTech-Pfizer	BNT162b2
	Moderna	mRNA-1273

1.7. JUSTIFICACIÓN

Teniendo en cuenta el cambio en el perfil del paciente y en los FR, la dificultad diagnóstica, y los aspectos relacionados con la reciente pandemia, consideramos que la realización de una revisión sobre los estudios recientes en TVC puede resultar útil a la hora de elaborar nuevos protocolos que permitieran su diagnóstico precoz y un tratamiento más eficiente, mejorando el pronóstico de los afectados.

2. OBJETIVOS

Los objetivos de la revisión bibliográfica son los siguientes:

- Recopilar y resumir la información actual y relevante en relación a las TVC con el objetivo de conocer cómo está siendo la evolución de la enfermedad y el conocimiento médico al respecto.
- Conocer la evidencia disponible en la actualidad sobre la eficacia y seguridad de los ACOD en el tratamiento de las TVC como alternativa a los antagonistas de la vitamina K.
- Conocer si la infección por el SARS-CoV-2 incrementa la incidencia de TVC, y si estos pacientes presentan o no características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas, de tratamiento y pronóstico distintas a las TVC de pacientes no infectados.

- Conocer el riesgo de TVC asociado a las diferentes vacunas frente al SARS-CoV-2 y establecer el balance beneficio-riesgo entre el riesgo de TVC por la vacuna o por la infección vírica. Además, conocer las diferencias en el tratamiento de estos pacientes.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO

Para llevar a cabo la presente revisión bibliográfica se ha realizado una búsqueda exhaustiva de artículos en bases informáticas tales como PubMed (MedLine), Google Académico y Scopus. Entre los artículos seleccionados, la mayoría se corresponden a revisiones, tanto bibliográficas como sistemáticas asociadas a metaanálisis, ensayos multicéntricos observacionales, retrospectivos y prospectivos, siendo menor el número de ECA.

3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda bibliográfica se realizó desde el 19/09/2021 hasta el 03/01/2022, empleando las fuentes informáticas previamente mencionadas.

En primer lugar, se llevó a cabo una lectura general sobre las últimas publicaciones relacionadas con las TVC sin otro objetivo más que el tener un mayor conocimiento sobre la enfermedad y poder identificar cuáles son los aspectos de mayor interés médico a día de hoy. Para ello, se emplearon los buscadores PubMed y UpToDate, introduciendo “cerebral venous thrombosis”; a lo que posteriormente se le asoció el término “covid” (“cerebral venous thrombosis” AND “covid”) con el fin de saber la posible implicación del SARS-CoV-2 en la patología. Varios de los artículos revisados durante dicha búsqueda se han incluido en la revisión para su empleo en la introducción de la misma como información general de las TVC.

En base a la información leída durante dicha búsqueda se concluyó que los aspectos más relevantes sobre los que investigar eran los enumerados en el apartado “Objetivos”.

A continuación, se procedió a la realización de la búsqueda exhaustiva de artículos con el fin de recabar la mayor evidencia posible sobre los apartados previamente descritos mediante las plataformas PubMed (Medline), Google Académico y Scopus.

3.2.1. PubMed

Con el fin de lograr la mejor evidencia posible, se llevó a cabo la identificación de los términos MeSH disponibles, tras lo cual se pensaron posibles sinónimos y palabras no-MeSH para determinados aspectos (**Anexo 1**). Se destaca el empleo del término NOAC (en lugar de ACOD) por su mayor empleo a lo largo de los años, y ambos CVT y CVST, a pesar de unificarlos en TVC a lo largo de la revisión.

Tras la identificación de dichas palabras se llevó a cabo su combinación realizando para cada objetivo dos búsquedas; la primera incluyendo únicamente términos MeSH y una segunda mediante la adición de conceptos no-MeSH. La razón de dicho procedimiento fue el de identificar inicialmente un número menor de publicaciones de mayor evidencia, y ampliar posteriormente la búsqueda, disminuyendo así la pérdida de artículos relevantes. Las combinaciones empleadas fueron las siguientes:

- TVC y Epidemiología:
 - "intracranial sinus thrombosis" AND ("epidemiology" OR "risk factors" OR "demography" OR "trends")
 - ("intracranial sinus thrombosis" OR "cerebral venous thrombosis" OR "cerebral venous sinus thrombosis" OR "CVT" OR "CVST") AND ("epidemiology" OR "risk factors" OR "demography" OR "trends")
- TVC y Anticoagulación:
 - "intracranial sinus thrombosis" AND ("Factor Xa Inhibitors" OR "dabigatran" OR "apixaban" OR "edoxaban" OR "Rivaroxaban")
 - ("intracranial sinus thrombosis" OR "cerebral venous thrombosis" OR "cerebral venous sinus thrombosis" OR "CVT" OR "CVST") AND ("new oral anticoagulants" OR "DOAC" OR "NOAC" OR "Factor Xa Inhibitors" OR "dabigatran" OR "apixaban" OR "edoxaban" OR "rivaroxaban")

- TVC y SARS-CoV-2:
 - "intracranial sinus thrombosis" AND ("SARS-CoV-2" OR " COVID-19" OR "severe acute respiratory syndrome" OR "SARS virus" OR "viruses")
 - ("intracranial sinus thrombosis" OR "cerebral venous thrombosis" OR "CVT" OR "CVST" OR "cerebral venous sinus thrombosis") AND ("SARS-CoV-2" OR " COVID-19" OR "Severe acute respiratory syndrome" OR "SARS virus" OR "viruses")
- TVC y Vacunación frente al SARS-CoV-2:
 - "intracranial sinus thrombosis" AND ("COVID-19 Vaccines" OR "2019-nCoV Vaccine mRNA-1273" OR "BNT162 Vaccine" OR "ChAdOx1 nCoV-19 " OR "Ad26COVS1" OR "vaccination")
 - ("intracranial sinus thrombosis" OR "cerebral venous thrombosis" OR "cerebral venous sinus thrombosis" OR "CVT" OR "CVST") AND ("COVID-19 Vaccines" OR "2019-nCoV Vaccine mRNA-1273" OR "BNT162 Vaccine" OR "ChAdOx1 nCoV-19 " OR "Ad26COVS1" OR "vaccination")

Para tratar de acotar el número de resultados se emplearon los siguientes filtros:

- Intervalo de tiempo: últimos 5 años (2017-2021).
- Idioma: inglés y español.
- Tipo de estudios: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Guideline; Multicenter Study; Observational Study; Practice Guideline; Comparative Study; Bibliography; Meta-Analysis; Systematic Review

3.2.2. Google Académico y Scopus

Dichas plataformas no diferencian entre conceptos MeSH y no-MeSH, por lo que a pesar de emplear los mismos términos que en PubMed, la búsqueda para cada objetivo fue única, introduciendo en el buscador la segunda combinación de todos los términos previamente descrita.

Respecto a los filtros empleados, al ser distintos en función de la plataforma, se detallan en dos grupos, los comunes y los específicos para cada buscador:

- Comunes:
 - Intervalo de tiempo: 2017-2021
 - Ordenado por relevancia
 - Artículos de revisión/Artículos
- Específicos:
 - Google académico:
 - Cualquier idioma. A pesar de ello solo se han revisado las publicaciones en inglés y español.
 - Scopus:
 - All Open Access
 - Inglés y Español

A pesar de los filtros previamente descritos, el número de resultados no era abarcable para la valoración individual de cada publicación (desde 80 hasta 900 resultados), razón por la cual, al estar ordenados por relevancia, se decidió revisar los 20 primeros artículos de cada búsqueda, asumiendo la posible inclusión de un sesgo.

3.2.3. Aspectos comunes de la búsqueda

Destacar respecto a la búsqueda en las 3 plataformas:

- No se ha llevado a cabo la revisión del abstract ni del texto de aquellas publicaciones cuyo título difiriese notablemente de los objetivos de la actual revisión; por ejemplo, descripción de TVC tras la vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH).
- Algunos de los artículos incluidos en la revisión no se han obtenido de los resultados directos de la búsqueda, sino a partir de las publicaciones sugeridas por la página o de la bibliografía empleada de otras publicaciones. Dichos artículos fueron posteriormente localizados individualmente.

3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN-EXCLUSIÓN/ EXTRACCIÓN DE DATOS

Tras llevar a cabo la búsqueda y aplicación de filtros previamente descrita, la selección de artículos se realizó mediante la lectura del abstract y del texto completo (cuando se ha considerado necesario), y la constatación de si trataba los temas considerados previamente de interés. Para ello, antes de comenzar con su revisión, se han establecido criterios generales acerca del tipo de artículo y características de los participantes, así como cuales son los aspectos más importantes de cada objetivo, pudiendo seleccionar las publicaciones que cumplieran con todos o la mayoría de ellos:

3.3.1. Criterios generales

- Tipo de participantes: se han tenido en cuenta los estudios en los que participaron pacientes con diagnóstico confirmado de TVC, bien de manera espontánea o bien tras la infección por SARS-CoV-2 o administración de su vacuna. No se ha establecido ningún tipo de restricción acerca de otras características (edad, sexo, raza, nacionalidad, FR, tratamiento, etc.) ni se ha requerido un método diagnóstico concreto para la identificación de la TVC.
- Tipo de artículo: se ha tratado de priorizar la selección de aquellos artículos con mayor evidencia científica tales como revisiones (sistemáticas o bibliográficas), ECA y estudios observacionales (retrospectivos y prospectivos) frente a otro tipo de publicaciones tales como series o informes de casos.

3.3.2. Criterios específicos según el objetivo

Las publicaciones relacionadas con la epidemiología y el perfil del paciente únicamente han seguido el criterio de hablar sobre las TVC en general, no teniendo en cuenta aquellos artículos en los que se relacionasen con aspectos o enfermedades específicas. Los datos a identificar son los siguientes:

- Perfil del paciente: edad y sexo.
- FR y etiología más frecuentes.

- Tipo de debut (agudo, subagudo o crónico) y tiempo hasta solicitud de atención médica/diagnóstico.
- Sintomatología más frecuente al debut.
- Mortalidad y estado funcional (mRS).

En lo referente al empleo de ACOD, sólo se han incluido artículos que estudiaban directamente la comparación entre éstos y los antagonistas de la vitamina K. De esa manera, no se han incluido aquellos que estudiaran otros fármacos frente a antagonistas K ni otras medidas terapéuticas (terapia endovascular, craneotomía, etc.). Los datos a identificar son los siguientes:

- Principios activos y posologías empleadas.
- Tiempo de seguimiento.
- Resultados observados en el estudio.
- Conclusiones de los autores.

En relación al SARS-CoV-2, los artículos seleccionados han sido aquellos en los que las TVC aparecían específicamente mencionadas. Los datos a identificar son los siguientes:

- Incidencia de TVC tras la infección.
- Perfil del paciente: edad, sexo y FR.
- Momento del diagnóstico de la TVC respecto al de la infección.
- Sintomatología más frecuente.
- Tratamiento recibido y pronóstico.

Respecto a la vacuna frente al SARS-CoV-2, sólo se han incluido los artículos relacionados con la aparición de las TVC, su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. De esa manera, no se revisaron los que trataban sobre los beneficios de la vacunación, las características de las mismas u otros efectos adversos distintos a los estudiados en esta revisión. Los datos a identificar son los siguientes:

- Incidencia de TVC tras vacunación y vacuna asociada.
- Perfil del paciente: edad, sexo y FR.

- Tiempo medio desde vacunación hasta el debut de la TVC y método diagnóstico propuesto.
- Terapéutica propuesta y pronóstico de pacientes con TVC secundaria a vacunación.

