



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

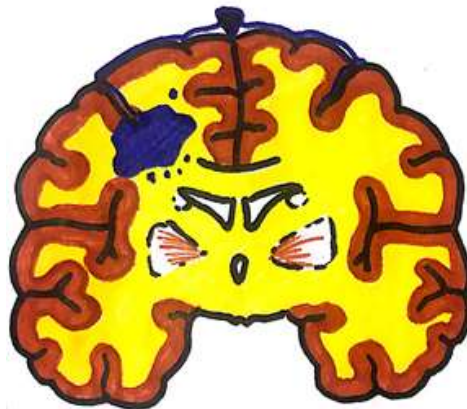
TESIS DOCTORAL

INFARTO CEREBRAL ISQUÉMICO VENOSO

NEONATAL

(TROMBOSIS SENOVENOSA)

Y FACTORES ETIOPATOGÉNICOS



Presentada por:

María Garrido Barbero para optar al grado de
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Juan Arnáez Solís
Alfredo García-Alix Pérez

Febrero 2020

*A Juan,
por ser ejemplo de dedicación, trabajo,
esfuerzo, constancia y perseverancia;
además de maestro, amigo y compañero.
Siempre un insuficiente GRACIAS*

AGRADECIMIENTOS

A Alfredo, por haber confiado en mí para este proyecto, así como por su dedicación, pasión y enseñanza en el campo de la neurología neonatal.

A mi padre, por su amor, su paciencia y su virtud para encontrar siempre el lado positivo.

A mi madre, por el mejor ejemplo de madre y mujer trabajadora.

A mi hermana, por ser mi máxima referencia de superación y sacrificio.

A Jorge, por respetar mis inquietudes, aunque a veces nos hayan robado tiempo.

A mis compañeros, tanto de investigación como de asistencia, por su contribución a una mejor versión de mí en el campo de la medicina.



ABREVIATURAS

ACO: Anticonceptivos orales

AT: antitrombina

CID: coagulación intravascular diseminada

CMV: Citomegalovirus

ECMO: Oxigenación con membrana extracorpórea

EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica

FVL: Factor V Leiden

HBPM: heparina de bajo peso molecular

Hcy: homocisteína

HIV: Hemorragia intraventricular

IC: Insuficiencia cardíaca

ICAN: infarto cerebral arterial neonatal

LES: Lupus eritematoso sistémico

Lp(a): lipoproteína(a)

MTHFR: Metilen-tetrahidrofolato-reductasa

PIC: presión intracraneal

PC: Proteína C

PS: proteína S

RM: Resonancia magnética

RN: Recién nacido

TC: Tomografía computerizada

TSVC: Trombosis senovenosa cerebral

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN.....	18
1.1. Definición y clasificación	18
1.2. Particularidades	21
2. EPIDEMIOLOGÍA	22
3. ETIOPATOGENIA.....	23
3.1. Generalidades sobre los factores de riesgo	24
3.2. Factores de riesgo trombofílicos	29
3.2.1. Generalidades.....	29
3.2.2. Principales alteraciones trombofílicas	31
3.2.3 Otras alteraciones trombofílicas	40
3.2.4. Evidencia científica de los factores trombofílicos en la TSVC.....	42
3.3. Factores de riesgo no trombofílicos	45
3.3.1. Generalidades.....	45
3.3.2. Factores materno-obstétricos	45

3.3.3. Factores perinatales y neonatales.....	49
3.3.4. Evidencia científica de los factores no trombofílicos en la TSVC neonatal.....	53
4. FISIOPATOLOGÍA.....	55
5. LOCALIZACIÓN Y LESIONES ASOCIADAS DE TSVC	58
5.1. Localización y extensión de la TSVC	59
5.2. Lesiones asociadas a la TSVC	60
6. CLÍNICA.....	66
7. DIAGNÓSTICO.....	68
7.1 Ecografía y doppler cerebral.....	71
7.2 Tomografía computarizada (TC).....	73
7.3. Resonancia magnética (RM)	74
7.4 Angiografía convencional.....	79
8. TRATAMIENTO	79
9. RECURRENCIA	82
10. PRONÓSTICO.....	82

11. IMPLICACIONES.....	84
------------------------	----

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS.....	88
2. OBJETIVOS.....	88
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	88
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	89

METODOLOGÍA

1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	92
2. PERIODO DE ESTUDIO Y ÁMBITO DEL MISMO.....	92
3. POBLACIÓN.....	92
3.1. Casos.....	93
3.2. Criterios de exclusión.....	93
3.3. Controles.....	94
4. DATOS DEL ESTUDIO.....	94
4.1. Características generales.....	94

4.2 Factores de riesgo	95
4.2.1. Factores periparto (alrededor del parto).....	95
4.2.2. Factores neonatales (0 - 28 días).....	95
4.2.3 Factores materno-obstétricos	96
4.2.4. Factores trombofílicos.....	97
4.3. Neuroimagen	101
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	101
6. CONSENTIMIENTOS.....	102
7.FINANCIACIÓN.....	103

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	106
2. FACTORES TROMBOFÍLICOS	108
2.1 Mutación FVL, mutación PT G20210A y mutación C677T de la MTHFR en el recién nacido y su madre.....	108
2.2 Déficit de antitrombina, proteína C, proteína S, hiperhomocisteinemia e hiperlipoproteinemia(a).....	110

3. FACTORES NO TROMBOFÍLICOS	115
3.1. Factores periparto (factores alrededor del parto)	115
3.2. Factores neonatales (hasta los 28 días de vida).....	116
3.3. Factores materno-obstétricos.....	117
4. COMBINACIÓN DE FACTORES: TROMBOFÍLICOS, MATERNO-OBSTÉTRICOS, PERINATALES Y NEONATALES.....	118
5.NEUROIMAGEN.....	122
5.1. Senos trombosados y lesiones asociadas	122
5.2. Combinación de trombosis de senos – lesiones asociadas – mutaciones trombofílicas	124

DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	128
2. FACTORES DE RIESGO TROMBOFÍLICOS.....	131
2.1. Mutación FVL, mutación PT G20210A y mutación C677T de la MTHFR	131
2.2. Déficit de antitrombina, proteína C, proteína S, hiperhomocisteinemia e hiperlipoproteinemia(a).....	133
3. FACTORES DE RIESGO NO TROMBOFÍLICOS	136

3.1. Factores periparto (factores alrededor del parto)	136
3.2. Factores neonatales (hasta los 28 días de vida).....	137
3.3. Factores materno-obstétricos.....	138
4. RELACIÓN ENTRE TROMBOFILIA, FACTORES MATERNO-OBSTÉTRICOS, PERINATALES Y NEONATALES.....	138
5. NEUROIMAGEN.....	139
5.1. Senos trombosados.....	139
5.2. Lesiones asociadas	141
5.3. Neuroimagen y trombofilia.....	142

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.....	144
-------------------	-----

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA.....	146
-------------------	-----

ANEXO

Anexo 1. ARTÍCULO.....	194
------------------------	-----

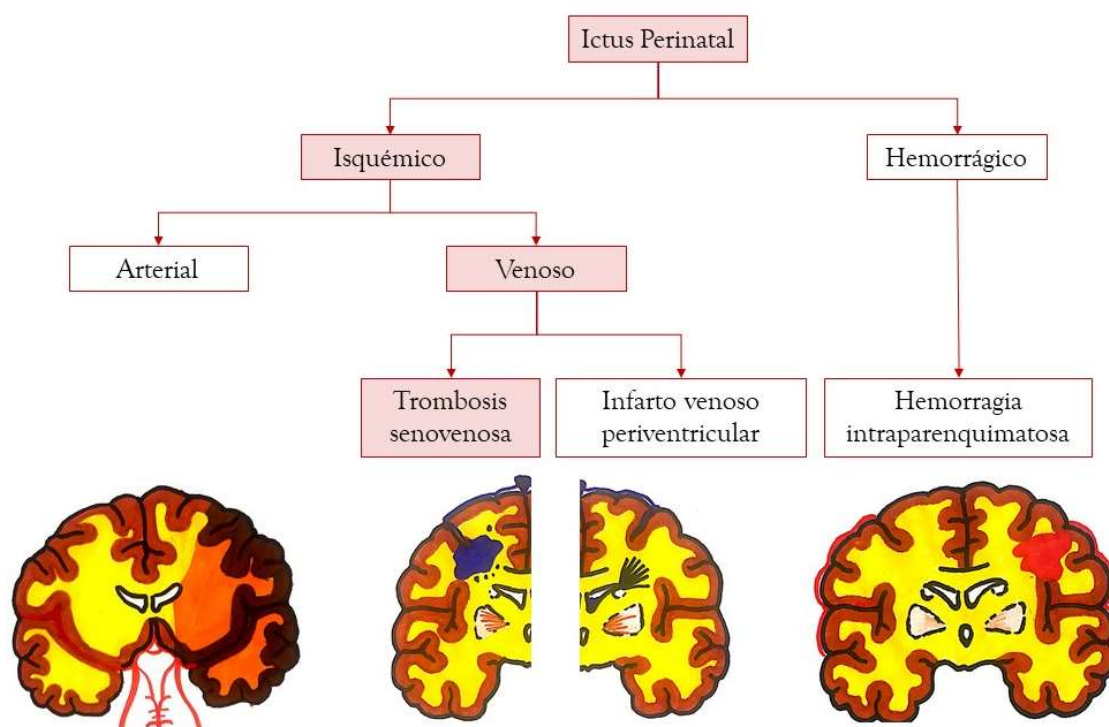
INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN

1.1. Definición y clasificación

La trombosis senovenosa cerebral neonatal (TSVC) es una entidad incluida dentro de la clasificación del ictus isquémico perinatal (Figura 1). El término ictus, accidente o enfermedad cerebrovascular y su correspondencia anglosajona “*stroke*” hacen referencia a cualquier trastorno brusco o súbito de la circulación cerebral como consecuencia de la interrupción del flujo sanguíneo (isquemia o infarto cerebral) o la rotura de un vaso (hemorragia cerebral).

Figura 1. Clasificación del ictus cerebral perinatal



El grupo de trabajo sobre infarto isquémico perinatal: *the National Institute of Child Health and Human Development* y *el National Institute of Neurological Disorders and Stroke*¹ definió el infarto isquémico perinatal como “conjunto de condiciones heterogéneas en las cuales se produce una interrupción focal del flujo cerebral por un émbolo o trombo venoso o arterial entre la semana 20 de gestación y el día 28 de vida confirmado mediante neuroimagen o estudio anatomopatológico”.

La trombosis senovenosa cerebral (TSVC) es por lo tanto la obstrucción que se produce en cualquiera de los tres compartimentos venosos cerebrales: el sistema superficial, las venas profundas y los senos venosos, punto de drenaje de la mayoría de venas cerebrales.

La TSVC puede clasificarse según:

- El momento de diagnóstico, ya que el momento en el que se produce es difícil de determinar por ser en ocasiones asintomático¹.
 - Fetal: diagnosticado anteparto o en autopsia de aquellos fetos fallecidos a partir de las 20 semanas. Se conoce poco de los producidos antes de la semana 20 debido principalmente a la ausencia de estudios anatomopatológicos en este grupo.

Según Barbosa el al² el drenaje venoso fetal sería menos susceptible a la trombosis en comparación con el del neonato porque en el feto las anastomosis serían capaces de redirigir el flujo con mayor facilidad.
 - Neonatal: diagnosticado tras el nacimiento y dentro de los primeros 28 días de vida.



- Presumiblemente perinatal: diagnosticado después de los 28 días de vida pero que por sus características en la neuroimagen parece haber acontecido entre la 20 semana de gestación y los 28 días postparto. Sin embargo, este diagnóstico es muy poco habitual ya que, al contrario de lo que ocurre en el infarto isquémico arterial en el que la lesión en la resonancia magnética (RM) es fácilmente atribuible a un territorio arterial, en la TSVC dada la heterogeneidad de las lesiones, no es sencillo atribuir este origen en la edad de lactante o niño pequeño.
- *La sintomatología en la fase aguda.* La sintomatología en el periodo neonatal, cuando existe, es inespecífica, generalmente sin focalidad. Además, al contrario de lo que ocurre en el infarto cerebral arterial, en el que es habitual la manifestación clínica con convulsiones, la TSVC puede cursar con mayor frecuencia de forma asintomática o con una clínica poco manifiesta, especialmente si el hallazgo se limita a un trombo en el vaso sin repercusión de otras lesiones en el parénquima cerebral. Es muy probable por ello que los casos diagnosticados a partir de la clínica sean aquellos con mayor extensión de lesiones, y sólo es posible a un diagnóstico cuando no hay manifestaciones clínicas si existe un alto índice de sospecha ante un niño con presencia de factores de riesgo o incluso como parte del despistaje en una prueba de imagen en niños ingresados por otra patología.



1.2. Particularidades

En el grupo de ictus isquémico venoso se clasifican como categorías diferentes la TSVC y el infarto venoso periventricular (Figura 1). Ésta última es una entidad casi exclusiva del prematuro y se debe a la compresión de las venas medulares por una hemorragia producida en la matriz germinal. En este proyecto de investigación no se han incluido a estos pacientes, y por tanto no abordaremos este ictus en el presente trabajo.

Dentro de la clasificación del ictus, se establece como ictus hemorrágico aquél que se produce por una rotura primaria del vaso (ej. aneurisma). Esta entidad es diferente a las lesiones hemorrágicas que frecuentemente se asocian de forma secundaria a la TSVC, dónde además de la lesión parenquimatosa se observa un trombo asociado. En ocasiones pueden ser difíciles de diferenciar.

De igual forma el infarto isquémico arterial puede asociar también lesiones hemorrágicas que suelen acontecer tras la reperfusión, aunque éstas son muy infrecuentes^{3,6}. Puede ocurrir que en ocasiones coexista un infarto arterial y uno venoso, no siendo fácil asegurar la existencia en este último. De forma práctica en este proyecto de investigación, se han incluido los pacientes que tuvieran o no infarto en un territorio arterial, presentaban además una trombosis senovenosa objetivada en la neuroimagen.



2. EPIDEMIOLOGÍA

Los datos de incidencia de los que disponemos son de finales del siglo XX, principios del siglo XXI. Su estimación se ha visto dificultada por no disponer de los métodos diagnósticos a los que tenemos acceso en la actualidad, así como por la ausencia de estandarización en su uso. A esto se le añade la clínica inespecífica y en ocasiones ausente en el momento agudo, dificultando su sospecha y por tanto el diagnóstico. Es por ello que **la incidencia real de TSVC en el neonato probablemente sea superior a la referida en la bibliografía y que la estimación aumente en los próximos años gracias al avance de las técnicas de imagen, así como el aumento de pacientes prematuros y otras condiciones médicas cada vez más frecuentes.**

Se estima que la TSVC supone el 20% de las patologías vasculares isquémicas cerebrales en la edad pediátrica^{7,8}. En este grupo de edad, la TSVC es más frecuente en varones⁸⁻¹⁵, a diferencia de lo que ocurre en el paciente adulto, donde las mujeres son las principales afectadas, posiblemente por la influencia de las hormonas sexuales y el uso de anticonceptivos orales¹⁶⁻¹⁹.

Atendiendo a la bibliografía, la incidencia de TSVC es mayor en el neonato a término que en el niño más mayor^{1,8,20}. **Según registros y países, la incidencia anual en el periodo neonatal llega hasta 12 por cada 10000 recién nacidos/año siendo menor en edades superiores^{8,9,14}.** En el adulto la incidencia varía entre 0,2-1,32 casos por 100000 habitantes/año según estudios^{17,18,21,22}.

Dentro del periodo neonatal, el diagnóstico de la TSVC es más frecuente en pretérminos que en términos, probablemente por el efecto combinado del mayor número de ecografías que reciben estos pacientes y la baja sintomatología que hace difícil la sospecha en el término²³.



En la Tabla 1 se recogen las tasas de incidencia reportadas por los principales estudios pediátricos y neonatales.

Tabla 1. Incidencias registradas en estudios pediátricos y neonatales

Autor	Incidencia TSVC	Periodo	Pais / Características
Schmidt et al 1995 ²⁴	2,4/10 ³ ingresos en UCIN*	1990 - 1993	Canadá. Multicéntrico.
DeVeber et al 2001 ⁸	0,67/10 ⁵ niños_año	1992 - 1997	Canadá. Multicéntrico.
Shroff et al 2003 ²⁵	40,7/10 ⁵ RN_año	1992 - 1997	Canadá. Multicéntrico.
Heller et al 2003 ⁹	2,6/10 ⁵ RN_año 0,35/10 ⁵ niños_año ^u	1995 - 2002	Alemania. Multicéntrico.
Gentilomo et al 2008 ²⁶	2,8/10 ⁴ RN-18 años_año ^β	2000 - 2004	Italia. Un solo hospital
Berfelo et al 2010 ¹⁴	1,4-12/10 ⁵ RN_año	1999 - 2009	Países Bajos. Multicéntrico.
Grunt et al 2010 ²⁷	0,034/10 ³ RN_año [†]	2000 - 2008	Suiza. Registro nacional
Tuckuviene et al 2011 ²⁸	10,7/10 ⁵ RN_año	1994 - 2006	Dinamarca. Registro nacional
Machado et al 2015 ²⁹	7,2/10 ⁵ RN vivos	2007 - 2011	Lisboa. Un solo hospital

RN: recién nacido.

*Incluye cualquier tipo de trombosis; ^uNo incluye recién nacidos; ^βIncidencia en hospitalizados; [†]Incluye prematuros.

3. ETIOPATOGENIA

Tradicionalmente se ha utilizado la triada de Virchow para explicar los mecanismos fisiopatológicos de la trombosis y el sangrado^{30, 31} (figura 2). Existirían tres pilares básicos que serían la vía común final de los distintos factores de riesgo mediante los cuales se generaría la predisposición a la trombosis. Estos tres pilares son:

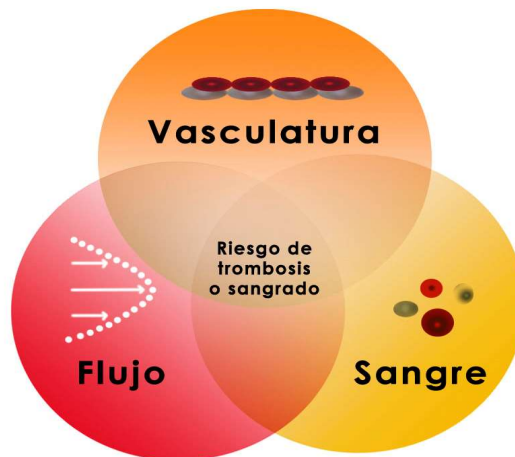
- Composición de la sangre
- Pared del vaso
- Flujo sanguíneo

En el adulto la trombosis arterial se asocia principalmente con placas de ateroma que lesionarían la pared del vaso exponiendo material procoagulante. Por el contrario, la trombosis venosa se



relaciona más con la hipercoagulabilidad plasmática sobre un endotelio intacto y/o a la estasis sanguínea por inmovilización prolongada.

Figura 2. Triada de Virchow



3.1. Generalidades sobre los factores de riesgo

Son múltiples los factores etiopatogénicos que se han relacionado con el desarrollo de la TSV, habiéndose observado una variabilidad edad-dependiente, no siendo iguales en el periodo neonatal, pediátrico y en la edad adulta. Aunque se han identificado más de 100 causas, en el 15 y 20% no se llega a identificar la etiología (tabla 2)³².

Tabla 2. Factores de riesgo de trombosis seno venosa en la población general^{2, 33-35}.

<p>ENFERMEDADES SISTÉMICAS</p> <p>Embarazo y puerperio, preeclampsia materna, medicamentos (ACO, esteroides, L-asparaginasa, reemplazo hormonal).</p> <p>NEOPLASIAS MALIGNAS</p> <p>Carcinomas viscerales, leucemias y linfomas, enfermedades mieloproliferativas.</p> <p>ENFERMEDADES INFLAMATORIAS SISTÉMICAS</p> <p>Enfermedad de Beçhet, LES, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, arteritis de la arterial temporal.</p> <p>ENFERMEDADES INFECCIOSAS</p> <p>Bacterianas: sepsis, endocarditis, enfermedad tifoidea, tuberculosis.</p> <p>Virales: sarampión, hepatitis, encefalitis, herpes, VIH, CMV.</p> <p>Parasitarias: malaria, triquinosis.</p> <p>Fúngicas: aspergilosis, criptococosis.</p> <p>TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS</p> <p>Policitemia, hemoglobinuria paroxística, enfermedad de células falciformes, anemia posthemorrágica, trombocitosis, aumento de lipoproteína(a).</p> <p>DESHIDRATACIÓN SEVERA</p> <p>PROCEDICIMIENTOS QUIRÚRGICOS</p> <p>TRASTORNOS DE COAGULACIÓN</p> <p>Deficiencia de AT III, deficiencia de PC y PS, mutación FVL, mutación de protrombina G20210A, anticuerpos antifosfolípido, anticoagulante lúpico, CID, deficiencia de plasminógeno, criofibrinogenemia, hiperhomocisteinemia, mutación MTHFR, exceso de factor VIII, mutación de factor II, anemia ferropénica, deficiencia de ácido folínico, deficiencia de vitaminas B₆ y B₁₂.</p>	<p>ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES</p> <p>Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cirrosis hepática, resección intestinal, celiacía.</p> <p>ENFERMEDADES CARDIACAS</p> <p>Congénitas: cardiopatías cianosantes y cirugía (Cirugía Fontan), IC, marcapasos.</p> <p>ENFERMEDADES LOCALES</p> <p>Infecciones extradurales: mastoiditis, sinusitis, celulitis facial, osteomielitis, amigdalitis.</p> <p>Infecciones intradurales/parenquimatosas: abscesos, empiema, meningitis.</p> <p>TUMORES</p> <p>Meningioma, metástasis, infiltración.</p> <p>TRAUMATISMO CRENEOENCEFÁLICO</p> <p>IATROGÉNICAS</p> <p>Cateterización yugular, postpunción lumbar, derivación ventriculoperitoneal, resección de tumores intracraneales.</p> <p>OTROS</p> <p>Síndrome nefrótico, dermatitis exfoliativa, homocistinuria, asfixia perinatal, obesidad, tabaco, infartos cerebrales y hemorragias, malformaciones arteriovenosas y senovenosas, quiste aracnoideo, compresión yugular interna, hipotensión intracraneal espontánea.</p> <p>IDIOPÁTICAS</p>
--	---

ACO: anticonceptivos orales; AT: antitrombina; CID: coagulación vascular diseminada; CMV: citomegalovirus; FVL: factor V Leyden; IC: insuficiencia cardiaca; LES: lupus eritematoso sistémico; MTHFR: metilen-tetrahidrofolato reductasa; PC: proteína C; PS: proteína S; VIH: virus inmunodeficiencia humana.



En adultos se han estudiado de forma extensa y se conocen los mecanismos subyacentes del tromboembolismo pulmonar y de la trombosis venosa profunda, incluyendo factores de riesgo tanto adquiridos como congénitos^{36,37}. En el caso de las localizaciones atípicas como son la retina, las venas renales, hepáticas, espláncnicas u ováricas, la trombosis se ha relacionado con procesos locales del área drenada³⁸⁻⁴⁰. Este paradigma parece aplicarse a todas las localizaciones atípicas salvo a la TSVC. Aunque causas locales como los traumatismos, los tumores, la cirugía y las infecciones se han descrito como precipitantes de la TSVC, estas causas están presentes en la minoría de casos de TSVC⁴⁰. En el estudio más amplio realizado en adultos, de características observacionales, multicéntrico e internacional, con inclusión de 624 pacientes con TSVC, la patología craneofacial como la mencionada, se observó en tan solo una quinta parte de los pacientes¹⁷. En otro estudio observacional de menor dimensión, con 154 pacientes, las alteraciones craneofaciales representaban menos de un tercio de los pacientes con TSVC⁴¹.

En cuanto al predominio por sexos en el periodo pediátrico existe preferencia por los varones. Por el contrario, la población predominante en el paciente adulto son las mujeres, a diferencia de lo que ocurre para el infarto arterial cerebral. Según publicaciones, el porcentaje oscila desde el 60 al 75% con un predominio de edad en torno a la cuarta década. Por este motivo, se ha prestado gran atención al papel que juegan las hormonas en esta patología, especialmente los anticonceptivos orales, el embarazo y el puerperio, así como la terapia hormonal sustitutiva^{18, 19, 22, 42}.

Los anticonceptivos orales (ACO) son el factor de riesgo mejor conocido en la TSVC. En el estudio internacional llevado a cabo por Ferro¹⁷, en el 65% de las mujeres se observaron factores



de riesgo relacionados con el sexo y el 45% tomaban anticonceptivos orales en el momento del debut de los síntomas.

Son varios los estudios que han relacionado los ACO con la TSVC incluidos dos metaanálisis llevados a cabo por Dentali et al⁴³ y Amoozegar et al⁴⁴, donde los resultados muestran un riesgo elevado de TSVC en aquellas mujeres en tratamiento con ACO respecto a las que no toman ACO [OR 5,59 (95% IC 3,95-7,91) y 7,59 (95% IC 3,82-15,09) respectivamente]. El riesgo sería mayor en aquellos pacientes con ACO de tercera generación⁴⁵. Este riesgo se puede ver incrementado hasta en 150 veces en aquellas mujeres que además del tratamiento con ACO presentan trombofilia genética^{46, 47}. El tratamiento hormonal sustitutivo tras la menopausia es un factor de riesgo en el tromboembolismo venoso, aumentado hasta dos veces el riesgo de fenómenos tromboembólicos⁴⁸. En la TSVC también se considera un factor de riesgo, aunque está menos estudiado^{17, 49, 50}.

Se ha sugerido una explicación biológica al efecto de los ACO de tercera generación sobre la génesis de la TSVC. En los pacientes en tratamiento con ACO existe un aumento de la resistencia de la proteína C equivalente a la producida por la mutación en heterocigosis del factor V de Leyden. La presencia de la mutación junto con un tratamiento con ACO equivaldría a la mutación en homocigosis de este factor⁵¹. Otros mecanismos que se han sugerido para los ACO sería un aumento en plasma del fibrinógeno, del factor VII, VIII y X y un aumento de PAI-1^{52, 53}.

En la edad pediátrica, fuera del periodo neonatal, adquieren mayor importancia la sinusitis, la mastoiditis y el traumatismo craneoencefálico hemorrágico, factores que aumentarían la presión intracraneal enlenteciendo el flujo venoso^{9, 54, 61}. La anemia tanto ferropénica, como talasémica o



falciforme, también se ha descrito en casos aislados como factor de riesgo^{55, 57, 59, 61-74}. Otras enfermedades como las inmunitarias (lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias o el síndrome nefrótico) y tumorales junto con el tratamiento quimioterápico, influirían también en el desarrollo de trombosis en este grupo de edad^{9, 55-57, 59, 61, 65, 75-81}. Existen casos aislados de otras enfermedades relacionadas con la TSVC en el paciente pediátrico como la celiaquía⁸².

En el periodo neonatal son varios los factores de riesgo que se han relacionado con la TSVC, sin que se conozca con precisión su rol fisiopatológico. Muchos de ellos se extraen de estudios observacionales, y entre unos estudios y otros existen controversias, por lo que sacar conclusiones y relaciones claras es difícil. Existen estudios que apuntan la TSVC como resultado de la interacción de dos o más factores de riesgo. DeVeber et al⁸ ya señalaron varios factores de riesgo en los 69 neonatos estudiados con TSVC. En la cohorte de Wu et al⁸³, el 60% de los casos presentaban dos o más factores de riesgo, tanto materno, neo o perinatal o trombofílico. Dentro de éstos, 8 presentaban 3 o más factores de riesgo. Esta coexistencia de factores alcanza hasta el 88% de los pacientes con TSVC en algunas series¹⁰.

Aunque a continuación se clasifican estos factores en no trombofílicos y trombofílicos (entendiendo por trombofilia las anomalías en el sistema de coagulación que condicionan mayor riesgo de trombosis) esta clasificación es puramente organizativa ya que los factores no trombofílicos generarían un estado procoagulante pudiendo afectar de forma final a la coagulación ya que su fisiopatología exacta se desconoce⁸⁴.



3.2. Factores de riesgo trombofilicos

3.2.1. Generalidades

Restringimos el término de trombofilia a aquellas anomalías genéticas o adquiridas del sistema de la coagulación que condicionan un estado procoagulante. Éstas podemos clasificarlas en adquiridas o genéticas en función de su origen (tabla 3) o bien según su afectación dentro del sistema de hemostasia: células endoteliales o plaquetas, sistema fibrinolítico o cascada de coagulación (tabla 4).

Tabla 3. Alteraciones trombofilicas atendiendo al origen

Origen	Mecanismo	Tipo de alteración
Genéticas	Déficit de anticoagulante	- Antitrombina - Proteína C - Proteína S - Plasminógeno
	Resistencia al cofactor de la proteólisis	- Factor V Leiden
	Niveles elevados de procoagulante	- Factor VIII - Mutación del gen de la protrombina 20210A
	Daño al endotelio	- Hiperhomocisteinemia - Elevación de la lipoproteína (a)
	Otros	- Disfibrinogenemia - Hipo y displasminogenemia - Deficiencia del cofactor II de la heparina - Anemia de células falciformes
Adquiridos	Hipercoagulabilidad	- Anticuerpos antifosfolípido: anticardiolipina; lúpico; anti-GP β -2 - Hiperhomocisteinemia atribuible a defectos vitamínicos - Elevación de los factores VIII, IX, XI - Enfermedad autoinmune
	Obstrucción al flujo vascular	- Uso de vías centrales - Policitemia - Deshidratación - Inmovilización
	Daño/inflamación vascular	- Trauma, cirugía - Infección, vasculitis, enfermedad autoinmune



. Los factores trombofílicos adquiridos parecen ser más frecuentes que los genéticos. En ocasiones y secundario a patologías adquiridas tales como infecciones, enfermedades hepáticas, síndrome nefrótico o CID pueden verse afectados la antitrombina, proteína C y la S, los anticuerpos anticardiolipina o el anticoagulante lúpico^{8, 85}.

Tabla 4. Alteraciones trombofílicas según la localización del defecto⁸⁶.

Localización	Defecto
Coagulación	<ul style="list-style-type: none"> - Proteína C y S - Antitrombina III - Disfibrinogenemia - Aumento de factores VIII y XI
Sistema fibrinolítico ⁸⁷⁻⁸⁹	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit de plasminógeno - Déficit factor tisular activador de plasminógeno, lipoproteína(a)
Células endoteliales ⁹⁰⁻⁹⁴	<ul style="list-style-type: none"> - La célula endotelial supone una barrera contra la trombosis debido principalmente a la trombomodulina (zona de unión a la proteína C, anticoagulante natural) y la anexina-V (fosfolípido de superficie con potencial anticoagulante). Su disfunción, así como la presencia de anticuerpos antifosfolípido o el exceso de homocisteína puede alterar su función barrera provocando un efecto protrombótico.
Plaquetas ^{95, 96}	<ul style="list-style-type: none"> - Los polimorfismos en los receptores plaquetarios podrían asociarse a enfermedad tromboembólica, aunque no queda bien estudiado en la edad pediátrica.

Aunque ha sido importante el empeño de relacionar los factores trombofílicos en la edad pediátrica con la TSVC, la realidad es que no existe una evidencia clara de tal afirmación con múltiples controversias entre los diferentes estudios. Como problema principal, la falta de estandarización en la investigación de los factores protrombóticos, el estudio incompleto de estos factores, el carácter retrospectivo de la mayoría de los trabajos, con escasa población y sin cohorte control. Además, la maduración del sistema de hemostasia en el periodo neonatal y la variación



étnica que se ha observado en algunos factores como el V de Leiden o el de la protrombina, dificulta aún más la búsqueda de resultados⁹⁷⁻¹⁰¹.

3.2.2. Principales alteraciones trombofílicas

Factor V Leyden (mutación G1691A)

La resistencia a la proteína C activada es la anormalidad genética más frecuente causante de trombosis venosa, siendo la mutación G1691A del factor V (factor V de Leyden) responsable del 90% de estas resistencias^{102, 103}. Esta mutación se caracteriza por una sustitución de glutamina por arginina en la posición 506 del factor V en el punto de actuación de la proteína C. Esta mutación imposibilita la actuación por parte de la proteína C o una resistencia a la misma, lo que provoca una activación persistente del factor V y secundariamente un estado procoagulante con aumento de producción de trombina^{102, 104}. Aunque comúnmente la nomenclatura utilizada para referirnos a esta mutación y la utilizada en este trabajo ha sido G1691A, su nomenclatura correcta es c.1601G>A¹⁰⁵.

En Europa, esta mutación se encuentra en más del 50% de las trombosis familiares¹⁰². La distribución de la mutación presenta un aumento a medida que nos acercamos al norte de Europa, aunque pueden existir variaciones dentro de la misma región o país: en el caso de los vascos esta mutación está prácticamente ausente^{97, 106-110}. Existe también una distribución según razas, siendo predominante en los caucásicos, de ahí también su predominio europeo^{97, 111}.

En la tabla 5 se muestran los resultados que relacionan FVL y TSVC en los metaanálisis principales realizados, con escasa representación neonatal.



Tabla 5. Relación entre el FVL y la TSVC según la bibliografía existente.

Autor	Estudio	Resultado
Dentali 2006 ⁴³	Metaanálisis adultos. No neonatos	OR 3,4 (IC 95% 2,3 - 5,0)
Marjot 2011 ¹¹²	Metaanálisis adultos. No neonatos	OR 2,4 (IC 95% 1,8 - 3,3)
Lauw 2013 ¹¹³	Metaanálisis todas las edades*	OR 2,9 (IC 95% 2,1 - 3,9)
Kenet 2010 ¹¹⁴	Metaanálisis pediátrico ^u	OR 2,7 (IC 95% 1,7 - 4,3)
Laugesaar 2010 ¹¹⁵	Metaanálisis pediátrico	OR 2,3 (IC 95% 0,8 - 6,3)
	Solo neonatal	OR 5,5 (IC 95% 2,1 - 14,5)

*Mínima presencia de pacientes pediátricos y neonatales; ^uescasa representación neonatal.

Mutación G20210A de la protrombina

Sobre el factor II o protrombina se produce la segunda mutación más frecuente en los defectos trombofilicos congénitos. Se caracteriza por una mutación puntual de guanina por adenosina en el nucleótido 20210 en el gen de la protrombina. Esta mutación aumenta los niveles de protrombina, precursora de la trombina¹¹⁶. El aumento de los niveles de protrombina, aumentan la vida media del factor V activado al formar el complejo trombina-factor V resistente a la inactivación de la proteína C, provocando un estado procoagulante. Aunque comúnmente la nomenclatura utilizada para referirnos a esta mutación y la utilizada en este trabajo ha sido G20210A, su nomenclatura correcta es c*97G>A¹⁰⁵.

La prevalencia de la mutación de la protrombina en la población general es de aproximadamente 2-3% de la población total, aunque su distribución sigue un patrón característico con mayor prevalencia en el mediterráneo⁹⁸. En los caucásicos, la prevalencia de la mutación es en torno al 2%¹¹⁷. Los pacientes con esta mutación presentan niveles de protrombina 30 veces más elevados que aquellos sin la mutación. Se han relacionado los niveles de protrombina con el riesgo de trombosis venosa profunda, independientemente de la mutación, siendo este riesgo aún mayor en presencia de ACO¹¹⁸.