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

A partir de la búsqueda realizada, se obtuvieron un total de 288 artículos. Dichos resultados fueron posteriormente analizados en base a los criterios de inclusión y exclusión detallados en el apartado “Material y métodos”. Las principales razones para la exclusión de publicaciones fueron las siguientes:

- Artículos en los que la información aportada trata sobre los ictus en general sin especificar acerca de las TVC o aquellos que no aportan los datos previamente detallados al centrarse en otros aspectos.
- No corresponderse con la búsqueda en cuestión por tratar otros temas (ej.: efectos adversos de la vacuna frente al VPH, efectos adversos distintos a las TVC, etc.).
- Artículos duplicados.
- Informes y series de casos, exceptuando aquellos referentes al SARS-CoV-2 y sus vacunas, por la escasez de publicaciones y la novedad que representan.

Finalmente, se seleccionaron 39 artículos que se dividen en: 13 revisiones (bibliográficas y sistemáticas con o sin metaanálisis), 20 estudios observacionales (retrospectivos o prospectivos), 2 ECA y 4 series de casos. Los aspectos más importantes de las publicaciones se describen en los anexos. **(Anexos 2-5)**

El proceso seguido durante la búsqueda y selección de artículos se resume al final del documento mediante un algoritmo. **(Anexo 6)**

4.2. RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS

4.2.1. Epidemiología

La mayoría de artículos destacan un predominio del sexo femenino con una proporción aproximada entre 3:1 y 3:2^{4, 12, 25, 26, 27, 28}, lo cual concuerda con los distintos continentes de manera individual, exceptuando Sudamérica donde la distribución por géneros se equipara (1.1:1) y África donde el predominio de mujeres es hasta 5 veces superior a la presencia masculina²⁹.

Sin embargo, algunos autores describen una proporción igual entre ambos sexos^{4, 8, 12}, especialmente en edades avanzadas^{4, 12}, resaltando incluso un predominio masculino significativo (27.8% VS 16.6%, $p < 0.001$) en pacientes mayores de 50 años²⁵.

Al comparar distintas cohortes temporales entre sí, los hallazgos son contradictorios. Luo Y, et al.³⁰ describen un incremento significativo del género femenino (54.8% VS 69.8%, $p = 0.002$) en la cohorte registrada a partir del año 2001 frente a los casos previos a 1981. Sin embargo, Anderson D, et al.³¹ observan una reducción significativa en la proporción de mujeres (90.5% VS 55%, $p = 0.009$) al comparar las cohortes de 1988-1998 y 1999-2009.

La población más afectada es la comprendida entre 30 y 40 años^{4, 25, 28, 30, 31}, especialmente en las publicaciones con mayor afección femenina. Alet M, et al.²⁶ y Bajko Z, et al.²⁷ destacan una población femenina significativamente más joven con diferencias de 39.5 años VS 47.5 años ($p < 0.01$) y 37.3 años VS 48.8 años ($p = 0.001$) respectivamente. Sin embargo, se describe un incremento de la edad media en las publicaciones con mayor presencia masculina, como en Pérez Lázaro C, et al.⁸, (49.8 años), Anderson D, et al.³¹ (35.2 años VS 40.7 años) o en el caso de Bajko Z, et al.²⁷ al estudiar las mujeres globalmente (37.3 años), la subpoblación femenina sin FR hormonales (42.4 años) y la masculina (48.8 años) (**Figura 1**). Únicamente se reporta una menor edad masculina en un estudio²⁸, siendo la diferencia de 25.45 años VS 32.33 años y significativa ($p = 0.02$).

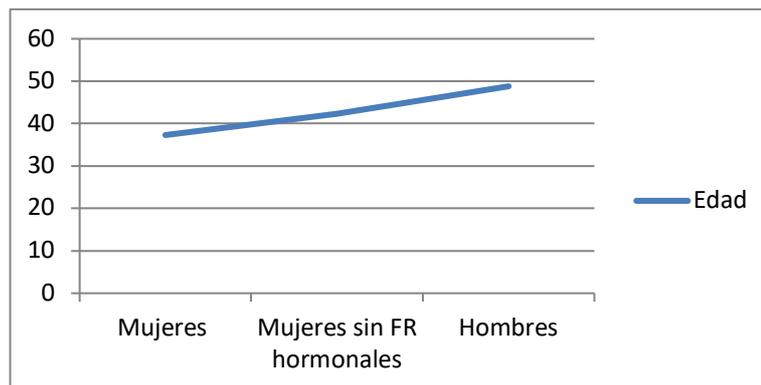


Figura 1. Diferencias de edad en los distintos subgrupos (FR hormonales si/no y sexo). Fuente (27).

Los FR hormonales como el puerperio (especialmente las primeras 6 semanas)⁴, ACO y embarazo fueron los más frecuentes en todos los estudios, excepto en Pérez Lázaro C, et al.⁸, quienes destacan el predominio del hábito tabáquico (22.7%) y equiparan la prevalencia de obesidad y ACO (19%). El segundo FR más frecuente y primero entre los hombres es la trombofilia. Destacar como en los últimos años se ha producido un incremento lento pero progresivo en la implicación de las infecciones^{8, 25, 26, 27, 28}, neoplasias^{4, 8, 12, 25, 26, 31} y traumatismos^{12, 28} como FR entre la población mayor de 50 años (los dos primeros) y entre los hombres (los tres), siendo dicho incremento y predisposición estadísticamente significativo en ocasiones^{12, 25, 26}. Finalmente, resaltar que en determinados artículos se han observado ≥ 2 FR hasta en el 24.6 y 26.9% de la población^{25, 28}, estando ausentes en el 29% de los hombres y 12% de las mujeres en Bajko Z, et al.²⁷.

4.2.2. Presentación clínica

La forma de presentación menos frecuente ha sido la crónica (>30 días) en todos los estudios con una prevalencia entre el 4.5 y 19%. El predominio agudo (<48h) o subagudo (48h-30 días) ha variado en función del artículo, representando al 40.5-55% y 34-64% de la población respectivamente. Al estudiar cohortes temporales más actuales, se señala un incremento del debut subagudo y el aumento de 3 a 7 días de media hasta la solicitud de atención médica^{30, 31}. Por otro lado, Duman T, et al.²⁵ establecen relaciones significativas entre el debut agudo y la población femenina

($p=0.003$) y menor de 37 años ($p=0.046$), el subagudo con pacientes masculinos ($p<0.001$) y el crónico con la población > 50 años ($p<0.001$). Sin embargo, dichas predisposiciones únicamente se han observado en un estudio en cuanto a debut agudo y subagudo se refiere, sin alcanzar la significación estadística²⁷.

La cefalea es el síntoma más frecuente en todos los estudios, presente en el 80-90% de los casos, destacando la publicación de Maali K, et al.²⁹ donde a pesar de ser lo más prevalente se anotó únicamente en el 28-34%. Otros hallazgos clínicos frecuentes fueron las náuseas y vómitos (27.7-45%), crisis epilépticas (26.8-45.2%), déficits neurológicos focales (17-53.8%) y alteraciones visuales (15-28.9%). Acorde a Duman T, et al.²⁵, los varones destacan por la cefalea y alteraciones visuales y las mujeres por la cefalea y crisis epilépticas, siendo estas últimas significativamente más frecuentes (26.8% VS 17.2%, $p<0.001$). Por su parte, Shahid R, et al.²⁸ destacan una prevalencia significativamente superior de paresia unilateral ($p=0.026$) y parálisis de pares craneales ($p=0.01$) en el sexo femenino. Dichas predisposiciones no se describen en otros artículos, excepto una mayor parálisis oculomotora femenina (6.9% VS 3.2%) sin significación estadística en Bajko Z, et al.²⁷ y la presencia de crisis epilépticas como segundo síntoma más prevalente en Luo Y, et al.³⁰ donde hay predominio femenino.

4.2.3. Pronóstico

La mortalidad en los estudios de referencia es del 2-5%^{4, 8, 26, 27, 28}, describiéndose una reducción de la misma en las cohortes más recientes: Luo Y, et al.³⁰ señalan una reducción progresiva del 38 al 13 y finalmente al 2% en los años 1968, 2008 y 2013, respectivamente; mientras que Anderson D, et al.³¹ registra una reducción del 19.1% en 1988-1998 a un 5% en 1999-2009. Pérez Lázaro C, et al.⁸ subraya la escasa diferencia de mortalidad al alta y a los 3 meses, siendo ésta de 4.3 y 5.86%, respectivamente.

Respecto al estado funcional mRS 0-1 al alta, se observó en el 66.52% en Alet M, et al.²⁶, ascendiendo a los 3 meses hasta el 75, 79.72 y 88.94% en Pérez Lázaro C, et al.⁸, Alet M, et al.²⁶ y Duman T, et al.²⁵, respectivamente; y hasta 90.7% al año por parte de estos últimos. Es más, Luo Y, et al.³⁰ y Anderson D, et al.³¹ describen un

incremento de pacientes con mRS 0-1 al alta en cohortes más recientes, mejorando del 79.1 al 84% y del 42.9 al 75% respectivamente.

Ambos aspectos, mortalidad y mRS, son comparados entre géneros por Bajko Z, et al.²⁷. Los resultados obtenidos destacan una mayor mortalidad entre varones, con datos del 6.4 frente al 1.7% de las mujeres (ninguna con FR hormonales). Asimismo, las mujeres presentan globalmente un estado funcional significativamente mejor al alta que los hombres (0.6 VS 1.6, $p=0.009$); con mejores resultados en el subgrupo femenino con FR hormonales (0.4 VS 1.6, $p=0.04$) que sin FR hormonales (0.8 VS 1.6, $p=0.04$) (**Figura 2**).

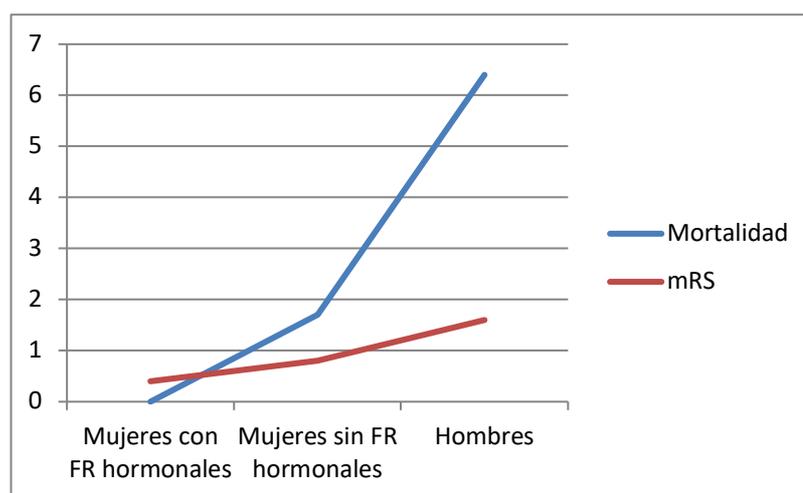


Figura 2. Diferencia de mortalidad (%) y recuperación funcional (mRS) en mujeres (con o sin FR hormonales) y hombres. Fuente (27).

4.2.4. ACOD

Dabigatrán y rivaroxabán fueron los más administrados, seguidos por el apixabán. El edoxabán es el menos empleado, únicamente en el 2% de los pacientes en Bose G, et

al.⁶ y en un paciente en Giles JA, et al.³². El dabigatrán se administró a dosis de 110-150 mg/12 h^{6, 9}, el rivaroxabán a 20 mg/día^{6, 33, 34} habiéndose iniciado a 15 mg/día durante tres semanas⁶ y el apixabán a 5mg/12 h⁶ no habiendo datos referentes a la posología empleada con el edoxabán.

Todos los estudios emplearon como control al menos la warfarina. En otros casos se ha utilizado como control el fenprocumón^{35, 36} y la HBPM^{34, 37}. En todos los casos la posología estándar ha sido la indicada para el tratamiento de las TVC.

El mantenimiento del tratamiento mediante ACOD varió en función de cada serie, siendo lo más frecuente un periodo de 6^{6, 9, 32, 35, 37} a 12 meses^{6, 33, 36}. El menor tiempo fue de 3 meses³⁴ y los de mayor duración de 19 y 30 meses^{6, 35}.

Respecto a los indicadores de eficacia se tuvieron en cuenta distintos aspectos:

El riesgo de recurrencia de nuevos eventos trombóticos, la recanalización parcial y/o completa, la mejoría clínica, el grado de recuperación funcional, el riesgo de hemorragias menores y mayores y el número de defunciones. Únicamente se hallaron dos diferencias estadísticamente significativas en todos los estudios revisados (**Figura 3**). Por un lado, una mayor recuperación funcional mRS 0-2 (88% VS 80.7%, p=0.02) al comparar los tratados con rivaroxabán frente a terapia estándar en Bose G, et al.⁶ con un RR de 1.13 (IC del 95%: 1.02-1.25). Por otro lado, Nepal G, et al.³⁶ describen una mayor recanalización completa (51.99% VS 50.77%, p=.00) en quienes fueron tratados por ACOD frente a terapia estándar con un RR de 1.33 (IC del 95%: 0.98-1.82), siendo el rivaroxabán el más empleado en dicho estudio. Debido a la ausencia de diferencias significativas en los resultados evaluados, los autores concluyen como la terapia con ACOD puede ser al menos tan eficaz y segura como la estándar en el tratamiento de las TVC, pero que son necesarios más ECA que lo avalen. En dicha línea, destacan dos ECA actualmente en curso conocidos como SECRET y RWCVT, que comparan rivaroxabán 20 mg/día y 15-20 mg/día (en base al aclaramiento renal) frente a terapia estándar (HBPM, HNF y warfarina) y warfarina en 50 y 71 pacientes respectivamente^{4, 6, 7}. A partir de los resultados de ambos estudios, se podrían actualizar las guías de práctica clínica, incluyendo dichos principios activos con sus respectivas ventajas sobre los antivitamina K como alternativa terapéutica.

Finalmente, destacan la preferencia por el apixabán o edoxabán en pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal y el rivaroxabán o edoxabán en quienes tienen dificultades con la adherencia terapéutica y prefieren tomas únicas diarias. Es conveniente evitar el dabigatrán en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio³⁶.

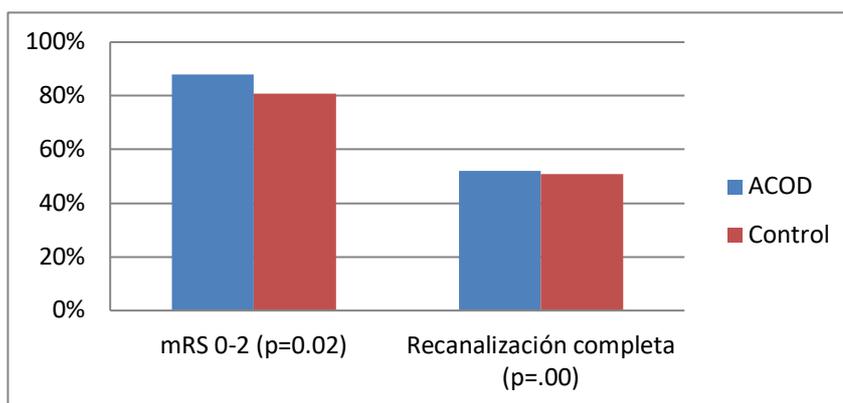


Figura 3. Diferencias significativas entre los ACOD y la terapia estándar. El grafico refleja los resultados de los estudios de Bose G, et al. (mRS) y Nepal G, et al. (recanalización completa).

4.2.5. SARS-CoV-2

La infección por SARS-CoV-2 se ha relacionado con una incidencia de TVC en torno a 42.8/millón³⁸ o 4.5/100.000³⁹, correspondiéndose con una proporción entre el 4.4^{40, 41} y 7.7%⁴² de todos los ictus diagnosticados en personas infectadas (**Figura 4**). Sin embargo, algunos autores anotan incidencias muy superiores a las registradas para las TVC tradicionales con valores de 8.8 casos/10.000 pacientes/3 meses¹⁰ y 30-60 veces los valores convencionales⁴³.

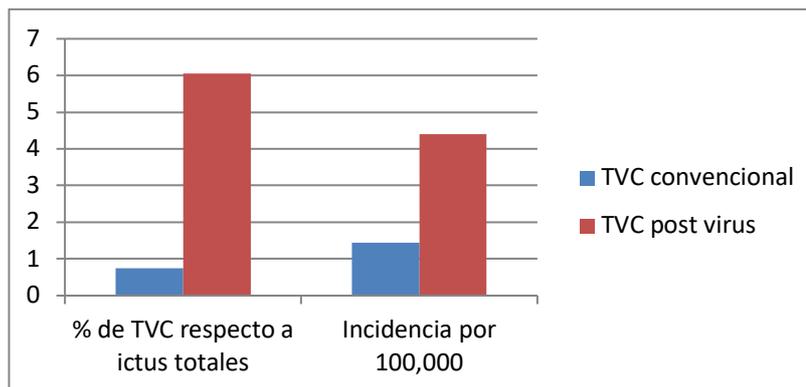


Figura 4. Comparación de la proporción de las TVC convencional y post virus sobre el total de ictus y su incidencia por 100.000 personas. Fuente (7, 8, 9, 38, 39).

En cuanto al género más afectado, no hay diferencias significativas en perjuicio de ninguno de los dos, a diferencia de los resultados obtenidos en los estudios sobre TVC convencionales (**Figura 5**). Algunos autores destacan un predominio femenino del 53.7⁴³, 61.1⁴¹ y 69.9%³⁸, mientras otros asocian un mayor riesgo a los varones con proporciones de 64.3³⁹, 66¹⁰ e incluso 70%⁴⁴, siendo su distribución equitativa la menos frecuente^{20, 40}. Finalmente, Mowla A, et al.⁴⁵ registran una mayor proporción masculina en las TVC secundarias a la infección por el virus respecto a las convencionales (66.6% VS 61.5%).

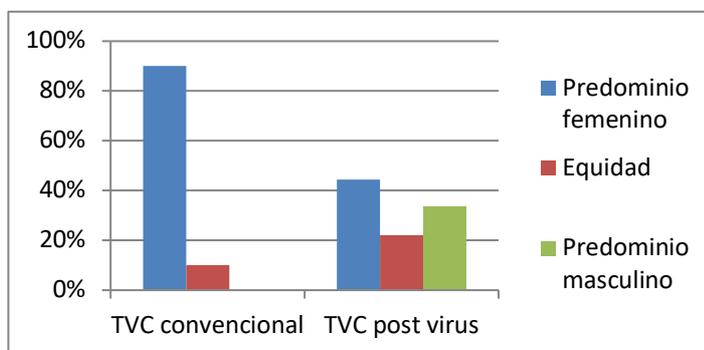


Figura 5. Distribución de los artículos según el género predominante de los pacientes con TVC convencionales y post virus. Fuente (4, 8, 10, 12, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45).

La edad media observada se encuentra por encima de la registrada en las TVC tradicionales con valores próximos a los 50 años^{10, 20, 38, 40, 41, 43}, a excepción de los 42.4 y 43 años descritos en Hameed S, et al.⁴⁴ y Tu TM, et al.³⁹. Es más, Mowla A, et al.⁴⁵ subrayan la edad significativamente superior en las TVC asociadas al microorganismo frente a quienes presentan TVC ordinarias (50.9 años VS 36.7 años, $p < 0.001$) (**Figura 6**).

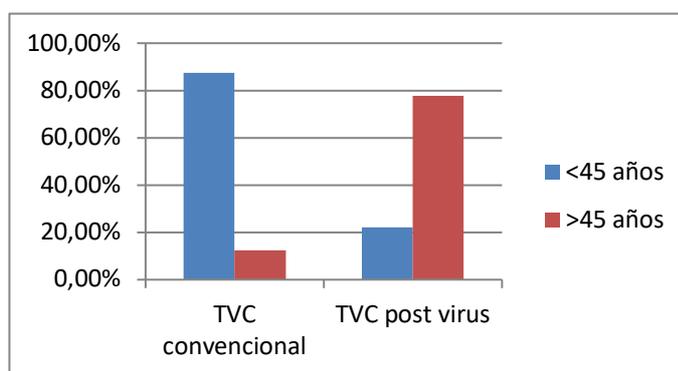


Figura 6. Distribución de los artículos según la edad menor o mayor de 45 años de los pacientes con TVC convencionales y TVC post virus. Fuente (4, 8, 10, 20, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45).

Lo más frecuente en cuanto a las trombosis asociadas al SARS-CoV-2 es la ausencia de FR preexistentes hasta en el 40%²⁰, 57.1%³⁹ y 72%⁴¹ de los casos, siendo significativo en Mowla A, et al.⁴⁵ al comparar las dos cohortes (23.1% VS 84.2%, $p < 0.001$). En pacientes con cierta predisposición, se destacan^{10, 20} FR de ictus arterial en el 20 y 58% de manera global, siendo la hipertensión arterial^{38, 41, 42, 43, 44}, la diabetes mellitus^{41, 42, 43} y el tabaquismo⁴⁴ lo más frecuente individualmente. Es más, Taquet M, et al.³⁸ identifican un riesgo significativamente mayor en pacientes con enfermedad arterial ($p=0.00086$), estenosis arterial cerebral o pre-cerebral ($p=0.00019$), hemorragia intracraneal ($p < 0.0001$) y antecedente de TVC ($p < 0.0001$). Únicamente se remarcan FR característicamente asociados a TVC en Abdalkader M, et al.⁴³ en el 27%, antecedentes de cáncer de mama por Dakay K, et al.²⁰ en el 20% y el empleo de ACO en Baldini T, et al.⁴⁰.

En cuanto al intervalo de tiempo entre la infección y la TVC, lo más frecuente fue durante las dos semanas posteriores a la infección. Por un lado, los estudios en los que predomina el debut durante la primera semana aportan un número de días medio entre uno y 4.5^{10, 41, 43}. Por otro lado, la media se extiende hasta los 9 -13 días en caso de predominar el diagnóstico más tardío^{20, 39, 40, 42}. Únicamente se describe el diagnóstico simultáneo de ambas entidades en el 28.6 y 30.7% de los casos en Dakay K, et al.²⁰ y Mowla A, et al.⁴⁵ respectivamente. Recalcar como en Taquet M, et al.³⁸ se descubre una reducción significativa del RR para el desarrollo de TVC en la 3-4ª semana respecto a la 1-2ª (RR 0.24, $p < 0.0001$) siendo incluso mayor dicha diferencia entre la 5-6ª semana con las más cercanas a la infección (RR 0.12, $p < 0.0001$). (Figura 7)

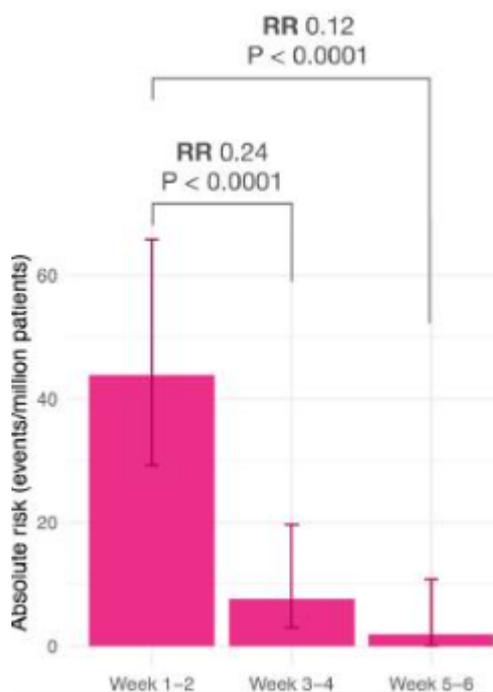


Figura 7. Incidencia de TVC por millón de pacientes en función del tiempo desde el diagnóstico de COVID-19, desde las 2 primeras semanas post-diagnóstico hasta la 5ª y 6ª semana post-diagnóstico. Figura tomada de la publicación de Taquet M, et al. (38).