En el adulto la relación de esta mutación con la TSVC parece clara como se muestra en la tabla 6. En cambio, para la población pediátrica existen controversias y la representación neonatal es escasa.

Tabla 6. Relación entre la mutación G20210A de la protrombina y la TSVC según la bibliografía publicada.

Autor	Estudio	Resultado OR
Dentali et al 2006 ⁴³	Metaanálisis adultos. No neonatos	9,3 (IC 95% 5,9 - 14,7)
Marjot et al 2011 ¹¹²	Metaanálisis adultos. No neonatos	5,5 (IC 95% 3,9 - 7,7)
Gonzalez et al 2016 ¹¹⁹	Metaanálisis adultos. No neonatos	5,8 (IC 95% 1,9 - 8,6)
Lauw et al 2013 ¹¹³	Metaanálisis todas las edades*	6,0 (IC 95% 4,1 - 8,9)
Kenet et al 2010 ¹¹⁴	Metaanálisis pediátrico [¶]	1,9 (IC 95% 0,9 - 4,1)
Laugesaar et al 2010 ¹¹⁵	Metaanálisis pediátrico	5,3 (IC 95% 1,4 - 19,8)
	Solo neonatal	3,1 (IC 95% 0,8 - 2,4)

*Escasa representación pediátrica y neonatal; [¶] Escasa representación neonatal

Homocisteinemia

La homocisteína es un compuesto intermedio de la degradación del aminoácido esencial metionina. La mayor parte de homocisteína se metila de nuevo para originar metionina mientras que un porcentaje de ésta genera cisteína mediante una serie de reacciones denominadas en su conjunto sulfuración. La reacción de ahorro de metionina está catalizada por la enzima metionina sintetasa, que precisa un metabolito del ácido fólico (5-metiltetrahidrofolato) como donante de grupos metilo y un metabolito de vitamina B12 (metilcobalamina) como cofactor. La alteración en algún punto de este proceso provoca la homocisteinemia y homocistinuria¹²⁰. Aunque los determinantes de la hiperhomocistinemia son complejos, se han clasificado tres formas principales de homocisteinemia y homocistinuria:



- *Homocistinuria clásica*. Afecta a la vía de formación de cisteína (por afectación de la cistationin- β -sintetasa). Es la alteración congénita más frecuente del metabolismo de la metionina.
- *Homocistinuria por defectos en la formación de metilcobalamina*. La metilcobalamina es el cofactor de la enzima metionina sintetasa que cataliza la reacción de ahorro de remetilación de homocisteína a metionina. Existen al menos 5 errores distintos en el metabolismo de cobalamina que interfieren en la formación de metilcobalamina.
- *Homocistinuria debida al déficit de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)*. Esta enzima es la encargada de catalizar la reacción que aporta el grupo metilo necesario para la remetilación de la homocisteína a metionina. Se han descrito diferentes polimorfismos en el gen MTHFR. Los más estudiados son el A1298C (sustitución de glutamato por alanina) y el C677T (sustitución de alanina por valina). La mutación A1298C no se acompaña por sí sola de hiperhomocisteinemia, aunque sí puede hacerlo en combinación con la C677T^{121, 122}.

La variante termolábil por mutación C677T es la mutación más frecuente descrita. En homocigosis y asociado a déficits de cofactores como son la B6, B12 o déficit de folato se asocia con hiperhomocisteinemia. Aunque la prevalencia de la mutación C677T es de hasta el 14% de la población, solo parece tener importancia si se asocia a niveles elevados de homocisteína⁴⁰. En Europa y Asia presenta un gradiente positivo hacia el Sur con su máxima prevalencia en torno al mediterráneo^{123, 124}. Su mínima prevalencia se alcanza entre africanos subsaharianos, probablemente debido a selección natural, ya que la desnutrición y los problemas infecciosos disminuyen la absorción de ácido fólico a nivel intestinal¹²⁵. La hiperhomocisteinemia ha demostrado su relación con la TSVC en dos metaanálisis (tabla 7). Por contra, la relación entre



la mutación de la MTHFR y la TSVC parece controvertida, probablemente porque no se relaciona siempre con hiperhomocisteinemia ya que depende de otros cofactores (tabla 8). A nivel pediátrico, solo se ha encontrado un trabajo caso control con 8 casos y 90 controles sin haberse encontrado relación estadísticamente significativa para la mutación C677T en heterocigosis, OR 0.42 (IC 95% 0.01 - 3.6). Lo que sí que parece claro es que este gen es menos importante que la mutación de la protrombina G20210A y del factor V G1691A en la etiopatogenia de la TSVC.

Tabla 7. Relación entre homocisteinemia y TSVC atendiendo a los metaanálisis publicados.

Autor	Estudio	Resultado OR
Dentali et al 2006 ⁴³	Metaanálisis homocisteinemia en adultos. No neonatos	4,0 (IC 95% 2,5 - 6,5)
Lauw 2006 ¹¹³	Metaanálisis homocisteinemia en adultos. No neonatos*	2,9 (IC 95% - 1,3-6,8)

*Heterogeneidad alta entre los diferentes estudios ($I^2=71\%$; $p=0,02$).

Tabla 8. Relación entre la mutación C677T de la enzima MTHFR y la TSVC

Autor	Estudio	Resultado, OR
Marjot 2011 ¹¹²	Metaanálisis adultos. No incluye neonatos	1,8 (IC 95%0.9 - 3,3)

En cuanto a las deficiencias nutricionales las vitaminas del complejo B: B₆, B₁₂ o cobalamina y folacina pueden provocar hiperhomocisteinemia debido a su participación como cofactores en las vías metabólicas de la homocisteína.

Otras causas que se han relacionado con el acúmulo de este aminoácido son enfermedades como la insuficiencia renal crónica o el hipotiroidismo.



Deficiencia Antitrombina

La antitrombina es una proteína sintetizada en el hígado considerada como el anticoagulante natural, ya que su función es inhibir la cascada de coagulación actuando principalmente sobre la trombina y los factores Xa o IXa¹²⁶.

El gen de la antitrombina (SERPINC1) se localiza sobre el cromosoma 1q23-25, habiéndose descrito más de 250 mutaciones a este nivel¹²⁷. Su déficit en la población general presenta una prevalencia del 0,02%¹²⁸. De forma global se caracterizan dos déficits de antitrombina^{127, 129}:

- Tipo I: se debe a déficit cuantitativo de la proteína.
- Tipo II: debido a déficit cualitativo. Se subdivide a su vez según la afectación en:
 - IIa: Afectación en la zona activa de la proteína.
 - IIb: Afectación del punto de unión con la heparina.
 - IIc: Diferentes mutaciones que dan como resultado una disminución en la actividad de la proteína.

La prevalencia de la deficiencia de antitrombina en la población general es inferior a la del déficit de proteína C^{130, 131}, proteína S^{131, 132}, mutación del factor V Leiden^{97, 102, 133, 134}, y de la protrombina G20210A^{116, 117, 135}. La prevalencia calculada es muy variada estimándose entre 1:500 y 1:5000^{130, 136, 137}.

Existe también déficit de antitrombina por causas adquiridas como son la sepsis, la coagulación vascular diseminada, insuficiencia hepática, síndrome nefrótico, ingesta de estrógenos, anticonceptivos orales o incluso el propio embarazo.



La relación entre el déficit de protrombina y la TSVC se ha demostrado en varios metaanálisis. En población adulta con OR 3,75 (IC 95% 1,02 - 13,82; p=0,05)¹¹³. En el metaanálisis pediátrico de Kenet et al¹¹⁴ con escasa representación neonatal la relación entre antitrombina y TSVC obtuvo una OR de 7,06 (IC95% 2,44 - 22,42).

Deficiencia proteína C

La proteína C es una serinproteasa sintetizada en el hígado que circula en el plasma en forma de proenzima, activándose al unirse con el complejo trombina-trombomodulina-receptor endotelial de la proteína C. Una vez activada y en presencia de proteína S, cofactores lipídicos y fosfolipídicos, actúa inhibiendo los factores procoagulantes V y VIII. Los niveles neonatales de proteína C y proteína S son más bajos que en los adultos, alcanzando valores de normalidad entre los 6 meses y el año de vida. La severidad de su déficit se mide en función de su actividad, no de los niveles¹³⁸.

El gen de la proteína C se denomina PROC y se localiza en el locus CR2q14. Su mutación en homocigosis o heterocigosis compuesta da como resultado una púrpura fulminante en el recién nacido¹³⁹. En heterocigosis el riesgo de tromboembolismo puede variar desde leve a moderadamente grave.

Las formas adquiridas en el periodo neonatal pueden comportarse como las congénitas alcanzando valores de proteína C muy bajos. Como causas de este déficit destacan la falta de vitamina K y la sepsis, pudiendo también afectarse en otras situaciones como son el fallo hepático o el síndrome nefrótico¹³⁸.



La relación entre el déficit de proteína C y la TSVC se ha demostrado en un metaanálisis realizado en 2013 por Lauw et al¹¹³ con escasa representación pediátrica y neonatal. El riesgo de trombosis por déficit de proteína C en este metaanálisis obtuvo una OR de 8,35 (IC 95% 2,61-26,67; $p > 0,001$). En el metaanálisis pediátrico de Kenet et al¹¹⁴, con escasa representación neonatal, la OR fue de 6,30 (IC 95% 1,56 - 25,40).

Deficiencia proteína S

La proteína S es una serinproteasa vitamina K dependiente con un papel crucial en la regulación de la coagulación. En la circulación, aproximadamente el 40% de la proteína S viaja en forma libre mientras que en torno al 60% lo hace junto a otra proteína: el factor de regulación del complemento C4b (*C4 binding protein*). La acción anticoagulante de la proteína S tiene dos mecanismos:

- Como cofactor para la proteína C activada e inactivando juntas el factor V y el factor VIII.
- Como cofactor del factor inhibidor tisular inactivando el factor X y el factor tisular VII.

El déficit de la proteína S es mayoritariamente genético debido a la mutación en el gen PROS1. Existen más de 200 mutaciones a este nivel, siendo una patología autosómica dominante. Su déficit en heterocigosis provoca un déficit leve de proteína S mientras que la mutación en homocigosis provoca una deficiencia grave. Su déficit se clasifica en tres formas:

- Tipo I: defecto cuantitativo con niveles bajos de proteína S total y libre, con disminución en su actividad.



- Tipo II (también clasificada como IIb): disminución en la actividad de proteína S con niveles de proteína total y libre normales.
- Tipo III (también clasificada como IIa): déficit cuantitativo de proteína S libre con disminución en su actividad, pero con niveles totales normales.

La incidencia estimada del déficit leve de proteína S se ha estimado en 1 por cada 500 individuos. El déficit grave de proteína S es raro y su prevalencia en la población general se desconoce debido a la dificultad en su diagnóstico¹⁴⁰. La mayoría de los déficits de proteína S se deben a las formas tipo I y tipo II, déficits cuantitativos de proteína S. El déficit tipo II es menos frecuente aunque podría estar infraestimado dado que muchos laboratorios no miden la actividad funcional de la proteína S¹⁴¹.

Por otro lado, el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, infecciones crónicas, enfermedades hepáticas graves, el síndrome nefrótico o la coagulación intravascular diseminada pueden producir un déficit adquirido de esta proteína¹⁴⁰.

En el metaanálisis de Lauw et al de 2013¹¹³, realizado en población general con escasa presencia pediátrica y neonatal, la relación entre el déficit de proteína S y la TSVC tuvo una OR 6,45 (IC 95% 1,89 - 22,03) $p=0,003$. En el metaanálisis pediátrico de Kenet et al¹¹⁴, con escasa representación neonatal, también se encontró relación entre esta proteína y la TSVC con una OR de 5,27 (IC 95%, 1,53 - 18,21).



3.2.3 Otras alteraciones trombofílicas

Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido se caracteriza por una trombosis recurrente venosa, arterial o abortos. El diagnóstico requiere al menos un episodio clínico de trombosis o morbilidad en el embarazo, y al menos una alteración de laboratorio: niveles elevados de anticuerpos dirigidos a la membrana de los fosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina) o a sus proteínas plasmáticas asociadas (principalmente glicoproteína beta2) o evidencia de anticoagulante lúpico circulante¹⁴². El mecanismo exacto por el cual estos anticuerpos se asocian con el riesgo trombótico se desconoce.

El síndrome antifosfolípido puede producirse de forma primaria en personas sanas o bien asociado a lupus eritematoso sistémico (LES) u otras enfermedades reumáticas o autoinmunes¹⁴³.¹⁴⁴. Aunque existen varias series de casos que han relacionado el LES con la TSVC en los estudios observacionales de cohortes^{145, 146}, el LES tiene una baja presencia entre los pacientes con TSVC¹⁷.

Varios estudios de cohortes han evaluado la presencia de anticuerpos antifosfolípido en pacientes con TSVC. El anticuerpo estudiado con más frecuencia ha sido el anticardiolipina con una presencia que va del 6 al 17% según estudios^{17, 147, 148}. El anticuerpo anticardiolipina se ha relacionado en varios estudios con la TSVC, aunque en ninguno se objetivaron títulos elevados de éste^{147, 149}. En el registro pediátrico canadiense los anticuerpos anticardiolipina fueron la alteración protrombótica que se identificó con mayor frecuencia, representado el 8,1% de los 123 niños y el anticoagulante lúpico en el 3,2%⁸. En la serie de Vielhaber et al¹⁵⁰ los anticuerpos antifosfolípido representaban el 10% de los 32 niños con TSVC (escasa representación neonatal, (4/32)).



Lipoproteína(a)

La lipoproteína(a) (lp(a)) es una lipoproteína de baja densidad unida a la apolipoproteína(a). Aunque existen varios metaanálisis que relacionan una lp(a) elevada y la trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar^{77, 151}, no existen estudios caso-control sobre la relación entre TSVC y elevación de lp(a). El único estudio realizado en adultos tipo caso-control relaciona la lp(a) con la recurrencia de TSVC en aquellos pacientes que finalizan el tratamiento anticoagulante¹⁵².

Otras alteraciones protrombóticas del sistema de coagulación documentadas son la disfibrinogenemia o los niveles elevados de los factores VIII y XI^{153, 154}.

Aunque parece lógico pensar que los factores trombofílicos puedan tener cierto papel en el desarrollo de TSVC, la baja tasa de recurrencia y la coexistencia con otros factores de riesgo maternos, perinatales y neonatales hace presuponer que la combinación de todos estos factores sería más importante que el déficit aislado de algún factor protrombótico.



3.2.4. Evidencia científica de los factores trombofílicos en la TSVC

En los diferentes estudios en los que se incluye población neonatal, existe gran variabilidad en cuanto qué factores se estudian y en muchos no se analizan todos los pacientes de la muestra.

En la tabla 9 se muestran las series publicadas de TSVC que incluyen neonatos y la tabla 10 resume los estudios casos-control pediátricos que incluyen neonatos en su serie. No se ha encontrado ningún estudio caso control exclusivo de población neonatal.

La presencia de cada uno de los factores trombofílicos estudiados en cada cohorte es tan variable como del 0 al 75% (sin contar aquellos con mutación C677T MTHFR en heterocigosis), y la presencia de al menos un factor trombofílico oscila entre el 7,6 y el 62%. En los 5 estudios caso-control que incluyen neonatos, sólo uno de ellos, en el que además no se señala cuántos pacientes de la muestra son neonatos, encuentra asociación de la TSVC con los factores trombofílicos estudiados.



Tabla 9. Presencia de factores trombofilicos genéticos y/o adquiridos en series de casos publicadas que incluyen en su serie neonatos con TSVC.

Alterados/ estudiados	Casos (neo)	AT	PC	PS	FVL	PT G20210A	MTHFR C677T	APL	HCy	Lp(a)
Vielhaber 1998 ¹⁵⁰	32 (4)	1/32	6/32	0/32	7/32	-	-	5/32	-	6/32
Hagstrom 1998 ¹⁵⁵	9 (4)	1/56 [*]	0/9	1/56 [*]	0/9	-	-	9/56 [*]	-	-
Junker 1999 ¹⁵⁶	261(NR) [†]	9/261	24/261	15/261	83/261	11/261	-	-	-	-
Carvalho 2001 ²⁰	31 (19)	5/14	7/14	-	3/9	-	-	1/8	-	-
deVeber 2001 ⁸	160 (69)	7/123	9/123	5/123	3/123	1/123	-	10/123	-	-
Wu 2002 ⁸³	30 (30)	0/15	0/15	0/15	3/7	0/7	1/7 (hm)	-	-	-
Heller 2003 ⁹	149(40)	5/149	6/149	8/149	22/149	7/149	-	6/149	-	44/149
Johnson 2003 ⁷⁸	17(¿?)	0/13	0/13	0/13	0/13	0/13	-	1/13	-	-
Kenet 2004 ⁶¹	46 (8)	0/46	2/46	1/46	6/46	2/46	6/46 (hm)	4/46	-	-
Sebire 2005 ⁵⁵	42 (NR)	3/20	0/22	1/5	0/20	15/20	4/14 (hm)	3/15	-	0/2
Fitzgerald 2006 ¹³	42 (42)	0/24	0/25	0/25	3/24	0/16	C677T 4/10 [‡] (hm o ht)	-	-	-
Miller 2006 ¹⁵⁷	24 (24) [¶]	-	-	-	2/24	1/24	13/24 (hm o ht)	-	-	-
Ozyurek 2007 ¹⁵⁸	113 (NR) [¶]	-	-	-	20/113	5/110	29/62 (hm o ht)	-	-	-
Gentilomo 2008 ²⁶	11(5)	2/10	2/10	2/10	1/10	-	-	-	-	-
Wasay 2008 ⁵⁷	70 (25)	1/39	1/39	2/39	1/39	-	-	-	3/39	-
Grunt 2010 ²⁷	65 (21)	1/12	2/12	1/11	1/7	1/5	2/2 (ht)	1/5	1/3	2/3
Berfelo 2010 ¹⁴	52 (52)	0/29	0/32	0/32	2/41	2/18	13/23 [‡] (hm o ht)	-	0/16	0/16
Moharir 2011 ¹⁵	104 (104)	1/56	1/56	-	3/56	-	4/56 (ht)	1/56	-	-

APL: anticuerpos antifosfolípido; AT: antitrombina; FVL: factor V Leyden; HCy: homocisteína; Hm: mutación en homocigosis; Ht: mutación en heterocigosis Lp(a): lipoproteína a; MTHFR: metilen-tetrahidrofolato-reductasa; NR: no referido; PC proteína C; PS: proteína S.

*En el análisis de estos factores no separa aquellos con TSVC, leucomalacia periventricular, accidente cerebrovascular, infarto cerebral transitorio. [¶]: no separa infarto cerebral arterial y venoso. [‡]Incluye también la mutación A1298C. [†]Incluye casos de 0-18 años, sin especificar cuántos casos hay de cada edad.



Tabla 10. Presencia de factores trombofílicos genéticos y/o adquiridos en estudios publicados tipo caso-control que incluyen neonatos con TSVC. Tabla 10.a Factores trombofílicos genéticos.

Tabla 10.b Resto de factores trombofílicos.

10.a

	Casos (neo)	controles	FVL OR (IC95%)	PT G20210A OR (IC95%)	MTHFR C677T* OR (IC95%)
Junker 1999 ¹⁵⁶	261 (NR) ^β	370	11 (6,2 - 19,7)	4,1 (1,3 - 12,8)	-
Heller 2003 ⁹	149 (40)	149	2,1 (0,8 - 5,9)	2,3 (0,4 - 11,6)	-
Miller 2006 ¹⁵⁷	24 (24) ^μ	437	1,6 (0,3 - 6,0)	2,8 (0,5 - 12,1)	1 (0,4 - 2,3)
Ozyurek 2007 ¹⁵⁸	113 (NR) ^μ	81	2,7 (1,0 - 7,0)	2 (0,4 - 10,7)	2,8 (1,0 - 8,0)
Bektas 2015 ¹⁵⁹	12(6)	Población turca	2,27 (0,49 - 10,4)	3,21 (0,34 - 29,9)	-

FVL: factor V Leyden; MTHFR: metilen-tetrahidrofolato-reductasa; Neo: neonatos; NR: no referido.

*Mutación C677T en homocigosis; [†]No separa en el análisis infarto cerebral venoso y arterial. ^βIncluye casos de 0-18 años, sin especificar cuántos casos hay de cada edad.

10.b

	Casos (neo)	controles	AT OR (IC95%)	PC OR (IC95%)	PS OR (IC95%)
Junker 1999 ¹⁵⁶	261 (NR)*	370	NR; p = 0,0003	12,4 (3,7 - 41,6)	7,5 (2,1 - 26,0)
Heller 2003 ⁹	149 (40)	149	-	11,1 (1,2 - 104,4)	8,8 (0,9 - 85,5)

AT: antitrombina; PC proteína C; PS: proteína S; NR: no referido. *Incluye casos de 0-18 años, sin especificar cuántos casos hay de cada edad.



3.3. Factores de riesgo no trombofílicos

3.3.1. Generalidades

Consideramos factores no trombofílicos a aquellos factores, principalmente médicos, maternos, en torno al parto o del recién nacido que pueden contribuir a una mayor predisposición para la TSVC. Se han descrito múltiples factores de este tipo asociados a la TSVC, aunque la mayoría de estos factores se describen en series de casos, sin que existan estudios caso - control que puedan demostrar la evidencia respecto a su asociación con la TSVC.

3.3.2. Factores materno-obstétricos

Durante la gestación la circulación materna y fetal coexisten e interaccionan a nivel de la placenta. Trombosis a cualquier lado de la barrera placentaria alteran la perfusión placentaria originando infartos placentarios¹⁶⁰⁻¹⁶⁵. Este dato es necesario para entender la influencia sobre el feto y el neonato de los factores protrombóticos de origen materno. Las alteraciones placentarias incluyendo trombosis, abrupcio, infecciones y hemorragias feto - maternas están poco estudiadas ya que en el momento de aparición de la TSVC las placentas ya no están disponibles.

Como ya se sabe la placenta es el punto de intercambio de nutrientes, gases y electrolitos, y paso de anticuerpos maternos hacia el feto. **En contra de lo que cabría pensar, las proteínas de la coagulación no atraviesan la barrera placentaria**, produciéndolas el propio feto a partir de la semana 10 de gestación¹⁶⁶.

A continuación, se comenta la influencia de los distintos factores descritos sobre la TSVC.



Embarazo

El embarazo supone fisiológicamente una condición procoagulante y proinflamatoria desde la concepción y cursa con un aumento de la concentración de los factores vitamina K dependientes (VII, VIII, X) y von Willebrand, así como un pronunciado aumento en el fibrinógeno y la trombina. La proteína S disminuye junto con la proteína C la formación de trombina. La concentración del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) aumenta 5 veces, como también lo hace la concentración de PAI-2 producido por la placenta durante el tercer trimestre. Los niveles de triglicéridos y la lipoproteína(a) también aumentan contribuyendo a la activación endotelial, aumentando la formación de trombina y disminuyendo la fibrinólisis¹⁶⁷⁻¹⁷¹. Tras el parto se observa también un aumento plaquetario^{172, 173}. Esta hipercoagulabilidad responde a un mecanismo adaptativo para proteger a madre e hijo de la hemorragia periparto^{167, 174}.

En las mujeres embarazadas el riesgo de eventos tromboembólicos está aumentado en 4 - 5 veces, siendo el 80% de éstos de origen venoso frente al 20% de origen arterial¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. Este riesgo es aún mayor en el periodo postparto siendo máximo en la primera semana tras el parto, alcanzando un riesgo 100 veces superior¹⁷⁶. Dentro de los cambios fisiológicos que aumentan este riesgo encontramos el aumento de coagulabilidad comentado previamente y los cambios hormonales que inducen un aumento de la capacidad venosa, así como una disminución en el flujo venoso. A éstos se añadirían factores mecánicos producidos por la compresión del útero y la disminución en la movilidad. Aunque el riesgo es mayor en el tercer trimestre, ya existe un aumento del riesgo desde el primer trimestre donde todavía no existen cambios anatómicos propios del embarazo¹⁷⁷.



¹⁷⁹. Estos cambios fisiológicos y anatómicos tardan en desaparecer tras el parto, lo que explica la persistencia del riesgo semanas después del parto¹⁷⁶.

Preeclampsia

Aunque la fisiopatología exacta es desconocida, se relaciona con una mala implantación y alteración en la formación de la placenta. Existiría una alteración en la invasión del trofoblasto, así como una mala preparación del miometrio cuyo resultado sería una mal adaptación de las arterias espirales con fenómenos de isquemia-reperfusión secundarios a la alteración del flujo placentario. Estas alteraciones en la oxigenación provocarían la formación de citocinas proinflamatorias que provocan una respuesta inflamatoria intravascular sistémica con disfunción endotelial y activación procoagulante. Esta alteración en la implantación parece tener una base inmunológica^{180, 181}. Se ha relacionado la preeclampsia y la hipertensión con la TSVC neonatal en varias series de casos^{13, 14, 83, 182}.

Coagulopatía materna

Se han descrito infartos placentarios en madres con alteraciones protrombóticas incluyéndose deficiencia de proteína C¹⁸³, deficiencia de proteína S y antitrombina¹⁸⁴, mutación del Factor V de Leiden^{185, 186}, mutación de la MTHFR con elevación de la homocisteína¹⁸⁷, anticuerpos antifosfolípido incluido el anticoagulante lúpico¹⁸⁸, trombocitemia esencial¹⁸⁹ y anemia falciforme¹⁹⁰. La homocisteinemia materna también podría contribuir a mayor riesgo de trombosis placentaria y por ende mayor riesgo neonatal¹⁸⁷. Varias series neonatales sobre TSVC recogen antecedentes de enfermedad tromboembólica en las madres como factor de riesgo^{13, 14}.



Diabetes gestacional

La diabetes se asocia con daño vascular^{166, 191}, presentando las madres diabéticas mayor riesgo de infartos placentarios¹⁹². Aunque los porcentajes en las distintas series sobre TSVC son variables, se describe como factor de riesgo en varias de ellas^{8, 13, 14, 83}.

La diabetes también se ha relacionado con otros factores de riesgo trombótico como son la preeclampsia, la hipertensión, la hipoglucemia neonatal, el parto prematuro o un mayor riesgo de lesiones periparto que influirían en el desarrollo de la TSVC⁶.

Infecciones maternas

Las infecciones provocan un estado proinflamatorio que actúa como agravante del estado procoagulante propio del embarazo¹. Además, las infecciones maternas son causa de hipotensión e hipoperfusión placentaria lo que condiciona una predisposición a trombosis placentaria y secundariamente fetal¹⁹³. Concretamente la corioamnionitis provoca una inflamación de los vasos placentarios con trombosis a este nivel, vasoespasmo e infartos, provocando una hipoperfusión fetal y predisposición a infartos^{160, 194, 195}. En la serie de Wu et al⁸³, la corioamnionitis fue el factor de riesgo materno observado con mayor frecuencia, hasta en el 20% de los casos.

Drogas

El abuso de drogas durante el embarazo no solo afecta al lecho vascular materno, sino que pueden atravesar la barrera placentaria provocando daño directo en el lado fetal¹⁹⁶. El uso de cocaína provoca vasoconstricción provocando infarto placentario, abrupcio placentario o infartos cerebrales fetales¹⁹⁷. Se ha descrito trombocitosis y aumento de agregados plaquetarios en la



circulación neonatal en aquellos recién nacidos con historia gestacional de politoxicomanía^{197, 198}. Son varias series las que recogen el abuso de drogas materno como factor de riesgo para la TSVC^{10, 83}.

Tipo de parto

Se ha observado hasta en el 25% de las TSVC la coexistencia con un parto complicado^{10, 13-15}. En la serie de Wu et al⁸³ puramente neonatal, 13/30 (43%) de los casos nacieron mediante cesárea, cuatro de ellos de forma urgente por pérdida del bienestar fetal. La influencia del parto en la TSVC podría venir determinada también por una amniorrexis prolongada o la propia infección materna condicionando la TSVC^{8, 10, 13, 14}.

Otros factores materno - obstétricos

En la serie de Wu et al⁸³ se documentó el tratamiento de infertilidad con clomifeno, el polihidramnios y la amenaza de parto prematuro como factores de riesgo protrombóticos poco frecuentes. Otros factores relacionados han sido las enfermedades autoinmunes maternas o la transfusión feto-fetal y la amniorrexis prolongada^{1, 8}.

3.3.3. Factores perinatales y neonatales

Parto y compresión mecánica

En las series neonatales de TSVC se han descrito factores entorno al parto relacionados con un parto complicado. Entre estos factores se incluyen: la presencia de meconio, un Apgar y pH bajos, la intubación al nacimiento, la cesárea urgente, el uso de fórceps o ventosa, o la presentación podálica^{10, 14, 83}.



Por otro lado, la estructura ósea del cerebro neonatal es una estructura sometida a fuerzas mecánicas especialmente durante el parto donde se produce el moldeamiento del cráneo y la superposición de las suturas craneales. Esto junto con la localización y características anatómicas de los senos, les hace susceptibles de fuerzas mecánicas que provocan la disminución secundaria del flujo y/o lesión del endotelio con la trombosis resultante^{25, 199-201}. Cowan et al²⁰² estudiaron los cambios de presión en el seno sagital superior del neonato en función de la postura de la cabeza, observando variaciones del flujo a este nivel. Estas alteraciones del flujo podrían predisponer a un aumento del riesgo trombótico, sugiriendo que una disminución de la presión a nivel occipital podría proteger de la trombosis²⁰³. Cabe señalar que en el neonato el flujo es ya de base más lento que en edades superiores, lo que le predispone a mayor riesgo trombótico²⁵.

Asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico isquémica

La asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) se han descrito como factor de riesgo para la TSVC en varias series de casos^{8, 14}. La EHI fue la complicación perinatal más frecuente en la serie canadiense de DeVeber et al⁸.

La TSVC puede confundirse con la EHI debido a los síntomas compartidos (letargia, convulsiones) pero también pueden ser concomitantes, describiéndose según series entre un 3 y un 27% de los pacientes con EHI^{204, 205}. Se ha observado que los pacientes con EHI que asocian TSVC precisan temperaturas mayores del traje de hipotermia para mantener la temperatura objetivo, sugiriéndose una afectación talámica - hipotalámica condicionada por la TSVC del sistema venoso profundo que drena estas zonas²⁰⁵.



Género

La mayoría de estudios sobre TSVC tanto pediátricos como neonatal evidencian un predominio de la TSVC en el sexo masculino^{8, 10, 13, 14, 25, 206, 207}. Algunos autores ponen en duda si el género es por sí solo un factor de riesgo en el grupo neonatal o si el sexo masculino llevaría asociado una mayor sintomatología que condicionara el diagnóstico²⁰⁷.

Etnia

Según Raju et al¹, el infarto perinatal es más frecuente en negros no hispanos. Esto contrasta con la excepcionalidad de mutaciones trombofílicas como son el Factor V de Leiden y el factor G20210A en esta etnia⁹⁷⁻¹⁰¹.

Policitemia

En el momento del parto, la transfusión placentaria - fetal puede provocar policitemia, este aumento de viscosidad sanguínea se ha documentado como factor de riesgo de TSVC²⁰⁸. En la serie de Wu et al⁸³ la policitemia se observó en 2 de los 30 pacientes, no recogándose este factor de riesgo en otras series de TSVC neonatal^{13, 14}.

Cardiopatías

Hasta un tercio de los infartos pediátricos se atribuyen a cardiopatías, asociándose tanto a infarto cerebral arterial neonatal (ICAN) como a TSVC neonatales^{83, 209-211}. Este riesgo protrombótico no dependería solo de la cardiopatía, sino que también la cirugía cardiovascular condicionaría un estado protrombótico²¹². La cardiopatía aparece como factor de riesgo en la mayoría de las series neonatales^{10, 13, 14, 83}. En la serie neonatal de Wu et al⁸³ las cardiopatías fueron el factor de riesgo



neonatal más frecuente, observándose en el 23% de los pacientes, de éstos más de la mitad presentaron TSVC tras la cirugía.

Oxigenoterapia con membrana extracorpórea (ECMO)

Aquellos pacientes con enfermedades pulmonares severas que precisan oxigenoterapia con membrana extracorpórea (ECMO) también presentarían mayor riesgo de TSVC^{10, 83, 213}. El circuito de ECMO contribuye a la activación de las plaquetas y a la activación de la cascada de coagulación provocando trombos en el circuito y riesgo de embolización²¹⁴. El trombo a nivel venoso se produciría de forma retrógrada por una obstrucción iatrogénica a nivel de la yugular interna⁸³. En la serie de Wu et al⁸³ todos los pacientes que recibieron ECMO tuvieron la yugular derecha canulada, observándose en 7 de ellos trombo a nivel de la propia yugular interna y/o seno transversal homolateral, apoyando la teoría de su formación retrógrada.

Los pacientes en ECMO precisan una paralización farmacológica que impide detectar la expresión clínica secundaria a TSVC, por lo que los fenómenos de trombosis podrían estar infradiagnosticados.

Infección

La sepsis puede condicionar un estado procoagulante llegando a provocar una coagulopatía intravascular diseminada (CID) origen tanto de hemorragias como de trombosis a nivel cerebral. Por otro lado, la infección conduce a un daño endotelial con la suelta de citocinas proinflamatorias que condicionan una mala regulación de la coagulación. La inflamación de arterias y venas en la meningitis sería la causa de trombosis e infartos a nivel cerebral²¹⁵. El hallazgo de este factor de riesgo en las diferentes series es variable. En la serie de Wu et al⁸³ la sepsis se



observó en el 10% de sus pacientes. Nwosu et al¹⁰ encontraron meningitis en el 10% de los neonatos con TSVC y sepsis sin afectación neurológica en el 15%. En cambio, en la serie canadiense de deVeber et al⁸, la sepsis junto con la deshidratación fueron los factores de riesgo neonatales observados con más frecuencia.

Deshidratación

La disminución de la ingesta, la pérdida de peso o un bajo aporte de líquidos aumentan la viscosidad de la sangre predisponiendo al neonato a un estado protrombótico^{8, 10, 13, 14, 216-218}. Se ha descrito la deshidratación como uno de los factores de riesgo más importantes en todos los grupos de edad^{8, 10, 13, 14, 20, 35, 55-57, 59, 65, 71, 76, 78, 83}, aunque en alguna serie neonatal la deshidratación estuvo presente solo en el 3% de los pacientes⁸³.

Cateterización

Los catéteres umbilicales tanto arteriales como venosos que se colocan a los recién nacidos en las unidades de cuidados intensivos pueden dañar el endotelio vascular desencadenando una cascada protrombótica con la formación de trombos y émbolos²¹⁹⁻²²¹. Los catéteres vasculares son el factor identificado con mayor frecuencia en las trombosis pediátricas^{222, 223}, no habiéndose recogido como factor de riesgo en las series neonatales de TSVC. Algún estudio ha sugerido que los factores genéticos podrían contribuir al desarrollo de la trombosis asociada a catéter²²⁴.

3.3.4. Evidencia científica de los factores no trombofílicos en la TSVC neonatal

Se han buscado los diferentes factores no trombofílicos analizados en los estudios publicados que incluyen población neonatal. No se ha encontrado ningún estudio que incluya población control. En todos los estudios menos uno, la TSVC fue más frecuente en varones. Aunque la policitemia



se ha relacionado con la TSVC, fue el factor menos estudiado en los diferentes estudios. En la tabla 11 se muestran los diferentes factores no trombofílicos materno - obstétricos, entorno al parto y neonatales. Los factores maternos estudiados con mayor frecuencia fueron la preeclampsia y la diabetes gestacional, presente en el 10-17% de las madres. Respecto a los factores neonatales, la infección y la deshidratación fueron estudiadas en la mayoría de estudios, con una variabilidad entre estudios comprendida entre el 7 - 42% y el 2 - 30% respectivamente.