En cuanto a la sintomatología y gravedad de la infección COVID-19 un porcentaje alto de los pacientes se muestran asintomáticos o con sintomatología leve. El 25% de los afectados del artículo de Hameed S, et al.⁴⁴ están asintomáticos. Aquellos que si describen síntomas, refieren fiebre³⁹ o combinación de fiebre y tos en el 75% de los casos¹⁰. Otros síntomas serían la clínica respiratoria aguda leve-moderada en el 50%³⁹ o la gastrointestinal en el 21.9%⁴³. Respecto a la sintomatología de la TVC, predomina la cefalea, siendo el síntoma más prevalente^{10, 41, 43, 44, 45} junto con las alteraciones del estado mental^{39, 40} y los síntomas focales como paresia o hemiparesia²⁰. Sin embargo, su presencia es inferior respecto a las trombosis tradicionales con valores del 11⁴², 38³⁹ y 48-50%^{41, 43}, reflejándose en Mowla A, et al.⁴⁵ una diferencia de 83.3% VS 98.2%. Pinzon RTT, et al.⁴² en su artículo describen un riesgo significativamente mayor de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y de presencia de complicaciones neurológicas (5.7% VS 0.8%) con mayor número de complicaciones del SNC frente al periférico (30.7% VS 8%) en pacientes con COVID-19 más severos.

El tratamiento principal ha sido la anticoagulación en todos los estudios. Se ha recurrido a técnicas intervencionistas en casos excepcionales y especialmente graves en el 8.3³⁹ y 17%¹⁰ de los casos. En cuanto al pronóstico se describió una mortalidad entre el 10²⁰ y 45.5%³⁹ de los casos, siendo superior a la observada en TVC convencionales, tal y como se aprecia en dos estudios con diferencias de 23.1% VS 5.3%⁴⁵ y 17.4% VS 3.1%³⁸ al comparar ambos tipos de trombosis, siendo esta segunda significativa ($p=0.005$). Abdalkader M et al.⁴³ describen un incremento de la mortalidad del 12 al 24% entre su cohorte y la literatura.

Respecto al estado funcional al alta, se logró un $mRS \leq 1$ en el 45%⁴⁴ y un $mRS \leq 2$ en el 48.8⁴³ y 60%⁴⁵, siendo este último caso inferior al 77.2% alcanzado en las TVC tradicionales sin lograr significancia estadística.

4.2.6. Vacunas

Las vacunas más estudiadas han sido las adenovíricas (ChAdOx1 nCoV-19 y Ad26.COV2.S), así como la BNT162b2 basada en el mecanismo del mRNA, siendo la prevalencia de la vacuna mRNA-1273 inferior al 1% en la presente revisión; excepto en Tu TM, et al.⁴⁶, donde se asoció al 33% de las TVC descritas. ChAdOx1

nCoV-19 fue la vacuna más prevalente en casi todos los estudios abarcando entre el 73.47 y 87.8%^{11, 21, 23, 47, 48}, con una incidencia entre 1.52/100.000/mes¹¹ y 4.3/100.000/mes¹⁷, muy alejadas del caso por 26.000 inoculaciones descrito sobre la población noruega²². Hippisley-Cox J, et al.⁴⁷ y Schulz JB, et al.¹¹ resaltan un RR de 4.01 (IC al 95%: 2.85-7.71) y 9.68 (IC al 95%: 3.46-34.98, $p < 0.001$) tras su administración (exceso de 7 casos por millón) y FACME¹³ del 4.94 (IC al 95%: 2.36-8.45) estudiando ambas vacunas adenovíricas, con una incidencia tras Ad26.COV2.S de 1/263.000 casos acorde al Vaccine Adverse Event Reporting System de los Estados Unidos²². Por su parte, BNT162b2 se estudió en la mitad de las publicaciones^{11, 21, 24, 46, 47, 48} con una proporción entre el 11.74 y 66.6%, describiéndose un RR de 3.58 (IC al 95%: 1.39-9.27)⁴⁷, una tasa de incidencia de 0.11/100.000/mes¹¹ y tasa de incidencia de hospitalización de 2.59/100.000/año, teniendo también en cuenta los casos secundarios a mRNA-1273⁴⁶. Por otro lado, la infección por SARS-CoV-2 se habría relacionado con un RR de hasta 12.99 y 13.43 (exceso de 20 casos por millón)⁴⁷ y una tasa de incidencia de hospitalización de 83.3/100.000/años⁴⁶. Finalmente, destacar como la aparición del cuadro se produjo tras la primera dosis de ChAdOx1 nCoV-19 en el 93-100% de los casos^{11, 24} y tras completar la pauta de vacunación con la segunda dosis en el 77.8% de los casos secundarios a vacunas basadas en mRNA⁴⁶.

La edad de los pacientes fue inferior a 60 años, con media o mediana de 45-50 años. Se realiza una mención especial a Hippisley-Cox J, et al.⁴⁷ quienes descubren un mayor riesgo entre los 20-50 y 60-64 años con ChAdOx1 nCoV-19. Al comparar cohortes, se establecen diferencias significativas entre quienes desarrollaron VITT y quienes no (47 años VS 57 años, $p = 0.0045$), y entre estos primeros y la cohorte del estudio ISCVT (47 años VS 37 años, $p = 0.0001$)²⁴; además de observar una diferencia no significativa de 10 años entre las trombosis post ChAdOx1 nCoV-19 y BNT162b2⁴⁸.

Las mujeres fueron las más afectadas según todos los trabajos con predominio significativo del 77% ($p = 0.03$) únicamente en Schulz JB, et al.¹¹; excepto en Tu TM, et al.⁴⁶ donde los hombres representaron el 77.8%. Sánchez van Kammen M, et al.²¹ describen una menor proporción de mujeres al comparar cohortes vacunadas y TVC convencionales (70% VS 80%), y Perry RJ, et al.²⁴ hallan una diferencia significativa

entre el subgrupo que desarrolló VITT y la cohorte del ISCVT (56 % VS 75%, $p=0.0007$), no siendo significativa la diferencia de 56% VS 44% entre los subgrupos VITT y no-VITT. Por el contrario, Krzywicka K, et al.⁴⁸ observaron una mayor implicación no significativa del sexo femenino tras la vacunación con ChAdOx1 nCoV-19 (75%) o BNT162b2 (77%) que en las TVC convencionales (66%).

No se describen FR previos en el 46% de los casos⁴⁹. El tabaquismo se asocia en el 7.7%, la obesidad en el 4.7% y los antecedentes trombóticos en el 2.3% en Schulz JB, et al.¹¹ así como antecedentes de obesidad (20%) y hormonales (8.2%) en Sharifian-Dorche M, et al.²³. Lo más destacable se observa en Sanchez van Kammen M, et al.²¹, Perry RJ, et al.²⁴ y Krzywicka K, et al.⁴⁸ al comparar distintas cohortes en cuanto a FR hormonales. Los primeros observan una prevalencia en aumento del 24, 42 y 64% al estudiar las TVC post-vacunales con VITT, sin VITT y las TVC no asociadas a vacunación, siendo la toma de ACO lo más frecuente. Los segundos describen su ausencia en el 87 y 80% de los pacientes tras inmunización y desarrollo o no de VITT. Los terceros describen una menor prevalencia en inmunizados con vacunas adenovíricas (11%) y basadas en mRNA (15%) respecto a las TVC tradicionales (64%). Únicamente Tu TM, et al.⁴⁶ describen presencia de FR en la mayoría de casos (88.9%) relacionándose estos a los ictus.

Finalmente, Palaiodimue L, et al.⁴⁹ destacan la no diferencia en cuanto al perfil del paciente entre quienes desarrollan VITT y la totalidad de la muestra (VITT y no-VITT) a pesar de ser 13.8 veces más frecuentes los primeros.

Con todo, la evidencia revela diferencias en la distribución de edad, género femenino y FR hormonales en pacientes con VITT, no VITT y TVC convencional (**Figura 8**).

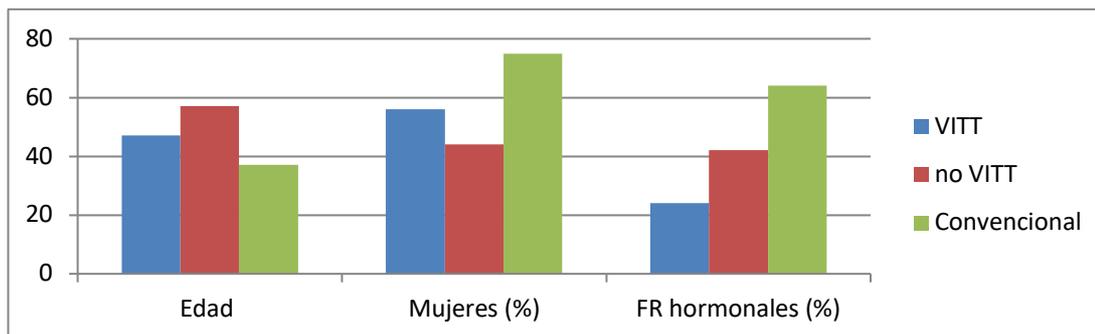


Figura 8. Características epidemiológicas en pacientes con TVC post vacunación (VITT y no VITT) y TVC convencionales. Fuente (21,24)

La determinación del periodo post-vacunación de mayor riesgo es indispensable para el diagnóstico precoz de la TVC. Hippisley-Cox J, et al.⁴⁷ describen un RR significativamente mayor tras ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2 o infección por SARS-CoV-2 a los 8-14, 15-21 y 1-7 y 8-14 días respectivamente. Esto concuerda en gran medida con los 7-14 días de media o mediana descritos por la mayoría de autores, siendo Walter U, et al.¹⁷ quien considera un intervalo más amplio (4-24 días) y Tu TM, et al.⁴⁶ quien describe una mediana de latencia mayor de hasta 28 días tras la primera dosis y 7 tras la segunda. En esta línea, no se encuentran diferencias significativas al comparar subgrupos con y sin VITT^{21, 24, 49} ni vacunas adenovíricas frente a basadas en mRNA⁴⁸.

Respecto al diagnóstico, es necesario un estudio más exhaustivo que permita identificar las TVC mediante técnicas habituales y confirmar el fenómeno de VITT en caso de que esté presente. Esto último no está protocolizado aún debido a la novedad e incertidumbre asociada. Se recomienda un elevado nivel de sospecha diagnóstica durante las dos^{11, 49}, tres¹³ o incluso cuatro^{22, 23, 24} semanas tras la inmunización, especialmente en pacientes con trombosis atípicas como las TVC, portales o arteriales^{22, 23}. Ante esta sospecha, se sugiere la realización de un hemograma para confirmación de trombocitopenia y determinación de anticuerpos anti-PD4 mediante ELISA, siendo su positividad diagnóstica aunque no pueda descartarse por su ausencia. Es más, varios autores resaltan el beneficio potencial de

solicitar pruebas de activación plaquetarias ante ELISA negativo o dudoso debido a la gravedad del cuadro y la variabilidad entre laboratorios²².

La plaquetopenia se habría observado en el 65.2-94%^{11, 21} de los pacientes, siendo significativa su mayor presencia tras vacuna adenovírica frente a basada en mRNA y TVC convencionales (57% VS 0% VS 7%)⁴⁸. Los anti-PD4 habrían sido positivos en el 71-97% de los pacientes^{11, 21, 24, 49}, siendo mayor en quienes desarrollan VITT (97% VS 13%) acorde a Perry RJ, et al.²⁴. Destacar la ausencia de trombopenia y presencia de anticuerpos anti-PD4 únicamente en el 11.1% de los casos secundarios a vacunas mRNA en Tu TM, et al.⁴⁶

Las principales diferencias entre las vacunas adenovíricas y basadas en mRNA se recogen en la **Figura 9**.

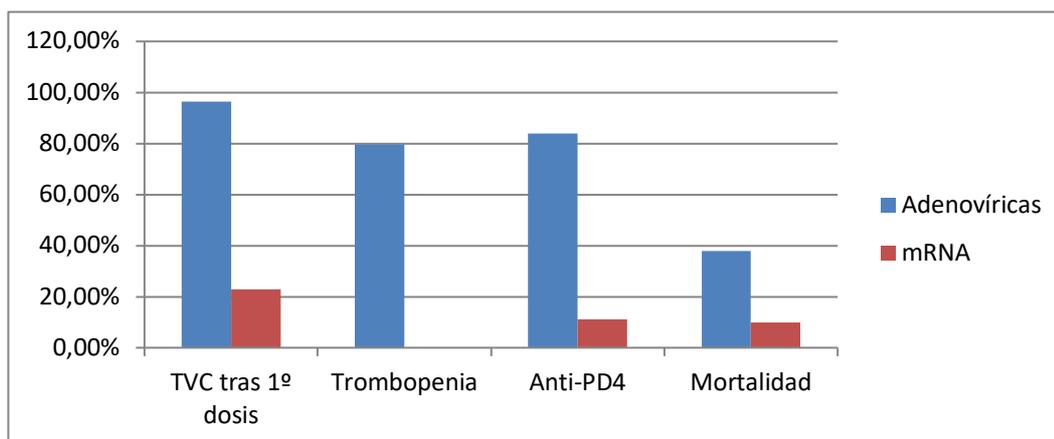


Figura 9. Diferencias fisiopatológicas y pronósticas en pacientes con TVC tras vacuna adenovírica o basada en mRNA. Fuente (11, 21, 24, 46, 48, 49).

Ante una sospecha diagnóstica o confirmación del cuadro clínico se recomienda comenzar con el tratamiento anticoagulante de manera precoz y tratar simultáneamente el proceso disímune. Las inmunoglobulinas humanas específicas intravenosas (IGIV) constituyen el tratamiento de elección del proceso inmunológico. En casos refractarios se puede continuar con plasmaféresis o

inmunosupresores. La indicación de los corticoides es controvertida²¹. En cuanto al tratamiento anticoagulante de elección se recomienda anticoagulación no heparínica aguda mediante ACOD (apixabán, edoxabán, rivaroxabán y dabigatrán), fondaparinux, danaparoid e inhibidores directos de la trombina (argatroban y bivalirudina) seguido de mantenimiento mediante ACOD o antagonistas K^{17, 22, 23}, estos últimos tras la corrección y estabilización de las plaquetas. La mayoría de los autores contraindican la administración de plaquetas y heparina.

La mortalidad difiere entre los distintos subgrupos y las características de las series, describiéndose una letalidad entre el 18.3 y 39%^{11, 13, 22, 23, 49}, destacando la ausencia de exitus en Tu TM, et al.⁴⁶ tras vacunas mRNA y en Hippisley-Cox J, et al.⁴⁷. Por otro lado, el pronóstico ha sido peor en quienes desarrollaron VITT (**Figura 10**): Sanchez van Kammen M, et al.²¹ describen una diferencia de 47% VS 5% y Perry RJ, et al.²⁴ una mortalidad intrahospitalaria (29% VS 4%) y exitus global y/o mRS ≥ 3 al alta (47% VS 16%) ambos estadísticamente significativos ($p=0.0061$ y $p=0.011$). La mortalidad fue superior entre quienes habían sido inoculados con una vacuna adenovírica (38%) respecto a basadas en mRNA (20%) o tras diagnóstico de TVC tradicional (3%) en Krzywicka K, et al.⁴⁸, ascendiendo hasta un 49% en el subgrupo con trombocitopenia confirmada. El estado funcional mRS ≤ 2 se describió en el 55.5% tras vacunas mRNA⁴⁶, 60% en Schulz JB, et al.¹¹ y en el 38 y 84% de los casos asociados o no a VITT en Sanchez van Kammen M, et al.²¹.

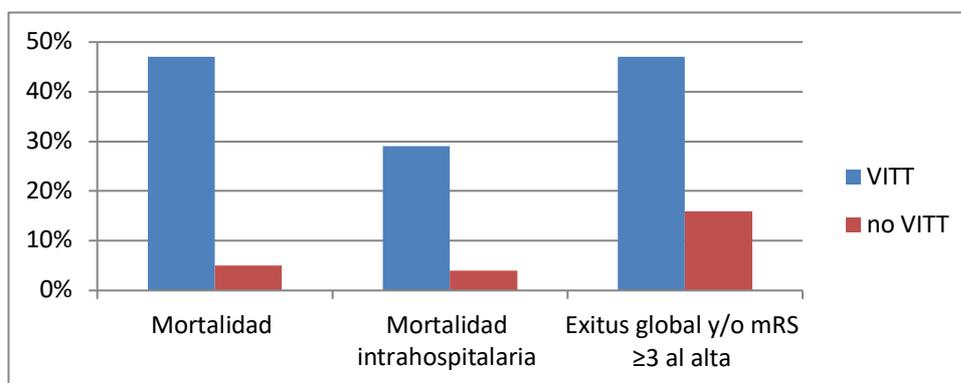


Figura 10. Pronóstico en pacientes con TVC tras vacunación y desarrollo o no de VITT. Fuente (21, 24).

5. DISCUSIÓN

Las TVC constituyen una patología poco frecuente con un pronóstico potencialmente grave caracterizada por la formación de trombos sanguíneos en el interior de los senos venosos duros y/o venas corticales¹. Durante los últimos años ha suscitado mucho interés científico derivado de los cambios epidemiológicos, controversias en el tratamiento farmacológico respecto al empleo o no de los ACOD y en especial por la incertidumbre ocasionada por la infección por SARS-CoV-2 y las vacunas.

El perfil del paciente afectado por TVC tradicionales es el de una mujer joven entre 30 y 40 años con FR hormonales. Sin embargo, dicha tendencia está cambiando. Actualmente se observa un incremento en el diagnóstico de otros grupos de población, varones con una edad media mayor que sufren otros FR y comorbilidades. Ello explicaría la distribución equitativa de géneros en edades más avanzadas^{4, 8, 12} e incluso el predominio masculino entre los más mayores²⁵, a consecuencia de la menor influencia hormonal femenina (menor prevalencia de embarazos, puerperios y ACO) y mayor presencia de FR cardiovasculares, hematológicos o aquellos con una incidencia lenta pero progresivamente creciente, especialmente entre los hombres, como son las infecciones, cáncer y traumatismos.

A pesar de los avances técnicos en pruebas de imagen y mayor conocimiento de la enfermedad, no ha habido cambios significativos en cuanto al tipo de sintomatología clínica inicial o el tiempo hasta el diagnóstico del cuadro clínico. La menor proporción de debut crónico y su posible asociación con pacientes > 50 años²⁵ podría deberse a una clínica menos florida y por ende, a un infradiagnóstico de TVC existentes.

La mortalidad y el estado funcional han experimentado una mejoría importante con los años, lo que estaría probablemente relacionado con el mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y la mejoría en el tratamiento de la misma, permitiendo intervenciones más eficientes en casos más precoces y leves. La mayor mortalidad se produce durante la fase aguda, lo que refuerza la necesidad de actuar enérgicamente con todos los medios diagnósticos y terapéuticos disponibles en el momento agudo e inmediatamente después de haberlo superado. Finalmente, destacar cómo el pronóstico global, es peor en los varones de edad avanzada respecto

a las mujeres. Las mujeres sin FR hormonales, con una mayor prevalencia de enfermedades de base y comorbilidades tienen peor pronóstico que las mujeres jóvenes con FR hormonales.

Respecto a la elección del tratamiento con ACOD, los más empleados fueron el dabigatrán y rivaroxabán, empleándose principalmente la warfarina como grupo control. El más utilizado es el dabigatrán y esto podría deberse a la existencia del Idarucizumab como antídoto, lo que aporta mayor seguridad en la práctica habitual. El desarrollo reciente del andexanet alfa como agente reversor del resto de ACOD podría facilitar el incremento de estudios con dichos principios activos y su posterior inclusión en la práctica clínica de forma más amplia y segura. Por otro lado, el hecho de que la warfarina sea el principio activo estándar en la anticoagulación de las TVC, permite incrementar la validez externa y mejorar la extrapolación de los datos observados en las muestras a la población general.

Los datos de eficacia y seguridad en ambos tratamientos no muestran diferencias significativas exceptuando en dos casos^{6, 36}, siendo el rivaroxabán el ACOD más empleado en ambos. Sin embargo, las posologías empleadas y los seguimientos efectuados no son los mismos en la mayoría de publicaciones, siendo escasa la existencia de ECA en torno a dicha materia y fundamentándose la evidencia principalmente en estudios observacionales. Por todo ello, los autores concluyen como los ACOD parecen ser una alternativa eficaz y segura a la anticoagulación estándar en el tratamiento de las TVC. Sin embargo, indican la necesidad de realizar más ECA que aporten evidencia de mayor rigor científico para la validación de la hipótesis, así como establecimiento de la posología y seguimiento adecuado.

La infección por SARS-CoV-2 ha ocasionado un incremento muy variable en la incidencia de TVC respecto a lo esperado. Los datos si bien en ocasiones se asemejan^{38, 39}, también pueden abarcar intervalos más amplios^{10, 43}. Ello podría relacionarse con ciertas características asociadas al virus y a diferencias entre los distintos estudios. Lo primero se correlaciona con lo novedoso del virus y la incertidumbre asociada a su patología y complicaciones. En algunos estudios se observa una tendencia a sobrediagnosticar esta relación patógena. Esto depende del intervalo de tiempo desde la infección al inicio de los síntomas de la TVC que se

estudia, las características de las series y si se han estudiado en profundidad otros FR. También se deben tener en cuenta las diferencias epidemiológicas, la variabilidad en cuanto a validez interna de los métodos diagnósticos en función de los laboratorios y las distintas hipótesis u objetivos establecidas por los autores. Cabe destacar como las TVC se corresponden con el 4.2-7.7% de los ictus post-SARS-CoV-2^{40, 41, 42}, por lo que a pesar de haber experimentado un incremento respecto al 0.5-1% descrito en las TVC tradicionales^{7, 8}, continúan siendo la minoría, siendo importante de cara a la orientación diagnóstica del cuadro en la práctica clínica y especialmente en la urgencia.

El perfil del paciente afectado por TVC en contexto de infección por SARS-CoV-2 difiere respecto a las acontecidas sin relación con la infección en varios aspectos:

- No parece haber un predominio femenino. Únicamente en 3 publicaciones se describe un predominio femenino^{38, 41, 43} frente a la equidad o predominio masculino observadas en el resto^{10, 20, 39, 40, 44}. Se describe un predominio masculino en el artículo descrito por Mowla A, et al.⁴⁵ al comparar directamente las trombosis asociadas al virus con las tradicionales. Es más, la infección por SARS-CoV-2 habría demostrado peor pronóstico global entre los hombres en los que se describen más complicaciones, siendo la TVC una de ellas.
- La edad media es superior en las trombosis post-infección. Ello podría explicarse por una mayor asociación con patologías predisponentes de base.
- La presencia de FR hormonales es relativamente infrecuente en los casos relacionados con el virus^{20, 40, 43}, siendo lo más frecuente la ausencia de factores predisponentes, seguido por la presencia moderada de FR cardiovasculares^{38, 41, 42, 43, 44}.