Tabla 11. Series de TSVC que incluyen población neonatal en las que analizan diferentes factores no trombofílicos.

11a. Factores materno-obstétricos. 11b. Factores alrededor del parto. 11c. Factores neonatales.

11a. FACTORES MATERNO-OBSTÉTRICOS

	Incluidos (neo)	Preeclampsia /HTA	Coagulopatía materna	Diabetes gestacional	Infección materna	Abuso de drogas
Wu 2002 ⁸³	30 (30)	3/30	-	3/30	-	1/30
Fitzgerald 2006 ¹³	42 (42)	10/42	-	10/42	-	-
Nwosu 2008 ¹⁰	59 (59)	11/59	5/59	10/59	10/59	14/59
Berfelo 2010 ¹⁴	52 (52)	7/52	1/52	3/52	-	-

11b. FACTORES ENTORNO AL PARTO

Estudios	Incluidos (neo)	Meconio	Fórceps	Ventosa	Cesárea Urgente	Apgar 5' <7	Presentación nalgas	Intubación nacimiento
Wu 2002 ⁸³	30 (30)	11/30	-	-	-	8/30	-	8/30
Fitzgerald 2006 ¹³	42 (42)	9/42	-	-	8/42	-	4/42	-
Nwosu 2008 ¹⁰	59 (59)	15/59	3/59	8/59	14/59	11/59	6/59	35/59



11c.FACTORES NEONATALES.

Estudios	Incluidos (neo)	Policitemia	Asfixia / EHI	Cardiopatía	ECMO	Infección	Meningitis	Deshidrat..	Género masc.
deVeber 2001 ⁸	160 (69)	-	-	0/69 neo	-	11/69 neo	-	21/69 neo	11/19 neo
Carvalho 2001 ²⁰	31(19)	-	-	4/19 neo	-	4/19 neo	-	3/19 neo	12/19 neo
Wu 2002 ⁸³	30 (30)	2/30	-	7/30	9/30	3/30	-	1/30	-
Heller 2003 ⁹	149 (40)*	-	-	-	-	44/149	-	-	84/149
Johnson 2003 ⁷⁸	17 (4)	-	-	1/17	-	-	-	2/17	11/17
Kenet 2004 ⁶¹	46 (8)	-	-	-	-	1/8 neo	-	-	6/8 neo
Fitzgerald 2006 ¹³	42 (42)	-	-	11/42	4/42	3/42	4/42	11/42	24/42
Wasay 2008 ⁵⁷	70 (25)	-	16/70	-	-	9/70	2/70	3/70	28/70
Nwosu 2008 ¹⁰	59 (59)	-	-	22/59	5/59	10/59	4/59	10/59	36/59
Berfelo 2010 ¹⁴	52/52	-	3/52	1/52	1/52	8/52	-	1/52	39/52
Vieira 2010 ⁵⁶	53 (6)	-	-	-	-	7/53	-	1/53	30/53

Deshidrat.: Deshidratación; Masc.: masculino; Neo: neonatos

*No separa casos de infarto arterial de venoso.

4. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología que conocemos y que a continuación se detalla, se extrapola en su mayoría de lo que hay descrito en el paciente adulto, con escasos datos referidos al paciente neonatal.

La trombosis en el interior del sistema venoso cerebral da lugar a una congestión venosa con el consiguiente aumento de la presión hidrostática que provoca el paso de líquido al intersticio, provocando edema vasogénico²²⁵. Cuando esta presión se hace persistente se produce la rotura de la barrera hematoencefálica y la consiguiente hemorragia, característica de esta entidad. Esta presión venosa puede, de forma retrógrada, exceder la presión de perfusión arterial disminuyendo



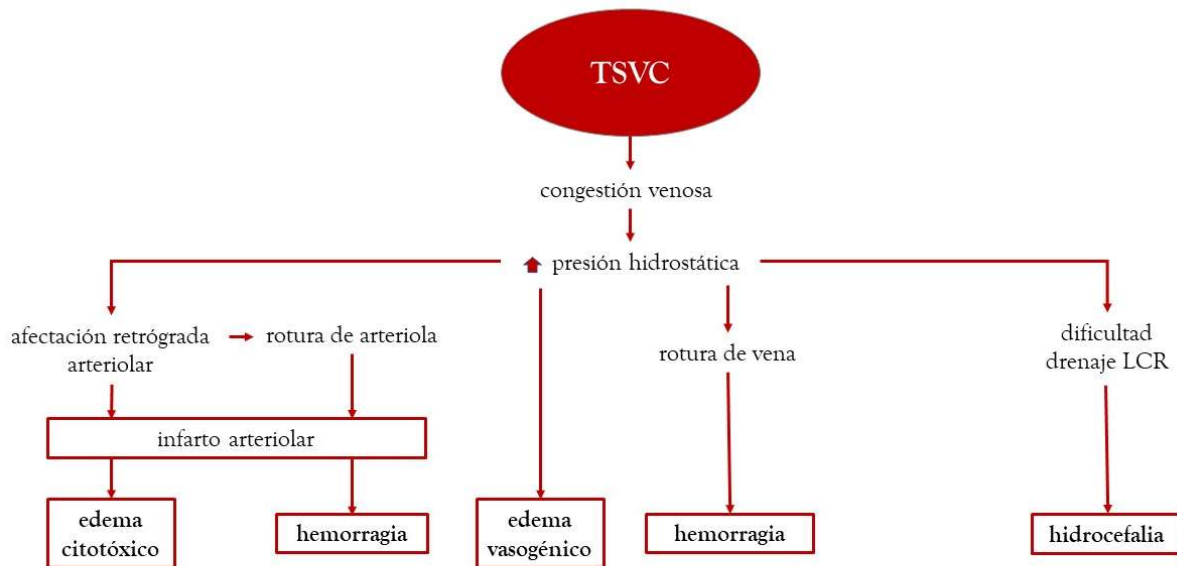
el flujo arteriolar más distal, provocado de forma secundaria una lesión isquémica tisular con edema citotóxico. Si además existe rotura del vaso arteriolar se produce una lesión isquémica con transformación hemorrágica^{201, 226, 227}. Por lo tanto, en la TSVC es más frecuente el edema vasogénico frente al citotóxico, al contrario de lo que ocurre en el infarto arterial. Esto explicaría que en adultos se haya observado una mayor recuperación de las lesiones en la RM y mejor pronóstico comparado con los infartos arteriales^{18, 225, 228}.

Otra de las consecuencias de la TSVC es la alteración en el drenaje del LCR, bien por obstrucción secundaria a una hemorragia intraventricular o secundaria a la alteración del drenaje del LCR hacia los senos venosos. Este drenaje es un proceso pasivo que se lleva a cabo a través de las granulaciones aracnoideas (localizadas mayoritariamente en el seno sagital) y que se ve dificultado por el aumento de la presión que se produce en los senos tras la trombosis^{18, 225}. En el neonato esta hipertensión craneal se traduce en la expansión de la bóveda craneal gracias a las suturas y las fontanelas todavía permeables, aunque es raro que sea significativa^{217, 229}.

Estos fenómenos descritos suelen con frecuencia solaparse debido a la alta frecuencia con la que el trombo afecta a varios territorios en el paciente neonatal. En la figura 3 se resumen los distintos mecanismos fisiopatológicos de lesión cerebral.



Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos de daño cerebral en la TSVC.



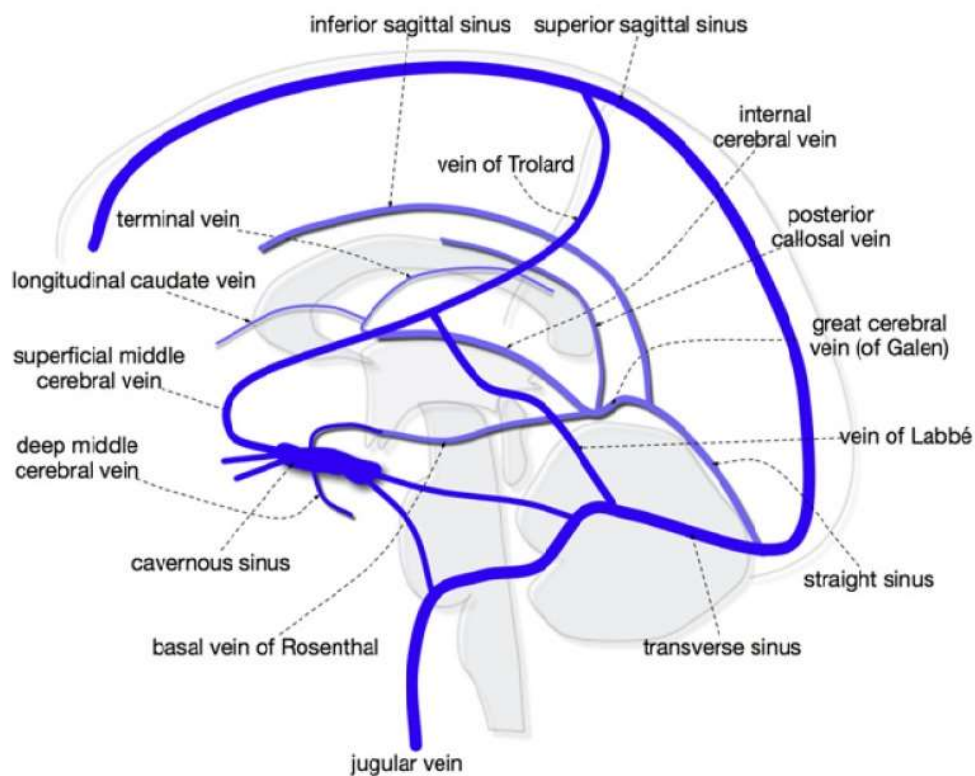
Existen varios mecanismos de compensación a estos cambios hemodinámicos producidos por la TSVC que se encuentran principalmente a nivel de la circulación más superficial. Estos mecanismos de compensación comprenden la dilatación de venas y senos y el flujo bidireccional gracias a la ausencia de válvulas venosas. Por otro lado, existen anastomosis que permiten el desarrollo de una circulación colateral cuando la TSVC afecta al sistema más superficial (las más importantes la vena anastomótica superior o de Troland y la de Labbé)^{230, 231}.

Cuando estos mecanismos son insuficientes, el riesgo de afectación del parénquima es mayor³⁴. La ausencia de anastomosis a nivel profundo explica el peor pronóstico de las trombosis a este nivel. Estas características influirán en la afectación parenquimatosa final^{22, 33}.

5. LOCALIZACIÓN Y LESIONES ASOCIADAS DE TSVC

En la figura 4 se resume la principal anatomía vascular cerebral del sistema venoso profundo y superficial.

Figura 4. Anatomía venosa cerebral. Se muestra sistema venoso cerebral superficial (azul) y profundo (morado). Veanse también las anastomosis del sistema venoso superficial, la vena de Trolard y de Labbé.



Govaert P. Sonographic stroke templates. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2009;14(5):284-98.



5.1. Localización y extensión de la TSVC

En el estudio de DeVeber⁸ en población pediátrica ya se observó una predilección de las trombosis por el seno sagital superior, seguido del transversal y del recto, lo que se ha reafirmado posteriormente en otros estudios^{10, 13, 27, 57, 232}. Algunos estudios contrastan con estos datos presentando predominio del seno transversal o seno recto^{57, 233}.

Esta **preferencia de la TSVC por el seno sagital superior** se ha relacionado con su localización anatómica, que condicionaría la exposición a fuerzas mecánicas durante un parto complicado y un flujo turbulento de sangre originado por el drenaje de venas corticales superficiales, que se agrava más en su ángulo inferior por la presencia de los tabiques fibrosos^{234, 235}. **Las trombosis de senos pueden propagarse al sistema profundo y la propagación inversa también puede existir, explicando la afectación múltiple en el 50-70% de los casos**^{10, 13, 57, 235}. La mitad de las trombosis del seno sagital están asociadas a trombosis del seno transversal y en torno a un tercio de las trombosis de senos involucran también el sistema profundo^{20, 235}. En cambio, apenas se ha descrito la afectación aislada de las venas internas, corticales, así como del seno cavernoso y la vena de Galeno^{8, 10, 13, 57, 230}.

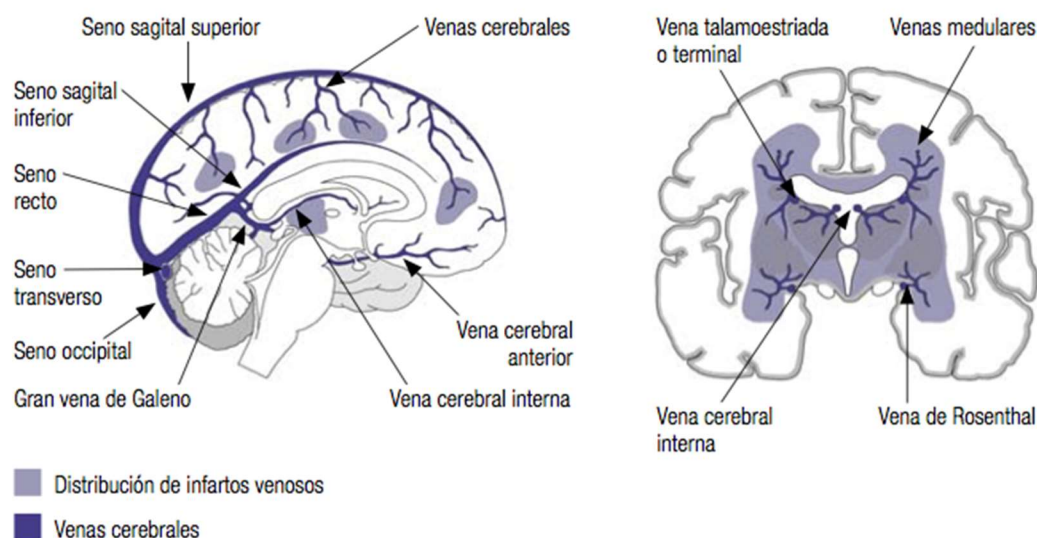
Aunque los mecanismos subyacentes en la extensión de la TSVC neonatal no se conocen, no parece que intervengan los mismos factores que a edades superiores como son las alteraciones lipídicas o factores cardiovasculares. Se sugieren otro tipo de hipótesis como es la presencia de polimorfismos genéticos individuales que influirían en la extensión a casos más graves, así como otros factores específicos de este periodo no presentes posteriormente.



5.2. Lesiones asociadas a la TSVC

Las lesiones que se asocian a la TSVC son debidas a los cambios hemodinámicos que se producen por la obstrucción venosa, explicados en el apartado de fisiopatología e ilustrados en la figura 3. Por regla general cuando la trombosis ocurre en el sistema superficial las lesiones se localizan en la corteza y en la sustancia blanca, pudiendo ser bilaterales. Estas lesiones habitualmente son infartos hemorrágicos situados en los aspectos laterales de la convexidad o hemorragias punctata en la sustancia blanca. La localización de la lesión se detecta con más frecuencia en el lóbulo frontal y temporal y en las zonas cercanas al área de drenaje del seno venoso²³⁶. En trombosis profundas podemos localizar la lesión en uno o ambos tálamos o en el cerebelo⁸.

Figura 5. Distribución de los infartos venosos.



García-Alix A., Arnáez J., Agut T. *Neurología de un vistazo*. 3ª Edición. Barcelona: Ediciones San Juan de Dios. 2014

Cabe señalar, que en ocasiones las lesiones encontradas en el contexto de la TSVC podrían no ser consecuencia estricta de la propia trombosis sino estar en el contexto de la patología de base

como puede ser la meningitis, la cardiopatía o la encefalopatía hipóxico-isquémica, no pudiendo en muchos casos diferenciar la causa principal de la lesión cuando aparecen junto con TSVC.

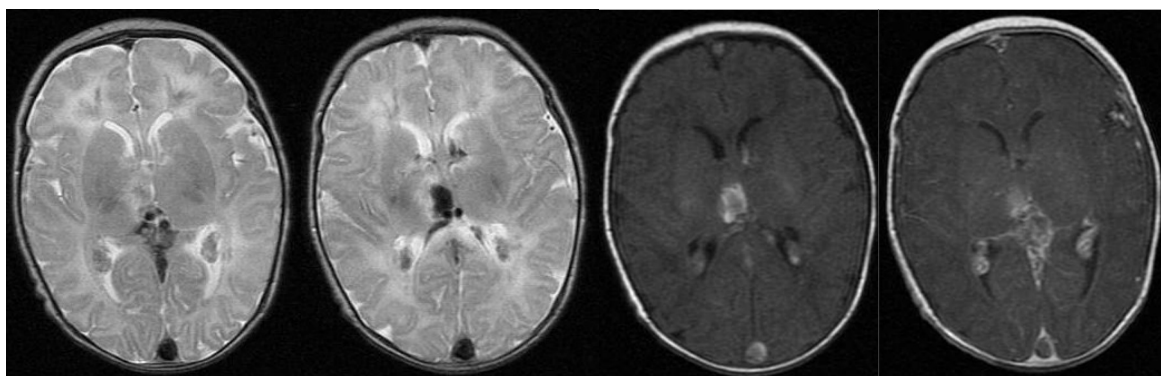
Las lesiones - consecuencias que con mayor frecuencia podemos encontrar en la TSVC son las siguientes:

- *Hemorragia intraparenquimatosas*: en la tabla 12 se muestran diferentes lesiones hemorrágicas descritas en población pediátrica y/o neonatal que pueden ser sugestivas de trombosis a distintos niveles. Una localización frecuente de esta hemorragia es la región talámica en el contexto de la trombosis del sistema venoso profundo (venas cerebrales internas, vena de Galeno y seno recto).
- *Hemorragia intraventricular*: cuando el aumento de la presión derivado de la trombosis de un vaso se produce en el sistema venoso profundo y afecta de forma retrógrada a las venas coroideas, atriales y/o talamoestriadas se produce una de las lesiones más características de la TSVC: la hemorragia intraventricular (HIV)^{237, 238}. La TSVC representa la causa más frecuente de HIV en el neonato a término²³⁸. Es importante señalar que la fisiopatología de la HIV en el recién nacido término secundaria a TSVC es diferente a la que se produce en el recién nacido prematuro. En este último, la hemorragia de la matriz germinal provocaría la compresión de las venas medulares provocando un infarto venoso a nivel periventricular, mientras que en el recién nacido término la HIV es consecuencia de una TSVC a nivel del sistema profundo con sangrado del plexo coroideo por rotura de las venas tras marcada congestión venosa²³⁹⁻²⁴².



- *Lesiones punctata*: son pequeñas lesiones de la sustancia blanca, punteadas, en el contexto de un mecanismo isquémico y/o hemorrágico^{243, 244}. En el caso de la TSVC en ocasiones se aprecian pequeñas petequias - hemorragias de la sustancia blanca secundarias a la congestión venosa, visibles en zonas próximas a las venas de drenaje de la sustancia blanca²³³.

Imagen 1: Secuencias T1 y T2 de resonancia magnética donde se muestra trombosis senovenosa de vena de Galeno y seno sagital superior con hemorragia talámica, hemorragia intraventricular, obstrucción de venas medulares y lesiones punctata.



Fasce J, Calballo M, Oyarzum M, Reinbach K, Daza A, García-Alix A. Trombosis venosa cerebral en un recién nacido con mutación MTHFR tratado con enoxaparina. *Revista Chilena de Pediatría*. En prensa.

- *Hemorragia subaracnoidea*: ésta se produce por alteración de la fina barrera hemato - encefálica de las venas cerebrales a nivel de su desembocadura en los senos venosos. Las venas cerebrales superficiales perforan la aracnoides y la capa meníngea de la duramadre para desembocar en los senos venosos duros próximos. La extravasación de sangre a este nivel genera una cavidad entre duramadre y aracnoides, no existente previamente. Ésta

puede producirse también por laceración de los senos venosos del sistema superficial en contexto de mecanismos traumáticos secundarios al parto²⁴⁵. El mecanismo traumático durante el parto se ha implicado tanto en la génesis de la trombosis como en la lesión directa de los vasos con la secundaria hemorragia. En ocasiones estas lesiones van de forma conjunta, no pudiéndose distinguir el mecanismo fisiopatológico subyacente.

- *Hidrocefalia*: la hidrocefalia es también un hallazgo común tras la TSVC. Ésta se produce principalmente en aquellas trombosis con hemorragia intraventricular y que obstruyen de forma aguda el drenaje del líquido cefalorraquídeo a nivel de las vellosidades aracnoideas todavía microscópicas respecto al adulto. Esta hidrocefalia puede producirse más tardíamente por obstrucción bien del propio coágulo o por aracnoiditis a nivel de la fosa posterior²⁴⁶.
- *Hipertensión intracraneal*: secundaria a la alteración de la reabsorción del LCR. En el neonato es poco habitual que sea significativa con la particularidad además que las suturas y las fontanelas todavía son permeables^{217, 229}.
- *Infarto arterial*: como se ha comentado en la fisiopatología, la TSVC podría de forma secundaria producir un infarto arterial como consecuencia de un aumento retrógrado de la presión. Por otro lado, el infarto arterial y la TSVC podrían coexistir fruto de factores etiopatogénicos comunes a ambas entidades.

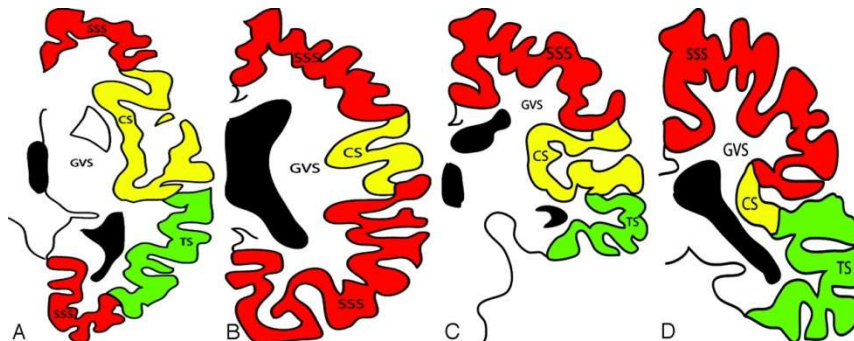


Tabla 12. Relación de la localización de la hemorragia y la trombosis descritas en población pediátrica y/o neonatal

Localización de la hemorragia	Vena cerebral o seno trombosado
Hemorragia tálamo-ventricular unilateral	Cerebral interna ²⁰⁸
Hemorragia tálamo-ventricular bilateral	Gran vena de Galeno ²⁰⁸
Hemorragia cuerpo estriado e hipocampo	Vena basal de Rosenthal ²⁴⁷
Hemorragia parasagital subcortical	Seno sagital superior ⁸
Hemorragia temporal y/o del cerebelo	Seno transverso ²⁴⁸
Hemorragia temporal anterolateral	Senos a nivel de la tienda del cerebelo (seno recto, tórcula, seno transverso, seno petroso superior) o vena diploidea ²⁴⁹
Hemorragia lóbulo temporal	Vena de Labbé ²⁵⁰

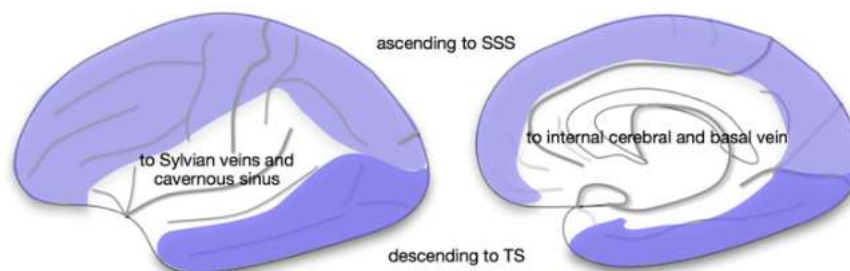
A pesar de lo referido en la tabla 12, es importante destacar que **no se han publicado templados de las lesiones por TSVC en cohortes de pacientes neonatales**. En una de las pocas propuestas publicadas, mientras que los lactantes y niños sí se correspondían a los templados sugeridos, la correlación no fue exacta en todos los pacientes del grupo neonatal²³⁶. Las escasas publicaciones en este sentido obedecen a propuestas inferidas de las lesiones de pacientes pediátricos y adultos. Dos de estas propuestas son las que se muestran en la Figura 6A y 6B.



Figura 6A. Templados venosos sugeridos por Teksam et al²³⁶.

Teksam M, Moharir M, Deveber G, Shroff M. Frequency and topographic distribution of brain lesions in pediatric cerebral venous thrombosis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2008;29(10):1961-5.

SSS: territorio del seno sagital superior; CS: territorio del seno cavernoso; TS: territorio del seno transversal; GVS: territorio del sistema venoso de galeno

Figura 6B. Templados venosos sugeridos por Govaert et al²³⁵.

Govaert P. Sonographic stroke templates. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2009;14(5):284-98.

SSS: seno sagital superior; TS: seno transversal

Por otro lado, el tipo de lesiones también parece ser diferente en el neonato a término y pretérmino. En el **término** es frecuente encontrar sangrado dentro del sistema ventricular y lesión hemorrágica de los tálamos, así como lesiones punctata, por lo general, en la sustancia blanca profunda. En cambio, el **prematuro**, suele mostrar una afectación difusa de la sustancia blanca

más extensa que el término, habitualmente también con hemorragia intraventricular²³³. Estas diferencias probablemente se deban no sólo a las particularidades diferentes del prematuro - término sino también a la localización y extensión de la TSVC en ambos.

6. CLÍNICA

La TSVC en el neonato se manifiesta como la mayoría de las patologías en esta edad, de forma inespecífica, con sintomatología muy diversa. Esto es contrario a lo que ocurre habitualmente en el paciente pediátrico más mayor y, sobre todo, en el adulto. En este último la sintomatología descrita en la TSVC tiene relación con manifestaciones neurológicas que, aunque pueden ser inespecíficas al inicio, de forma progresiva pueden dar lugar a uno de los tres síndromes clínicos: hipertensión intracraneal, aparición de focalidad neurológica y/o un cuadro de encefalopatía, siendo el síntoma predominante la cefalea²²⁵.

Además, en el adulto se contempla una orientación de la localización de la trombosis en función de los síntomas: hipertensión intracraneal en los pacientes con trombosis en los senos sagital y/o transversos, y sintomatología más grave como disminución del nivel de conciencia, mutismo y el deterioro neurológico en la trombosis profunda²⁵¹⁻²⁵³.

En los niños los síntomas aumentan su especificidad con la edad, siendo característicos los relacionados con la hipertensión craneal: la cefalea, los vómitos y la diplopía son los síntomas más frecuentes^{8, 30, 32, 54, 55, 76, 254-260}. Otros síntomas descritos con menor frecuencia son vértigo, somnolencia, confusión o dolor cervical^{9, 261}. Como signos frecuentes en la exploración son característicos el edema de papila y la parálisis del sexto par craneal, pudiendo encontrar



disminución del nivel de conciencia o irritabilidad y rigidez de nuca^{8,32,261}. En ocasiones, no existe sintomatología específica, lo que lleva a la confusión con procesos más banales, siendo necesario un alto índice de sospecha³⁵.

La mayoría de niños con TSVC en periodo neonatal debutan con clínica inespecífica, siendo en el 70% de las ocasiones las crisis convulsivas la clínica más frecuente, y en menor medida la letargia⁸. Otros síntomas inespecíficos menos frecuentes son el rechazo de la alimentación, las apneas, la irritabilidad, el distrés respiratorio o la fiebre¹⁵⁵. Esta sintomatología inespecífica es común a otras patologías que acontecen en el neonato, no pudiendo diferenciar si la clínica obedece a su patología de base o a la coexistencia de una TSVC²⁵. Según algunas series, aproximadamente el 50% de los neonatos con TSVC presentan la clínica en las primeras 48 horas de vida y otro 25% lo harán en los días siguientes dentro de la primera semana de vida^{6, 10, 262}.

No es habitual encontrar focalidad clínica en la TSVC^{10, 13, 20}, aunque en algún trabajo se describen hasta un 6% de recién nacidos con hemisíndrome²⁵.

Otros signos que pueden encontrarse, aunque de forma infrecuente, se deben a las complicaciones derivadas de la TSVC. Una de estas complicaciones es la hipertensión craneal, pudiendo encontrar fontanela abombada, ensanchamiento de suturas, dilatación de venas superficiales del cuero cabelludo y edema de párpados^{25, 263}.



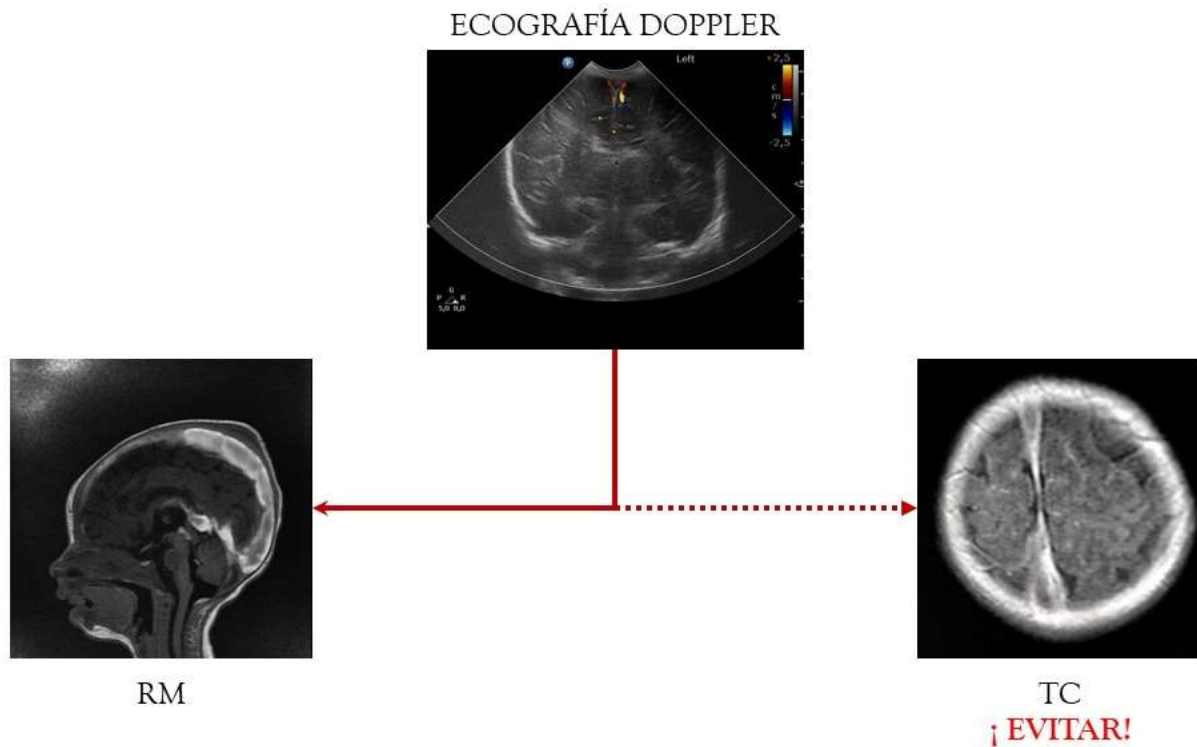
Figura 7. Clínica de la TSVC en el recién nacido.



7. DIAGNÓSTICO

La principal dificultad en el diagnóstico radica en tener un alto índice de sospecha, debido, como ya se ha dicho, a la sintomatología inespecífica que presentan la mayoría de los pacientes en este grupo de edad. Este hecho es importante ya que el diagnóstico de la TSVC precisa de pruebas orientadas específicamente para el estudio de los senos y venas. En el caso de la ecografía cerebral, prueba más accesible en las unidades neonatales, la trombosis de uno o varios senos es muy difícil de apreciar excepto cuando se realiza de forma concomitante una evaluación doppler de los vasos cerebrales.

Figura 8. Diagnóstico de TSVC.



Además, la importancia del diagnóstico precoz en la TSVC viene también condicionada por ser una patología para la cual el retraso del tratamiento anticoagulante puede condicionar su extensión y la gravedad del cuadro¹⁹².

La elección de la prueba diagnóstica en la TSVC viene determinada principalmente por la radiación de algunas técnicas especialmente en edades precoces, la urgencia atendiendo a la gravedad de la clínica, y la disponibilidad en cada centro de las diferentes pruebas diagnósticas (Tabla 13).

Tabla 13. Ventajas y desventajas de las distintas pruebas diagnósticas, así como los signos de TSVC en cada técnica.

Prueba de imagen	Ventajas	Desventajas	Signos directos de trombosis	Signos indirectos de trombosis
Ecodoppler cerebral	Disponibilidad Portabilidad Especificidad No precisa sedación	Poco sensible	Ocupación ecogénica del seno Ausencia de flujo en senos o venas	Afectación sustancia blanca focal/difusa Hemorragia intraventricular Hemorragia talámica
TC	Rapidez Disponibilidad	Alta radiación Falsos negativos y positivos	Signo de la cuerda densa Seno denso	Infarto hemorrágico Infarto no hemorrágico Edema Colapso ventricular Hemorragia intraventricular, subdural, subaracnoidea
TC - contraste. Venografía		Alta radiación Uso de contraste yodado Falsos positivos y negativos	Realce tentorial Realce giral Realce parenquimatoso Ausencia de contraste en seno o vena	Signo delta vacío Ectasia venosa Prominencia de venas medulares Flujo prominente en venas medulares profundas y venas emisarias.
RM	Mejor valoración del parénquima No radiación	Menor disponibilidad Precisa sedación Falsos positivos y negativos	Vacío de señal intraluminal	Infarto hemorrágico/no hemorrágico Hemorragia intracerebral, intraventricular, subdural o subaracnoidea Signos de aumento de PIC Circulación colateral Visualización venas emisarias
RM- venografía	Combinada con la RM convencional es la técnica de elección más aceptada Gran detalle anatómico No radiación	Menor disponibilidad Precisa sedación No obliga a utilizar contraste	Ausencia de flujo en seno Seno irregular (recanalización)	Formación anómala de circulación colateral Flujo prominente en venas medulares profundas y emisarias

7.1 Ecografía y doppler cerebral

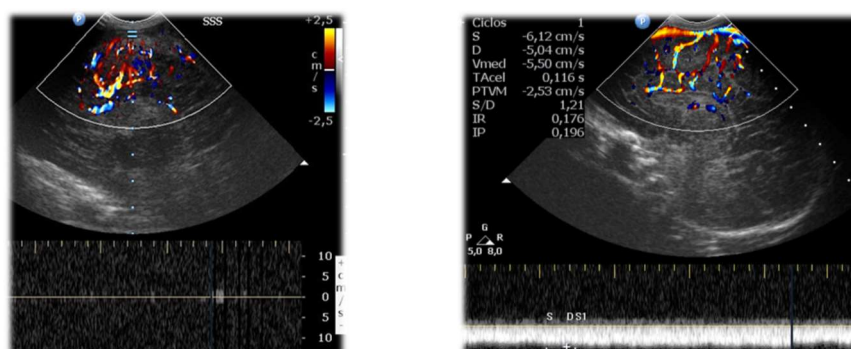
La ecografía transfontanelar se ha convertido en una herramienta de gran utilidad en las unidades neonatales debido a su disponibilidad y portabilidad. Entre sus ventajas destaca que no requiere sedación ni preparación previa y puede repetirse cuantas veces sea necesaria al no emitir radiaciones ionizantes.