Los puntos previamente destacados, orientan hacia una mayor influencia de la infección vírica en la génesis del cuadro clínico y una menor implicación de FR hormonales en las TVC asociadas a la infección, lo que explicaría la mayor equidad entre ambos sexos y el incremento de la edad media al haber menor actividad hormonal.

Respecto al intervalo de tiempo entre la infección y el diagnóstico de la TVC en todos los casos se ha producido de manera simultánea o dentro de las 2 primeras

semanas, lo cual insta a mantener un elevado nivel de sospecha diagnóstica durante dicho periodo. Es más, la secuencia temporal junto con la reducción del RR observada al transcurrir las semanas tras la infección³⁸, refuerzan la teoría de la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de las trombosis. Sin embargo, esto último no puede confirmarse mediante estudios observacionales, razón por la que sería necesaria la realización de más ECA.

Se ha estudiado el riesgo de TVC y la gravedad de la infección por SARS-CoV-2. En muchos estudios se han descrito las TVC asociadas a casos leves de la infección, no siendo necesaria una infección grave para el desarrollo de las TVC. Por otro lado, la cefalea continua es el síntoma neurológico más frecuente, sin embargo, su prevalencia es notablemente inferior a la descrita en las trombosis tradicionales. Ello podría deberse al desarrollo de TVC atípicas en base al tropismo del virus y su repercusión sistémica, siendo posible la aparición de trombosis en localizaciones no habituales.

La mortalidad y el estado funcional fueron claramente peores en las TVC relacionadas con la infección respecto a las no relacionadas con la misma^{38, 45}. Puede que dicho aspecto se deba a la incertidumbre inicial respecto al SARS-CoV-2 y al conocimiento progresivo de su fisiopatología. Cabe destacar como Abdalkader M, et al.⁴³ describen mayor mortalidad entre quienes manifestaron la TVC más precozmente, pudiendo asociarse a la existencia de un cuadro más grave desde el inicio.

Las vacunas frente al SARS-CoV-2 han sido un tema controvertido durante la pandemia. Las distintas opciones existentes y los distintos programas de vacunación llevados a cabo, han dificultado la realización de estudios homogéneos y la obtención de resultados sólidos y significativos.

En todo momento se ha documentado un mayor riesgo asociado a las vacunas adenovíricas, sin embargo, es necesario valorar la posible existencia de sesgos debido al contexto de alarma socio-sanitaria acontecido. Por un lado, los primeros casos de TVC ocurrieron tras la administración de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19, lo que centró la atención en su estudio, prestando menor atención al resto de vacunas y en especial a las basadas en mRNA. Por otro lado, parte de la población optó por no

completar la pauta de vacunación con la misma opción, no pudiendo determinar si el predominio tras la primera dosis de ChAdOx1 nCoV-19 se debe a la ausencia de una segunda o a algún tipo de mecanismo fisiopatológico subyacente. Finalmente, remarcar como el RR de TVC es muy superior tras la infección por el SARS-CoV-2^{46, 47} respecto a cualquiera de las vacunas, lo que sugiere un balance positivo en la relación beneficio-riesgo de la vacunación, siendo dicho dato alentador en lo que a campañas de vacunación se refiere.

En cuanto al perfil del paciente afectado, varios aspectos sugieren como las TVC post-vacúnales constituyen un cuadro con entidad propia, siendo lo más plausible una disregulación inmune. Son más frecuentes en mujeres quienes presentan una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes.

Por otro lado, no existen diferencias significativas entre quienes desarrollaron o no VITT tras la vacunación^{24, 49} lo cual dificulta la prevención primaria del cuadro clínico. Además, la población inicialmente vacunada fue el personal sanitario en el que predominan mujeres jóvenes de edad media inferior a 60 años, lo que podría incrementar falsamente la proporción de dicho subgrupo en la muestra.

Respecto al diagnóstico, la mayor prevalencia de anticuerpos anti-PD4 en casos VITT frente a no-VITT²⁴ sugiere la implicación del sistema inmune en el primero, si bien sería significativo conocer dicho parámetro en quienes no desarrollaron el proceso disimmune cuando éste no se reporta^{11, 21, 49}. Es más, los estudios iniciales acerca de los anticuerpos podrían emplearse para descartar la ausencia de IgA y anticuerpos implicados en el síndrome HIT de cara al tratamiento con IGIV, evitando posibles reacciones anafilácticas en el primero y descartando la participación de dicho cuadro en el segundo con idea de emplear anticoagulación heparínica.

El diagnóstico y tratamiento precoz mejoran el pronóstico. Está contraindicada la administración de plaquetas o heparina con el fin de evitar la retroalimentación positiva del cuadro, debido a la mayor disponibilidad de plaquetas para su destrucción por anticuerpos anti-PD4 y al riesgo de reacción cruzada por la similitud entre la VITT y la HIT, siendo este último aspecto controvertido²² aunque reforzado en base a la menor mortalidad observada tras su suspensión²¹.

El peor pronóstico tras la confirmación del VITT frente a no-VITT sugiere que el desenlace adverso puede no deberse únicamente a la trombosis, sino a otras complicaciones derivadas de la reacción sistémica nociva del proceso inmunológico autoinmune.

Por todo ello, sería beneficiosa la realización de una revisión extensa y rigurosa con el fin de elaborar guías de práctica clínica y establecer scores que indiquen alta sospecha y protocolos unificados que permitan un abordaje más uniforme, precoz y efectivo, facilitando la toma de decisiones en situaciones de urgencia y logrando, en definitiva, una menor morbi-mortalidad de los pacientes.

Finalmente, destacar cómo las diferencias observadas entre las vacunas adenovíricas y las basadas en mRNA (género predominante, número de dosis administradas, tiempo hasta debut, presencia de trombopenia y anticuerpos anti-PD4, pronóstico) sugieren la existencia de dos entidades y fisiopatologías distintas, siendo necesaria la realización de estudios específicos que lo confirmen y permitan esclarecer las características propias de cada una de ellas.

6. CONCLUSIONES

- En los últimos años las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de TVC han cambiado. Han disminuido los casos de mujeres jóvenes con FR hormonales, y han aumentado los casos en varones de edad avanzada con comorbilidades oncológicas e infecciosas.
- El pronóstico de las TVC ha mejorado progresivamente dependiendo del diagnóstico temprano, el tratamiento precoz y una rehabilitación en fase aguda/subaguda más efectiva.
- Los ACOD son eficaces en el tratamiento de la TVC. Han demostrado no ser inferiores a los antagonistas K, si bien se precisan más ECA que apoyen la hipótesis. Los resultados de dos ensayos clínicos en curso en fases II y III con rivaroxabán pueden ser cruciales.
- La infección por SARS-CoV-2 puede incrementar el riesgo de TVC. No parece haber diferencias en cuanto al género más afectado, si bien se relacionan con

pacientes de más edad. Debe sospecharse durante las primeras dos semanas, incluso en paciente paucisintomáticos. Su pronóstico es más grave.

- Las vacunas frente al SARS-CoV-2 aumentan levemente el riesgo de TVC, especialmente las adenovíricas, aunque en menor medida que la propia infección. La fisiopatología parece diferir entre las adenovíricas y las basadas en mRNA. A pesar de estos datos existe un balance positivo en la relación beneficio-riesgo de la vacunación, por lo que se deben promover las campañas de vacunación.
- El diagnóstico precoz de la VITT es vital. El recuento plaquetario y los anticuerpos anti-PD4 ayudan al diagnóstico. El tratamiento se basa en IGIV, pudiendo asociar plasmaféresis y/o inmunosupresores. La heparina y las plaquetas están contraindicadas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ropper AH, Klein JP. Cerebral Venous Thrombosis. N Engl J Med [Internet]. 2021 [consulta, 19/09/2021]; 385(1): 59-64. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2106545?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
2. Bai C, Wang Z, Stone C, Zhou D, Ding J, Ding Y, et al. Pathogenesis And Management in Cerebrovenous Outflow Disorders. Aging Dis [Internet]. 2021 [consulta, 19/09/2021]; 12(1): 203-222. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7801276/>
3. Ciccone A. SARS-CoV-2 vaccine-induced cerebral venous thrombosis. Eur J Intern Med [Internet]. 2021 [consulta, 26/12/2021]; 89: 19-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8148433/>
4. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis: an Update. Curr Neurol Neurosci Rep [Internet]. 2019 [consulta, 21/10/2021]; 19(10): 74. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11910-019-0988-x>

5. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Couthino JM, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* [Internet]. 2017 [consulta, 26/09/2021]; 24(10): 1203–1213. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.13381>
6. Bose G, Graveline J, Yogendrakumar V, Shorr R, Fergusson DA, Le Gal G, et al. Direct oral anticoagulants in treatment of cerebral venous thrombosis: a systematic review. *BMJ Open* [Internet]. 2021 [consulta, 14/11/2021]; 11(2). Disponible en:
<https://bmjopen.bmj.com/content/11/2/e040212>
7. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, Cowley P, Werring DJ. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract Neurol* [Internet]. 2020 [consulta, 19/09/2021]; 20(5): 356-367. Disponible en:
<https://pn.bmj.com/content/20/5/356.long>
8. Pérez Lázaro C, López-Bravo A, Gómez-Escalonilla Escobar C, Aguirre C, De Felipe A, De la Riva P, et al. Manejo de la trombosis venosa cerebral en España: estudio descriptivo MOTIVATE. *Neurología* [Internet]. 2021 [consulta, 20/10/2021]. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-manejo-trombosis-venosa-cerebral-espana-S021348532100116X>
9. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alashev A, Canhão P, et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* [Internet]. 2019 [consulta, 07/11/2021]; 76(12): 1457-1465. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6724157/>
10. Al-Mufti F, Amuluru K, Sahni R, Bekelis K, Karimi R, Ogulnick J, et al. Cerebral Venous Thrombosis in COVID-19: A New York Metropolitan Cohort Study. *AJNR* [Internet]. 2021 [consulta, 12/12/2021]; 42(7): 1196-1200. Disponible en:
<http://www.ajnr.org/content/42/7/1196.long>

11. Schulz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 Vaccine-Associated Cerebral Venous Thrombosis in Germany. *Ann Neurol* [Internet]. 2021 [consulta, 26/12/2021]; 90(4): 627-639. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8427115/>
12. Raptis N, Zuurbier SM, Heldner MR. Journal Club: Trends in Incidence and Epidemiologic Characteristics of Cerebral Venous Thrombosis in the United States. *Neurology* [Internet]. 2021 [consulta, 31/10/2021]; 97(3). Disponible en: <https://n.neurology.org/content/97/3/144.long>
13. FACME. Diagnostic and treatment recommendations from the FACME ad-hoc expert working group on the management of cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19 vaccination. *Neurología* [Internet]. 2021 [consulta, 29/12/2021]; 36(6): 451-461. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition--495-articulo-diagnostic-treatment-recommendations-from-facme-S2173580821000754>
14. Ferro JM, Canhão P. Cerebral venous thrombosis: Etiology, clinical features, and diagnosis. *UpToDate* [Internet]. 2021 [consulta, 26/09/2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-venous-thrombosis-etiology-clinical-features-and-diagnosis>
15. Bushnell C, Saposnik G. Evaluation and Management of Cerebral Venous Thrombosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)* [Internet]. 2014 [consulta, 19/09/2021]; 20(2): 335–351. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24699485/>
16. Ferro JM, Canhão P. Cerebral venous thrombosis: Treatment and prognosis. *UpToDate* [Internet]. 2021 [consulta, 26/09/2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-venous-thrombosis-treatment-and-prognosis>
17. Walter U, Volmer E, Wittstock M, Storch A, Weber MA, Grobmann A. Cerebral venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccination: Neurological and radiological management. *Radiologe* [Internet]. 2021 [consulta, 26/12/2021]; 61(10): 923-932. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8320717/>