Vídeo 1. Exploración mediante ecografía cerebral de los distintos senos y venas cerebrales.



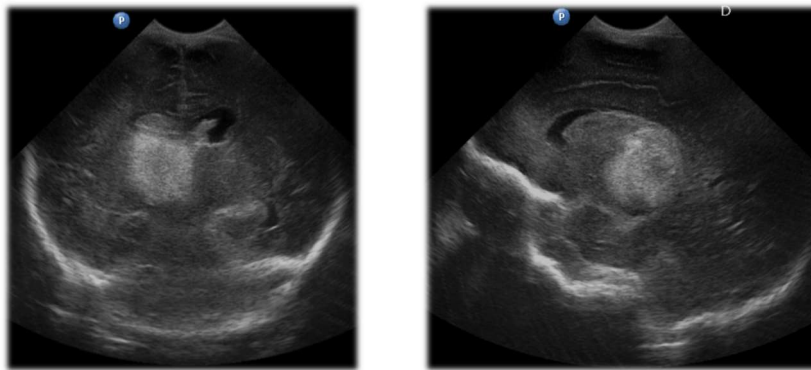
Aunque la ecografía presenta limitaciones, especialmente dependientes de la experiencia del explorador¹⁰, ha demostrado ser útil para descartar TSVC gracias al doppler así como en el seguimiento de la recanalización tras la trombosis venosa^{264, 265}.

Imagen 2. Neonato de 8 días con ausencia de flujo en el seno sagital superior (izquierda) y recuperación 3 semanas después (derecha).



Mediante la ecografía estructural 2D podemos observar signos directos como la ocupación del seno por material ecogénico en caso de trombosis y signos indirectos como alteración de la ecogenicidad sugestiva de edema - afectación de la sustancia blanca especialmente periventricular o de la convexidad, y/o hemorragia intraventricular o talámica^{235, 264, 266}. La ecografía estructural es útil especialmente en las lesiones de línea media, perdiendo sensibilidad en las más periféricas.

Imagen 3. Neonato con 24 horas de vida con hemorragia intraventricular y talámica derecha.



En toda sospecha de TSVC es obligado añadir a la ecografía estructural el estudio doppler que permita comprobar el flujo venoso a través de las diferentes venas y senos^{25, 230}. Esta herramienta ha demostrado buena especificidad al compararla con la que se considera habitualmente el patrón oro (*gold standard*): la resonancia magnética²⁶⁵.

De hecho, nosotros pensamos, al igual que otros autores, que **la combinación de la ecografía - doppler con la RM es la aproximación más útil para alcanzar el diagnóstico de la TSVC neonatal**. La presencia de flujo en estos vasos ayuda a descartar una trombosis completa del vaso,

siendo útil también como técnica complementaria de la resonancia magnética para identificar falsos positivos evitando tratamientos innecesarios.

7.2 Tomografía computarizada (TC)

La TC es una técnica rápida que no precisa de sedación del paciente y de alta disponibilidad en el ámbito de urgencias. Esta última la hace una opción diagnóstica en algunos servicios al no disponer de resonancia magnética y en ocasiones tampoco de ecografía transfontanelar. Su principal desventaja en el paciente neonato es su alta radiación, debiendo evitarse salvo excepciones. El TC además no permite visualizar el parénquima cerebral con detalle, mientras que la RM sí lo hace, dificultando así el diagnóstico de las lesiones asociadas¹.

Los principales signos directos de TSVC son el signo de la cuerda (hiperdensidad a nivel de venas corticales) junto con la distensión del seno venoso y el signo del seno hiperdenso en la fase aguda del trombo. La sensibilidad de estos signos es baja, del 5 y el 20% respectivamente²⁶⁷. Estos signos desaparecen a partir del séptimo día, perdiendo utilidad la TC sin contraste fuera de la fase aguda^{268, 269}.

El TC presenta un 10 - 15% de falsos negativos especialmente a nivel infratentorial por la interferencia ósea adyacente^{8, 10, 25, 270, 271}. Este porcentaje se hace mayor según Tang et al²⁷² si no existe sospecha clínica previa, pudiendo alcanzar el 53% de falsos negativos en la TC sin contraste.

Existe también riesgo de falsos positivos en el paciente neonatal debido entre otros motivos al aumento fisiológico del hematocrito, la baja densidad adyacente por ausencia de mielinización o



la disminución del flujo venoso^{230, 269, 273}. La presencia de sangre subdural o subaracnoidea puede simular la presencia de trombo en los senos o venas corticales respectivamente, así como coexistir, especialmente en el recién nacido tras trauma obstétrico o infecciones²⁶⁹.

Aunque el TC con contraste (venografía) tiene mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la TSVC, éste presenta también falsos positivos y negativos^{25, 263}. El signo directo más característico en la imagen con contraste se conoce como “signo del delta vacío” observando el seno sin contraste con una duramadre más marcada rodeando el trombo. Éste es visible desde el debut y puede permanecer pasadas 4 semanas, pero solo se encuentra en el 25% de los pacientes^{269, 274}. La existencia de técnicas más sensibles y específicas sin radiación debería hacer descartar la venografía mediante TC como técnica de confirmación diagnóstica.

Algunos autores han considerado la TC la técnica de elección inicial en el paciente neonatal por su mayor disponibilidad y rapidez en la realización, aunque deberá evitarse siempre que se disponga de otras técnicas no irradiantes debido a su poder carcinógeno sobre un cerebro todavía en desarrollo^{275, 276}. Existe la posibilidad de reducir la dosis de irradiación y utilizar la mínima en el recién nacido, pero esto condiciona una pérdida de sensibilidad sobre signos sutiles de infarto²⁷⁷. Ésta puede llevarse a cabo al inicio del cuadro clínico, ya que la espera puede condicionar un empeoramiento del paciente con imposibilidad para la realización de la prueba de imagen y retraso del tratamiento²³⁶.

7.3. Resonancia magnética (RM)

Es la técnica más sensible para el diagnóstico de TSVC. Presenta una alta capacidad de detección precoz del infarto, así como una gran sensibilidad en la circulación posterior. La RM no tiene



riesgos de radiación y presenta secuencias útiles en la visualización de los vasos sanguíneos pudiendo llevarse a cabo sin la utilización de contraste²⁷⁸. Aunque es posible realizarla sin sedación, en la mayoría de los hospitales se seda al paciente, y junto con la ecografía - doppler es la técnica de elección en la TSVC. Además, la RM tiene la ventaja sobre la ecografía de definir mejor la extensión de las lesiones asociadas, así como su origen (ej. isquémico vs hemorrágico), ayudando de esta forma a ofrecer un pronóstico más consistente²⁷¹.

En las secuencias convencionales de la RM (T1 y T2) la imagen del trombo varía por múltiples factores, entre ellos por la degradación de la hemoglobina. Aunque la duración de cada estadio es aproximada y pueden coexistir varios estadios en el mismo momento, en la tabla 14 se recoge la visualización del trombo en estas secuencias.

Tabla 14. Características del trombo según el estadio en T1 y T2^{269, 279}.

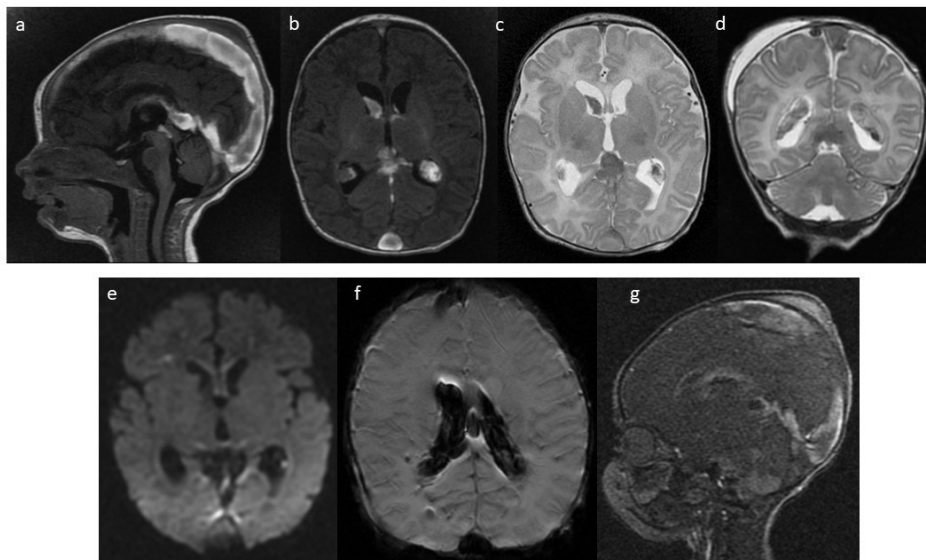
Fases del trombo	T1	T2
Fase aguda (< 3 días) ^a	Isointenso	Hipointenso
Fase subaguda (4 - 15 días)	Hiperintenso	Hiperintenso
Fase crónica (> 15 días)	Variable (isointenso)	Variable (iso/hiperintenso)

^a En este estadio el trombo puede ser difícil de identificar, aunque la deformación del seno, que se vuelve globuloso con convexidad de la pared frente al trombo, es una ayuda para el diagnóstico²⁸⁰. Posible falso negativo: la hipointensidad en T2 puede semejarse al flujo normal.

La secuencia potenciada en difusión (DWI) es más sensible entre los 2 - 5 días tras el trombo, a partir de entonces aumenta la sensibilidad de las secuencias T1 y T2²⁸¹. La DWI permite analizar el movimiento de las partículas de agua, siendo sensible a la presencia de edema secundario a TSVC.



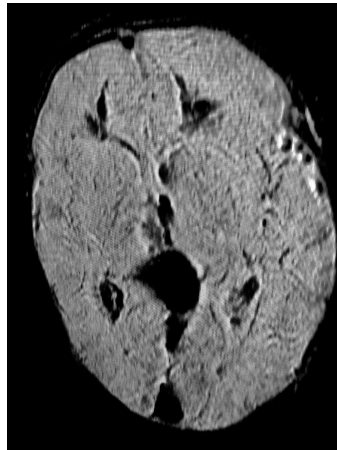
Imagen 4. Secuencias de resonancia magnética en un recién nacido con TSVC.



a. Corte sagital T1, trombo en seno sagital superior y sistema venoso profundo; b. Corte axial T1, trombo en seno sagital superior y hemorragia intraventricular; c. Corte axial T2, trombo en seno sagital superior hipointenso y hemorragia intraventricular; d. Corte coronal T2 trombo en seno sagital superior y transverso izquierdo, hemorragia intraventricular; e. Corte axial DWI, alteración de la restricción en sustancia blanca frontal derecha; f. Corte axial secuencia eco-gradiente, hemorragia en sustancia blanca parietal y occipital derechas; g. Secuencia venografía 2D, trombo en sistema venoso profundo y sagital superior.

Para mejorar el diagnóstico en fase crónica o en caso de trombo parcial puede añadirse al protocolo secuencia **eco de gradiente (T2*)** o la secuencia de **susceptibilidad magnética (SWI)**. Ambas secuencias permiten diferenciar isquemia de sangrado (característico de TSVC), al ser secuencias dirigidas a detectar hemorragia. Aunque ambas son sensibles, varios estudios han demostrado mayor sensibilidad de la SWI en la TSVC neonatal^{271, 282}. La SWI además es muy sensible para vasos permitiendo también la visualización del trombo en fase aguda o subaguda, así como otros signos indirectos como la dilatación de venas corticales^{267, 269, 283, 284}. La dilatación de venas corticales por estasis secundario al trombo del seno receptor puede ser un signo indirecto previo a la hemorragia o el infarto fácilmente visible en secuencia SWI²⁶⁹.

Imagen 5. Secuencia eco gradiente donde se observa “signo del iris”: sangrado en forma de abanico en la sustancia blanca profunda, irradiado desde los ventrículos, secundario a trombosis de las venas medulares²⁷⁷.



Para confirmar el diagnóstico y definir mejor la trombosis, las secuencias **3D eco gradiente potenciadas en T1** (3D-MPRAGE, 3D-SPGR, 3D-TFE) permiten visualizar el seno venoso y hacer reconstrucciones multiplanares, y la **venografía mediante RM** permite confirmar y definir mejor el diagnóstico incluso en la fase crónica²⁷⁹. Las técnicas de venografía permiten la detección del flujo venoso, y algunas de ellas como el tiempo de vuelo o “*time of flight*” (TOF) o el contraste de fase (PC) no precisan la administración de contraste intravenoso (tabla 15).

Tabla 15. Características de las distintas secuencias de venografía mediante resonancia magnética^{269, 271, 279}.

Tiempo de vuelo o "time of flight" (TOF)	Técnica de RM-venografía preferida para el diagnóstico de TSVC 2D mejor que 3D porque realza los vasos de flujo más lento (pequeñas arterias o venas) Gran utilidad en la fase crónica donde persiste la ausencia de flujo habiéndose normalizado la imagen en las secuencias convencionales. Presenta falsos positivos
Venografía contraste de fase (PC)	No es la técnica de RM-venografía de elección Precisa tiempos de adquisición mayores en comparación con TOF Permite cuantificar el flujo venoso
Venografía con contraste	Técnica reservada para casos seleccionados, precisa contraste. Reduce de forma significativa los falsos negativos, los artefactos y las limitaciones de la RM. Sus hallazgos se asemejan a los de la angiografía convencional, siendo una técnica mucho menos invasiva

Tabla 16. Falsos positivos de la técnica TOF^{279, 285-287}.

Por las características del neonato	Menor calibre de los senos venosos Moldeamiento óseo Menor velocidad del flujo venoso Presencia de seno transversal hipoplásico, derecho dominante Ausencia de la porción más frontal del seno sagital superior
Por la técnica	Imagen coplanar al seno, falsos negativos principalmente en seno transversal y región posterior del seno sagital superior (falsa imagen de ausencia de flujo) ^a

^a La relación perpendicular entre el flujo y el plano de proyección permite una mejor señal, siendo el plano coronal el ideal para la visualización de los senos venosos ya que la mayoría de los senos transcurren en sentido anteroposterior.

La combinación de la RM convencional con la venografía puede alcanzar hasta un 100% de sensibilidad para la TSVC en el paciente pediátrico, aunque es ligeramente inferior en el paciente



neonatal^{18, 9, 20, 54, 55, 236, 286}. En éstos, la ecografía - doppler complementa a la RM permitiendo alcanzar la mejor aproximación que disponemos para el diagnóstico de la TSVC neonatal.

7.4 Angiografía convencional

Aunque inicialmente se consideró el *gold standard* en la TSVC, ser una técnica invasiva, su alta radiación y la existencia actual de técnicas menos cruentas que igualan su sensibilidad, ha hecho que hoy no sea una opción diagnóstica en pediatría²⁷⁹. Actualmente es una técnica reservada para procedimientos terapéuticos, casi exclusivamente para la trombosis arterial del paciente adulto.

8. TRATAMIENTO

El tratamiento principal en la TSVC es el tratamiento de la causa subyacente que puede condicionar el estado protrombótico, tratamiento de soporte y anticonvulsivantes si precisa. El tratamiento anticoagulante no es un tratamiento trombolítico, sino que actúa frenando la extensión del trombo y evitando su recurrencia, favoreciendo indirectamente la resolución de éste y evitando el daño secundario de posibles recurrencias^{35, 230, 288}.

Existe controversia sobre el uso de tratamiento anticoagulante en el recién nacido al no existir estudios aleatorizados y prospectivos que hayan estudiado su eficacia. La recomendación se basa principalmente en estudios realizados en adultos y opiniones de expertos, lo que imposibilita la recomendación grado I²⁸⁹. La mayoría de los resultados a nivel neonatal son publicados en forma de series de casos, siendo por tanto la recomendación sobre el uso de anticoagulantes tipo IIC^{8,}

13, 266, 290, 291



La *American College of Chest Physicians*²⁸⁹ publicó en 2012 una guía para el uso de tratamiento anticoagulante en la población neonatal basado en la escasa evidencia existente, apoyado recientemente por la *American heart Association/American Stroke Association*²⁹². Según la revisión llevada a cabo por este grupo, el tratamiento antiagregante en el neonato se relacionaría con mejor pronóstico neurológico, menores secuelas cognitivas y menor riesgo de mortalidad. Cabe señalar que en aquellos estudios como el de Berfelo et al¹⁴ y Moharir et al¹⁵ en los que se anticoagularon la mayoría de los recién nacidos, los rangos de buen pronóstico variaron entre el 39 - 50%, mientras que en la serie de Fitzgerald et al¹³ donde más del 90% no recibió anticoagulación, los pacientes con buen pronóstico no superaron el 20%.

En cuanto a la recomendación de esta guía respecto al uso de enoxaparina, heparina de bajo peso molecular (HBPM), ésta estaría justificada en aquellos neonatos a término con TSVC con una hemorragia mínima, durante un mínimo de 6 semanas, prolongable hasta un máximo de 3 meses según la evaluación mediante imagen de la resolución del trombo a las 6 semanas. Este tratamiento con HBPM requiere una monitorización estrecha mediante **determinaciones seriadas de niveles de factor Xa**. El intervalo terapéutico está establecido **entre 0,5 - 1 U/ml** entre las 4 - 6 horas tras la administración.