18. Ishida K, Cucchiara BL. Blood biomarkers for stroke. UpToDate [Internet]. 2021 [consulta, 03/10/2021]. Disponible en:
<https://www.uptodate.com/contents/96239/print>
19. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. Stroke [Internet]. 2017 [consulta, 03/10/2021]; 48(7): 2007-2012. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5552200/>
20. Dakay K, Cooper J, Bloomfield J, Overby P, Mayer SA, Nuoman R, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Infection: A Case Series and Review of The Literature. J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]. 2021 [consulta, 08/12/2021]; 30 (1). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833244/>
21. Sánchez van Kammen M, Aguiar de Sousa D, Poli S, Cordonnier C, Heldner MR, van de Munckhof A, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Cerebral Venous Sinus Thrombosis in SARS-CoV-2 Vaccine–Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. JAMA Neurol [Internet]. 2021 [consulta, 29/12/2021]; 78(11): 1314-1323. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2784622>
22. Warkentin TE, Cuker A. COVID-19: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). UpToDate [Internet]. 2021 [consulta, 26/12/2021]. Disponible en:
<https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia-vitt>
23. Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. J Neurol Sci [Internet]. 2021 [consulta, 29/12/2021]; 428. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8330139/>

24. Perry RJ, Tamborska A, Singh B, Craven B, Marigold R, Arthur-Farraj P, et al. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. *Lancet* [Internet]. 2021 [consulta, 03/01/2022]; 398(10306): 1147-1156. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8346241/>
25. Duman T, Uluduz D, Midi I, Bektas H, Kablan Y, Goksel BK, et al. A Multicenter Study of 1144 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2017 [consulta, 21/10/2021]; 26(8): 1848-1857. Disponible en:
[https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(17\)30178-7/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(17)30178-7/fulltext)
26. Alet M, Ciardi C, Alemán A, Bando L, Bonardo P, Cea C, et al. Cerebral venous thrombosis in Argentina: clinical presentation, predisposing factors, outcomes and literature review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2020 [consulta, 31/10/2021]; 29(10). Disponible en:
[https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(20\)30563-2/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(20)30563-2/fulltext)
27. Bajko Z, Motataianu A, Stoian A, Barcutean L, Andone S, Maier S, et al. Gender differences in risk factor profile and clinical characteristics in 89 consecutive cases of cerebral venous thrombosis. *J Clin Med* [Internet]. 2021 [consulta, 20/10/2021]; 10(7). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8036766/>
28. Shahid R, Zafar A, Nazish S, Alsulaiman A, Alabdali M, Aljaafari D, et al. Etiologic and clinical features of cerebral venous sinus thrombosis in Saudi Arabia. *J Neurosci Rural Pract* [Internet]. 2019 [consulta, 20/10/2021]; 10(2): 278-282. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454937/>
29. Maali L, Khan S, Qeadan F, Ismail M, Ramaswamy D, Hedna VS. Cerebral venous thrombosis: continental disparities. *Neurol Sci* [Internet]. 2017 [consulta, 21/10/2021]; 38(11): 1963-1968. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-017-3082-7>

30. Luo Y, Tian X, Wang X. Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis: A Review. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2018 [consulta, 31/10/2021]; 10. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5797620/>
31. Anderson D, Kromm J, Jeerakathil T. Improvement in the Prognosis of Cerebral Venous Sinus Thrombosis over a 22-Year Period. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2018 [consulta, 31/10/2021]; 45(1): 44-48. Disponible en:
<https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/improvement-in-the-prognosis-of-cerebral-venous-sinus-thrombosis-over-a-22year-period/7E042C5D7623A4F27DA65675B1BC06AB>
32. Giles JA, Balasetti VKS, Zazulia AR. Stroke Use of Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants for the treatment of cerebral venous sinus thrombosis. *Neurocrit Care* [Internet]. 2019 [consulta, 14/11/2021]. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-021-01244-x>
33. Esmacili S, Abolmaali M, Aarabi S, Motamed MR, Chaibakhsh S, Joghataei MT, et al. Rivaroxabán for the treatment of cerebral venous thrombosis. *BMC Neurol* [Internet]. 2021 [consulta, 07/11/2021]; 21(1): 73. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7883416/>
34. Connor P, Sánchez van Kammen M, Lensing AWA, Chalmers E, Kállay K, Hege K, et al. Safety and efficacy of rivaroxabán in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT). *Blood Adv* [Internet]. 2020 [consulta, 14/11/2021]; 4(24): 6250-6258. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7756994/>
35. Li H, Yao M, Liao S, Chen J, Yu J. Comparison of Novel Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients With Cerebral Venous Sinus Thrombosis on Efficacy and Safety: A Systematic Review. *Front Neurol* [Internet]. 2020 [consulta, 14/11/2021]; 11. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7758340/>

36. Nepal G, Kharel S, Bhagat R, Ka Shing Y, Ariel Coghlan M, Poudyal P, et al. Safety and efficacy of Direct Oral Anticoagulants in cerebral venous thrombosis: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2021 [consulta, 07/11/2021]; 145(1): 10-23. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ane.13506>
37. Shahid R, Zafar A, Nazish S, Alshamrani F, Ishaque N, Alabdali M, et al. An Observational Study Comparing the Safety and Efficacy of Conventional Anticoagulation Versus New Oral Anticoagulants in the Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Prim Care Companion CNS Disord* [Internet]. 2021 [consulta, 07/11/2021]; 23(6). Disponible en:
<https://www.psychiatrist.com/pcc/neurologic/safety-efficacy-conventional-anticoagulation-versus-new-oral-anticoagulants-management-cerebral-venous-sinus-thrombosis/>
38. Taquet M, Husain M, Geddes JR, Luciano S, Harrison PJ. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: A retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021 [consulta, 08/12/2021]; 39. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8324974/>
39. Tu TM, Goh C, Tan YK, Leow AS, Pang YZ, Chien J, et al. Cerebral Venous Thrombosis in Patients with COVID-19 Infection: a Case Series and Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2020 [consulta, 09/12/2021]; 29(12). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7538072/>
40. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, Carvalho Dias M, Schulte EC, Hauer L, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2021 [consulta, 12/12/2021]; 28(10): 3478-3490. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8014715/>

41. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Farahmand G, Koza E, Mowla A, Vafaei Sadr A, et al. SARS-CoV-2 and Stroke Characteristics: A Report From the Multinational COVID-19 Stroke Study Group. *Stroke* [Internet]. 2021 [consulta, 08/12/2021]; 52(5): 117-130. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8078130/>
42. Pinzon RTT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2020 [consulta, 09/12/2021]; 11:565. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273516/>
43. Abdalkader M, Shaikh SP, Siegler JE, Cervantes-Arslanian AM, Tiu C, Radu RA, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2021 [consulta, 12/12/2021]; 30(6). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7931726/>
44. Hameed S, Wasay M, Soomro BA, Mansour O, Abd-Allah F, Tu T, et al. Cerebral Venous Thrombosis Associated with COVID-19 Infection: An Observational, Multicenter Study. *Cerebrovasc Dis Extra* [Internet]. 2021 [consulta, 12/12/2021]; 11(2): 55-56. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8215987/>
45. Mowla A, Shakibajahromi B, Shahjouei S, Borhani-Haghighi A, Rahimian N, Baharvahdat H, et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with SARS-CoV-2; a multinational case series. *J Neurol Sci* [Internet]. 2020 [consulta, 08/12/2021]; 419. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556283/>
46. Tu TM, Yi SJ, Koh JS. Incidence of Cerebral Venous Thrombosis Following SARS-CoV-2 Infection vs mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Singapore. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 [consulta, 29/12/2021]; 5(3). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8931554/>

47. Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, Saatci D, Dixon S, Khunti K, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ* [Internet]. 2021 [consulta, 03/01/2022]; 374. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8388189/>
48. Krzywicka K, Heldner MR, Sánchez van Kammen M, van Haaps T, Hiltunen S, Silvis SM, et al. Post-SARS-CoV-2 vaccination cerebral venous sinus thrombosis: an analysis of cases notified to the European Medicines Agency. *Eur J Neurol* [Internet]. 2021 [consulta, 03/01/2022]; 28(11): 3656-3662. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8444640/>
49. Palaiodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, Aguiar de Sousa D, Coutinho JM, Lagiou P, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis and Thrombotic Events After Vector-Based COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology* [Internet]. 2021 [consulta, 29/12/2021]; 97(21): 2136-2147. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/97/21/e2136.long>

8. ANEXOS

Anexo 1. Tabla resumen de términos MeSH y no-MeSH/sinónimos empleados durante la búsqueda de artículos.

	TVC	Epidemiología	Anticoagulación	SARS-CoV-2	Vacuna
MeSH	Intracranial Sinus Thrombosis	Epidemiology Risk Factors Demography Trends	Factor Xa Inhibitors Dabigatran Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	SARS-CoV-2 COVID-19 Severe Acute Respiratory Syndrome Viruses SARS virus	COVID-19 Vaccines 2019-nCoV Vaccine mRNA-1273 BNT162 Vaccine ChAdOx1 nCoV-19 Ad26COVS1
No-MeSH/Sinónimo	Cerebral venous thrombosis Cerebral venous sinus thrombosis CVT CVST		New oral anticoagulants DOAC NOAC		

Anexo 2. Tabla resumen de los artículos en relación a la epidemiología.

Artículo	Tipo de estudio, fecha de realización y N	Comparación/Objeto de estudio	Aspectos importantes/Conclusiones
Ferro JM, et al. (4) 2019	Revisión bibliográfica	Actualización sobre las TVC	Géneros y mortalidad más equitativo en edad avanzada; Puerperio (6 primeras semanas) y cáncer en edades avanzadas; Mejor pronóstico.
Pérez Lázaro C, et al. (8) 2021	Estudio descriptivo retrospectivo multicéntrico 2008-2017; N=256 en España	Estudio de la muestra	Mayor edad media y equidad entre géneros; Menos FR sexo-específicos; Pequeño incremento de la mortalidad tras alta.
Raptis N, et al. (12) 2021	Cohorte retrospectiva 2006-2016 N= 57.315 en EEUU	Estudio de la muestra	Equidad entre géneros en edad avanzada; Más cáncer y traumatismo del SNC; Más incidencia por variación de FR o mejoría en diagnóstico.
Duman T, et al. (25) 2017	Cohorte retrospectiva y prospectiva 2000-2015 N = 1144	Estudio de la muestra	Más hombres, infecciones, cáncer, peor pronóstico en >50 años; Debut agudo en mujeres y <37 años, subagudo en hombres, crónico >50 años.
Alet M, et al. (26) 2020	Cohorte retrospectiva 2015-2019; N=162 en Argentina y revisión bibliográfica mundial	Cohorte VS Revisión bibliográfica de registro mundial	Mayores de 50 años más cáncer e infecciones; Resultados similares entre ambas cohortes salvo por más cáncer y discapacidad.
Bajko Z, et al. (27) 2021	Cohorte retrospectiva 2009-2021 N= 89 en Rumanía	Estudio de la muestra	Mujeres menor edad y mejor pronóstico pero más FR; Mayor similitud entre hombres y mujeres sin FR hormonales en edad y pronóstico.
Shahid R, et al. (28) 2019	Cohorte retrospectiva 2008-2018 N= 26 en Arabia Saudí	Estudio de la muestra	Hombres más jóvenes y más antecedentes infecciosos y traumáticos. Mujeres más paresia unilateral y parálisis de los pares craneales.
Maali K, et al. (29) 2017	Revisión bibliográfica 1966-2014 N= 7048 en todos los continentes	Estudio de la muestra	Predominio femenino globalmente; Hormonas más implicadas en continentes desarrollados (Australia, Europa, Norteamérica).
Luo Y, et al. (30) 2018	Revisión bibliográfica artículos previos a 2017 (60 observacionales y 51 informes de casos)	Evolución temporal comparando artículos de distintos años	En años más recientes: más mujeres, empleo de ACO, debut subagudo y recuperación funcional además de menor mortalidad.
Anderson D, et al. (31) 2018	Comparación cohortes retrospectivas 1988-1998 (N=21) VS 1999-2009 (N=40) en Canadá	Evolución comparando cohortes temporales	En años más recientes: mayor edad, cáncer, antecedentes tromboticos y recuperación funcional además de menos mujeres y exitus.

Anexo 3. Tabla resumen de los artículos en relación a los ACOD.

Artículo	Tipo de estudio, fecha de realización y N	Comparación	Aspectos importantes/Conclusión
Bose G, et al. (6) 2021	Revisión sistemática (27 series e informes de casos, 5 observacionales, 1 ECA); N= 594	ACOD (N=279, 47% rivaroxabán) VS warfarina (N=315); Seguimiento 24 semanas – 30 meses	Recuperación funcional significativamente mayor con rivaroxabán. Resto sin diferencias.
Ferro JM, et al. (9) 2019	ECA prospectivo, multicéntrico, abierto y paralelo 2016-2018; N= 120	60 dabigatrán 150mg/12h VS 60 warfarina; Seguimiento 25 semanas	Eficacia y seguridad similar en prevención de recurrencia sin sangrado tras TVC. Necesarios más ECA.
Giles JA, et al. (32) 2019	Cohorte retrospectiva ACOD (N=27) y estudio comparativo con warfarina e ISCVT; 2011-2019	ACOD VS controles con warfarina o ACOD VS ISCVT; Seguimiento 6 meses	Sugieren no inferioridad de los ACOD frente a terapia estándar en eficacia y seguridad. Necesarios más ECA.
Esmaeili S, et al. (33) 2021	Cohorte retrospectiva 2017-2020 N = 33	Rivaroxabán 20 mg/día (si función renal normal) VS warfarina; Seguimiento 12 meses	Sugiere no inferioridad del rivaroxabán frente a terapia estándar en eficacia.
Connor P, et al. (34) 2020	Subestudio del ECA EINSTEIN-Jr (multicéntrico, abierto, aleatorio); 2015-2018; N=114 niños	Rivaroxabán 20 mg/día (ajustado por peso) VS HNF/HBPM/fondaparinux; Seguimiento 3 meses	Bajo riesgo de recurrencia y hemorragia en pacientes pediátricos tanto con ACOD como con terapia estándar.
Li H, et al. (35) 2020	Revisión sistemática (4 retrospectivos, 1 prospectivo, 1 ECA) 2010-2020; N= 398	ACOD VS warfarina o fenprocumón; Seguimiento 25 semanas – 19 meses	Eficacia y seguridad similar entre ACOD y terapia estándar. Necesarios más ECA.
Nepal G, et al. (36) 2021	Revisión sistemática y metaanálisis (15 observacionales, 2 ECA) 2014-2021; N= 903	ACOD (rivaroxabán el que más) VS warfarina o fenprocumón; Seguimiento 12 meses	Mayor recanalización completa con ACOD. Resto sin diferencias. Preferencia de apixabán o edoxabán en hemorragia gastrointestinal, rivaroxabán o edoxabán si dosis única diaria y evitar dabigatrán si antecedentes de infarto agudo de miocardio.
Shahid R, et al. (37) 2021	Cohorte retrospectiva (2012-2016) y prospectiva (2017-2019); N= 33	ACOD (N=9) VS warfarina o HBPM (N=24); Seguimiento 6 meses	ACOD posible alternativa en caso de terapia estándar contraindicada. Necesarios más ECA.

Anexo 4. Tabla resumen de los artículos en relación al SARS-CoV-2.

Artículo	Tipo de estudio, fecha de realización y N	Aspectos importantes/Conclusiones (comparaciones realizadas con las TVC tradicionales)
Al-Mufti F, et al. (10) 2021	Cohorte retrospectiva y multicéntrica 2020 N= 13.5000 infecciones de los que 12 TVC	Incidencia 8.8/10.000/3 meses; Predominio masculino y 49 años, FR de ictus arterial (58%); Diagnóstico de TVC posterior al de infección; Clínica infecciosa leve; Peor pronóstico.
Dakay K, et al. (20) 2021	Serie de casos; N=10	Equidad entre géneros y 48 años, mayoría sin FR y 20% con FR de ictus arterial; Diagnóstico de TVC posterior al de infección; Clínica infecciosa leve; Peor pronóstico.
Taquet M, et al. (38) 2021	Cohorte retrospectiva (N=537.913 infectados con 23 TVC) VS Cohorte de TVC tradicionales; 2020-2021	Incidencia 42.8/millón; Predominio femenino y 46.5 años, FR no hormonales significativos; Diagnóstico de TVC posterior al de infección; Riesgo de TVC significativamente menor cuanto más tiempo desde la infección (1-2ª semana > 3-4ª semana > 5-6ª semana); Peor pronóstico.
Tu TM, et al. (39) 2020	Serie de casos (N=2) y revisión de informes de casos (N=12) 2019-2020; N= 14	Incidencia 4.5/100.000; Predominio masculino, 43 años, ausencia de FR (57.1%); Diagnóstico de TVC posterior a infección; Clínica infecciosa leve-moderada (64.3%); Mortalidad mayor respecto a TVC o infección aislada.
Baldini T, et al. (40) 2021	Revisión sistemática (28 artículos, mayoría informes o series de casos) 2020; N= 57	Incidencia 0.8/1000 hospitalizados; 4.2% de los ictus; Equidad entre géneros y 53.5 años, FR en 30.6%; Diagnóstico de TVC posterior al de infección; Clínica infecciosa leve-moderada; Peor pronóstico.
Shahjouei S, et al. (41) 2021	Cohorte retrospectiva multinacional 2020 N= 432 ictus de los que 18 TVC	4.2% de los ictus; Predominio femenino y 48.9 años, FR ausentes en 72% y resto sin implicación hormonal; Diagnóstico de TVC posterior al de infección; Peor pronóstico.
Pinzon RTT, et al. (42) 2020	Revisión sistemática y metaanálisis (19 cohortes, 10 series y 4 informes de casos) 2020; N=7559	7.7% de los ictus; Mayor edad y FR de ictus arterial; Diagnóstico de TVC posterior al de infección; Peor pronóstico, mayor afección del SNC e ingreso en UCI en casos severos-tardíos (diagnóstico precoz necesario).
Abdalkader M, et al. (43) 2021	Cohorte retrospectiva y multicéntrica (N=8) y revisión de la literatura (N=33) 2020	Incidencia 30-60 veces la esperada sin virus; Predominio femenino y 50.1 años, FR de TVC convencionales en 27%; Diagnóstico de TVC posterior al de infección; Peor pronóstico en pacientes tras terapia intervencionista.
Hameed S, et al. (44) 2021	Cohorte retrospectiva, multicéntrica y multinacional; N= 20	Predominio masculino y 42.4 años, FR principales no relacionados con hormonas; Debut mediante TVC en el 65%; 25% no clínica infecciosa; Peor pronóstico.
Mowla A, et al. (45) 2020	Cohorte observacional multinacional (N=13) VS cohorte de TVC no SARS-CoV-2 (N=57)	Predominio femenino en ambos aunque mayor edad y menos FR en casos secundarios al virus; Diagnóstico de TVC posterior al de infección (69.3%); Pronóstico peor en secundarios al virus aunque no significativo.

Anexo 5. Tabla resumen de los artículos en relación a las vacunas frente al SARS-CoV-2 (AZ= AstraZeneca; P=Pfizer; M= Moderna; J&J= Johnson & Johnson; V= Virus)

Artículo	Tipo de estudio y N	Virus o vacuna implicada/RR	Aspectos importantes/Conclusiones
Schulz JB, et al. (11) 2021	Serie de casos; N=45	AZ: 82.2%, 1.52/100.000/mes, RR 9.68; P: 17.8%, 0.11/100.000/mes; 93.3% tras 1º dosis (todos los AZ)	Peor pronóstico cuantos más criterios diagnósticos presentes.
FACME (13) 2021	Revisión bibliográfica	AZ y J&J en relación al mecanismo VITT: RR 4.94	Peor pronóstico que las TVC tradicionales.
Walter U, et al. (17) 2021	Revisión bibliográfica y experiencia propia	AZ (4.3/100.000) y J&J en relación a VITT	Importancia de descartar déficit de IgA y presencia de anticuerpos de HIT de cara al diagnóstico y manejo.
Sanchez van Kammen M, et al.(21)2021	Cohorte retro y prospectiva; N= 323: 116 post-vacuna VS 207 controles	AZ: 83% del total (97% de los VITT); P: 13.8%; CoronaVac:1.6%; M: 0.8%; J&J: 0.8%	FR hormonales: tradicionales > no-VITT > VITT y mortalidad al revés; Peor pronóstico con heparina.
Warkentin TE, et al. (22) 2021	Revisión bibliográfica	AZ (1/26.000) y J&S (1/263.000) en relación a VITT; No casos descritos tras vacuna mRNA	Sugieren emplear pruebas de activación plaquetarias en el diagnóstico; ¿Heparina contraindicada?
Sharifian-Dorche M, et al. (23) 2021	Revisión sistemática; N= 49	AZ (73.5%) y J&J (26.5%) en relación a VITT	FR hormonales escasos (8.2%); Peor pronóstico.
Perry RJ, et al. (24) 2021	Cohorte retrospectiva N= 95 vacuna (70 VITT/ 25 no-VITT) VS ISCVT	AZ (12.3/millón): 100% de VITT y 84% no-VITT; P: 16% de no-VITT; 100% de VITT tras 1º dosis	Ausencia de FR del estudio ISCVT y menos mujeres tras vacunación; Pronóstico peor si VITT frente no-VITT.
Tu TM, et al. (46) 2021	Cohorte retro; N= 62.447 infecciones y 3.006.662 vacuna mRNA	mRNA (2.59/100.000/año) 9 TVC 66% con P y 33% con M; Virus (83.8/100.000/año) 6 TVC	¿Fisiopatología diferente adenovírica y mRNA?; 32 veces más TVC por infección que por vacuna mRNA.
Hippisley-Cox J, et al. (47) 2021	Serie de casos; N= 30.879.728 vacunados/infectados y 119 TVC	AZ: 63.4%, RR 4.01 8-14 días; P: 31%, RR 3.58 15-21 días; V: 5.6%, RR 12.9 1-7 y 13.43 8-14 días	Riesgo de TVC incrementado tras vacunación, pero aún más tras infección.
Krzywicka K, et al. (48) 2021	Cohorte retrospectiva (N=213) VS Control TVC pre-covid (N=100)	AZ: 87.8%; P: 11.7%; M: 0.5%; J&J: 0%	FR hormonales escasos tras vacunación; Trombopenia y pronóstico peor en AZ > P > Control.
Palaiodimue L, et al. (49) 2021	Revisión sistemática; N=341 (VITT VS VITT + no-VITT)	AZ y J&J en relación a TVC	VITT 13.8 veces más frecuente y peor pronóstico; Perfil del paciente igual; Pruebas de activación plaquetarias.

Anexo 6. Algoritmo seguido durante la búsqueda y selección de artículos.