Existen diferencias geográficas significativas respecto al uso de anticoagulantes, siendo más utilizados por europeos y canadienses y menos por estadounidenses²⁹⁰. La máxima controversia respecto a la anticoagulación se establece respecto a su uso en aquellos pacientes con hemorragias asociadas a la TSVC. A nivel pediátrico se ha observado la estabilidad de la hemorragia asociada



a la TSVC a pesar del tratamiento anticoagulante^{55, 293}. En el estudio de Moharir et al²⁹⁴, de los 21 recién nacidos con hemorragia previa al tratamiento, solo 3 (14%) empeoraron la hemorragia tras la anticoagulación. El tratamiento con HBPM se ha mostrado seguro incluso en aquellos recién nacidos con hemorragia talámica significativa²⁶⁶. A pesar de esto, el riesgo de hemorragia en el neonato es mayor que en el niño y en el adulto, por lo que las recomendaciones, en estos pacientes, han de ser prudentes. En la guía la recomendación para este grupo de pacientes con hemorragia significativa, sugiere dos opciones: tratar tras el diagnóstico o monitorización del trombo dentro de la primera semana mediante prueba de imagen (día 5 y 7 tras la clínica), e inicio del tratamiento si existe propagación éste. La propagación o aumento del trombo se produce en la primera semana y suele ser asintomático, de ahí la importancia de la monitorización mediante imagen²⁸⁹.

Según una revisión llevada a cabo por Malowany et al²⁹⁵, la dosis de enoxaparina inicial para alcanzar de forma rápida niveles óptimos en los recién nacidos a término con bajo riesgo de sangrado sería de 1,7 mg/Kg cada 12 horas y 2 mg/kg cada 12 horas en los más prematuros. En aquellos con riesgo de sangrado la dosis recomendada es la estándar de 1,5 mg/kg recomendándose la individualización en cada caso.



9. RECURRENCIA

En cuanto a la recurrencia Kenet et al²⁰⁶ siguieron a pacientes que habían padecido TSVC previamente, incluidos pacientes con TSVC neonatal. En los resultados observó que la presencia de la mutación G20210A de la protrombina, la falta de anticoagulación y la ausencia de resolución del trombo eran factores de riesgo independientes de recurrencia. Esta recurrencia sólo se presentó en aquellos pacientes que tuvieron su primera TSVC después de los 2 años de edad, siendo rara en el paciente que ha sufrido la trombosis en el periodo neonatal^{15, 206, 296}.

10. PRONÓSTICO

Aunque el pronóstico de los neonatos con TSVC ha sido objeto de varios estudios, la mayoría son series de casos retrospectivas, con seguimiento a corto plazo y/o poco estandarizado, dificultando la comparación entre estudios^{13, 14, 27, 290}. Los problemas en el neurodesarrollo varían según las series entre un 40 y un 80% de los recién nacidos con TSVC (Tabla 17)^{13, 15, 27}.

En ocasiones no resulta fácil desglosar si los hallazgos neuroevolutivos del paciente con TSVC neonatal son debidas a las lesiones asociadas a la trombosis, a su patología de base o a ambas (ej. meningitis, EHI). En una serie publicada con una cohorte de TSVC neonatal, el 50% de los que no presentaban ninguna patología de base significativa, salvo la TSVC, tuvieron mal pronóstico por presentar una o varias de las secuelas mostradas en la figura 9¹⁵.



Figura 9. Secuelas de la TSVC descritas en la bibliografía.

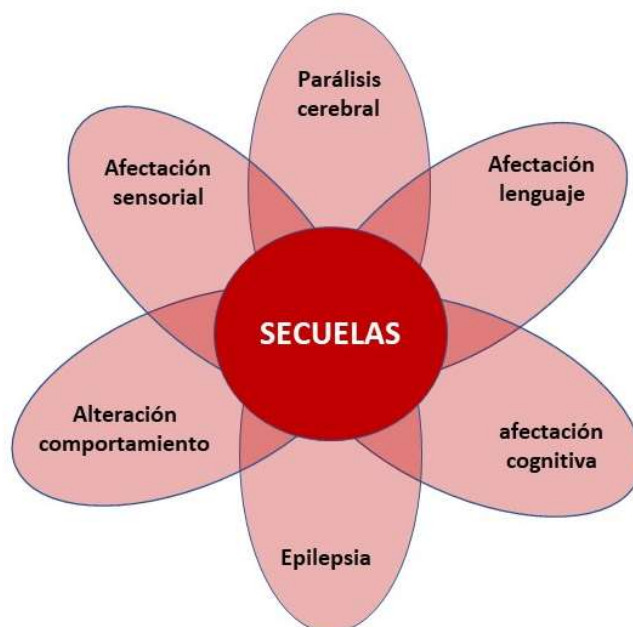


Tabla 17. Riesgo de secuelas en la TSVC según la bibliografía disponible.

Secuelas	Porcentaje
Parálisis cerebral - alteraciones sensoriales y motoras	6 - 67% ^{8, 13, 15, 246, 297}
Alteración cognitiva	27 - 90% ¹³
Alteración lenguaje	21 - 27% ¹⁵
Epilepsia	18 - 41% ^{13, 15}

El pronóstico parece depender de la edad de instauración, la rapidez en el diagnóstico, la extensión del trombo, la presencia de infarto venoso o de otras alteraciones que puedan provocar agresión cerebral²⁵. La estandarización de la resonancia magnética no solo ha mejorado la identificación del cuadro, sino que también ha permitido establecer un pronóstico a largo plazo en función de las lesiones, así como una monitorización de la progresión del trombo y del tratamiento.

Se han descrito como factores de mal pronóstico:

- El debut con infarto y la clínica neurológica al debut⁸
- Comorbilidad neurológica en el diagnóstico¹⁵
- Puntuación <12 en la escala de Glasgow⁵⁵
- Presencia de múltiples vasos afectados⁵⁵
- Lesiones parenquimatosas⁵⁵
- Hemorragia talámica²⁹⁸

La muerte asociada a TSVC es difícil de cuantificar en cuanto a que la mayoría de estos pacientes presentan otro tipo de comorbilidades que pueden ser en ocasiones la causa de muerte. En general, la muerte es rara en el infarto perinatal y se asocia con frecuencia a otras comorbilidades como son la meningitis, la sepsis, alteraciones tromboticas graves, ECMO o cardiopatías graves^{213, 299, 300}. Aunque no se han encontrado trabajos específicos de la mortalidad asociada a la TSVC, sí que se ha objetivado en varias series mayor riesgo de muerte, así como de neuromorbilidad en el grupo de neonatos respecto al resto del grupo pediátrico^{8, 20, 55}.

11. IMPLICACIONES

Conocer los factores etiopatogénicos de la TSVC ayudaría no solo a prevenir aquellos factores predisponentes, sino también en aquellos ya instaurados o inevitables, a establecer una vigilancia más estrecha. La identificación precoz de la TSVC permite instaurar un tratamiento precoz que permita mejorar el pronóstico, así como establecer - programar un seguimiento con el fin de detectar posibles complicaciones a corto y largo plazo.



La búsqueda e identificación de factores genéticos predisponentes, permitiría al alcanzar la vida adulta establecer consejo genético e indicaciones de estilo de vida y prevención de riesgos de cara a evitar otras situaciones que aumenten el riesgo de trombosis o bien programar profilaxis, ya que la relación de algunas de estas mutaciones con la trombosis queda ampliamente demostrada en este rango de edad^{146, 147, 301-304}. De igual forma permitiría identificar familiares asintomáticos con la misma finalidad, así como encontrar respuesta en aquellas trombosis venosas “idiopáticas”.

A pesar de esto y aunque las trombofilias hereditarias han demostrado en el adulto su aumento del riesgo para los episodios de tromboembolismo venoso más frecuentes, el despistaje de éstas en todo paciente con tromboembolismo, parece controvertido³⁰⁵⁻³⁰⁷. La razón principal es que no modifica el manejo clínico del paciente. Una revisión llevada a cabo por la Cochrane en 2012³⁰⁸ concluyó que no existían ensayos clínicos controlados que valorasen el beneficio de un despistaje de trombofilias de cara a prevenir recurrencias en los pacientes que han padecido un episodio de tromboembolismo venoso. Aún más controvertido es su despistaje en el paciente pediátrico y especialmente neonatal, donde todavía se desconoce si existe una clara relación entre estos factores y la TSVC.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

La población de recién nacidos con TSVC pertenece a una población de riesgo caracterizada por tener antecedentes personales y perinatales de riesgo.

1. La presencia de factores trombofílicos hereditarios o adquiridos en la madre o en el niño constituye un importante factor de riesgo de TSVC en los primeros días de vida.
2. La presencia concomitante de factores de riesgo perinatales, neonatales y maternos junto con la presencia de factores trombofílicos, identifica a la población de neonatos con mayor riesgo de TSVC en los primeros días de vida.
3. Los pacientes que presentan trombofilia genética o adquirida presentan TSVC más amplias por cuanto involucran más senos y más lesiones en los estudios de neuroimagen.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

2.1.1. Determinar si existe asociación y si existe, cuantificar su magnitud, entre las alteraciones trombofílicas en la madre y/o en el neonato y la trombosis senovenosa cerebral neonatal.



2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

2.2.1. Determinar si existen factores de riesgo asociados a la trombosis senovenosa cerebral, en concreto:

- Factores maternos y obstétricos
- Factores alrededor del parto
- Factores en el periodo neonatal

2.2.2 Dilucidar si la TSVC asociada a trombofilia genética involucra mayor extensión (número de senos) y gravedad en las lesiones asociadas.

METODOLOGÍA

2. PERIODO DE ESTUDIO Y ÁMBITO DEL MISMO

El periodo de estudio se extiende desde enero de 2008 a diciembre de 2017.

El ámbito del mismo fueron cinco hospitales Universitarios con Servicio de Neonatología nivel

III. La duración del estudio en cada hospital fue la siguiente:

- Hospital Universitario La Paz de Madrid los años 2008 y 2009.
- Hospital Universitario de Burgos 2010 - 2017.
- Hospital Clinic-Maternitat de Barcelona 2010 - 2017.
- Hospital Sant Joan de Dèu de Barcelona 2010 - 2017.
- Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, Bilbao 2008 - 2017.

La razón de que el periodo de estudio del Hospital Universitario La Paz de Madrid solo se extendiese del 2008 al 2009 se debió a que dos de los investigadores se desplazaron a otros hospitales.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio prospectivo, observacional de casos y controles que incluyó a neonatos (0 - 28 días de vida) de 35 o más semanas de edad gestacional y a sus madres.



3. POBLACIÓN

3.1. Casos

Los casos fueron todos aquellos neonatos que presentaron TSVC confirmada mediante RM, con una edad al diagnóstico comprendida entre el nacimiento y los 28 días de vida.

La sospecha de TSVC surgió a partir de al menos uno de los siguientes: (a) presencia de sintomatología neurológica (ej. convulsiones, encefalopatía, etc.); (b) sintomatología no explicada por otra causa (ej. apneas recurrentes) y/o (c) anomalías en la ecografía - doppler cerebral.

Aquellos recién nacidos cuya sospecha de TSVC se hizo a partir de una ecografía, pero no se confirmó mediante RM, no se incluyeron en este estudio. Si el paciente falleció antes de poder realizarse la RM, se incluyeron sólo si la TSVC se objetivó en la necropsia.

A todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión anteriormente mencionados se les solicitó (a sus padres) entrar en el estudio y realizar estudio de trombofilia tanto a la madre como al niño. Los casos incluidos finalmente en este proyecto de investigación fueron aquellos con TSVC y estudio trombofílico realizado.

3.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos casos con TSVC antenatal, aquellos cuyos progenitores no firmaron el consentimiento informado para realizar el estudio trombofílico y aquellos en los que no se realizó ningún estudio trombofílico.



3.3. Controles

Los controles fueron recién nacidos sanos de ≥ 35 semanas de gestación y sus madres recogidos entre aquellos que estaban en la maternidad a las 48 horas de vida a la espera del alta a domicilio. La inclusión de controles se realizó a través de un muestreo de oportunidad o conveniencia entre aquellos en los que los padres autorizaron el consentimiento informado para la realización de estudio de trombofilia. Este estudio de trombofilia se realizó coincidiendo con la extracción para el despistaje de las pruebas metabólicas.

4. DATOS DEL ESTUDIO

Las variables de análisis se rellenaron en una base de datos (Excel) diseñada para este estudio en el que se incluyeron variables generales del recién nacido y sus madres, factores obstétricos, perinatales y neonatales. Estas variables se obtuvieron a partir de los datos clínicos y de las historias clínicas durante el ingreso.

4.1. Características generales

Las variables recogidas en este apartado fueron: fecha de nacimiento, edad gestacional (semanas), sexo, peso al nacimiento, medidas somatométricas al ingreso, edad de ingreso, criterio de inclusión, edad de inclusión en el estudio (horas) y etnia.



4.2 Factores de riesgo

4.2.1. Factores periparto (alrededor del parto)

En la tabla 18 se reflejan los factores recogidos y sus definiciones.

Tabla 18. Factores periparto recogidos en la población de casos y controles y su definición.

Variable	Definición
Presentación	Tipo de presentación en el parto: cefálica, podálica o transversa.
Tipo de parto	Tipo de parto: eutócico, instrumental, cesárea programada, cesárea urgente
Evento centinela	Presencia de evento centinela: rotura uterina, abrupcio placentae, prolapso de cordón, exanguinación fetal.
Meconiorrexis	Presencia de líquido meconial en bolsa amniótica.
Horas de amniorrexis	Horas de amniorrexis previas al parto.
pH arteria	Valor del pH de cordón en la arterial.
pH vena	Valor del pH de cordón en la vena.
Tipo de reanimación	Reanimación: no, estimulación, oxígeno indirecto, presión positiva intermitente, intubación, masaje cardíaco y fármacos (adrenalina). En el caso de utilizar varias, la más grave.
Apgar 1´	Valor del Apgar al minuto de vida.
Apgar 5´	Valor del Apgar a los cinco minutos.

4.2.2. Factores neonatales (0 - 28 días)

Únicamente se recogieron estos factores en la población de casos, dado que no son esperables de la población de controles dada su procedencia (recién nacidos sanos de la maternidad). En la tabla 19 se reflejan los factores recogidos y sus definiciones.

Tabla 19. Factores neonatales presentes antes del diagnóstico de TSVC y sus definiciones.

Variable	Definición
Policitemia	Hematocrito venoso >65%.
Cardiopatía congénita	Cardiopatía congénita compleja.
Cirugía de cardiopatía	Si recibió cirugía correctora de cardiopatía.
Canalización vía central	Canalización vía central (vasos umbilicales o femorales).
Trombocitopenia	Plaquetas <100000 plaquetas/mm ³ .
Trombocitosis	Plaquetas > 300000 plaquetas/mm ³ .
Hipoglucemia	Valor de glucosa < 40 mg/dl.
Sepsis	Sepsis clínica o analítica con/sin confirmación bacteriológica.
Meningitis	Aumento de la celularidad con/sin hiperproteorraquia con/sin hipogluorraquia, y/o estudio microbiológico en LCR positivo.
Hipotensión preinfarto	Tensión arterial media <35 mmHg en dos medidas repetidas antes de iniciar clínica de sospecha de infarto.
Uso de drogas vasoactivas	Necesidad de drogas vasoactivas.
Deshidratación	Pérdida de peso >8% en las primeras 48 horas de vida.
ECMO	Necesidad de oxigenación mediante membrana extracorpórea.
EHI	Presencia de encefalopatía hipóxico isquémica moderada-grave según escala de García - Alix.
Trombo ecocardiografía	Presencia de trombo a nivel cardiaco.
Trombo ecografía abdominal	Presencia de trombo en vasos abdominales.
Trombo ecografía cervical	Presencia de trombo en vasos del cuello (carótidas, yugulares).

4.2.3 Factores materno - obstétricos

En la tabla 20 se recogen los factores recogidos y sus definiciones.

Tabla 20. Factores maternos y obstétricos buscados en la historia clínica tanto de casos como de controles y sus definiciones.

Variable	Definición
Edad de la madre	Edad en años de la madre
Primiparidad	No embarazos previos
Preeclampsia	Tensión arterial elevada durante el embarazo con/sin proteinuria
Diabetes gestacional	Diabetes durante la gestación



4.2.4. Factores trombofílicos

Los factores estudiados fueron: mutación G1691A del factor V, mutación G20210A de la protrombina, mutación C677T del gen MTHFR, antitrombina, proteína C, proteína S, lipoproteína(a) y homocisteína.

Momento de la extracción

CASOS: el estudio de factores trombofílicos se realizó tras la confirmación de la TSVC con RM. La extracción se hizo coincidir con controles analíticos necesarios para el control de su patología según la consideración del médico responsable. En aquellos que fallecieron el estudio de trombofilia se extrajo antes del fallecimiento ante la alta sospecha diagnóstica en la ecografía.

CONTROLES: el análisis se hizo coincidir con la extracción de las pruebas metabólicas, que se realiza sistemáticamente entre las 48 y 72 horas de vida.

Metodología

La cantidad extraída para realizar el estudio de trombofilia fue de 5 ml (Tabla 21). La metodología utilizada para procesar las muestras y realizar las determinaciones es un factor importante para dar validez a los resultados. Las determinaciones se realizaron en los laboratorios de los hospitales participantes en el estudio, y en algunos casos (Burgos) el estudio de las mutaciones genéticas se remitió a un Centro de Referencia (Reference Laboratory). En la Tabla 21 se resume el procesamiento de las muestras que fue homogéneo en todos los hospitales. En la Tabla 23 se expone la metodología utilizada para determinar cada uno de los factores y en la Tabla 22 se muestran los valores de referencia habitualmente utilizados en la práctica clínica en estos centros.



Tabla 21. Procesamiento de las muestras para las distintas determinaciones.

Mutación FV G1691A	- Extracción de DNA procedente de muestra de paciente (1,5 ml de sangre total en tubo de EDTA o citrato)
Mutación PT G20210A	- Amplificación multiplex con sondas
Mutación MTHFR C677T	- Una hibridación reversa
	- Las muestras de sangre y componentes del kit (sondas, enzima restricción...) se mantienen a -20°C
AT funcional	- Extracción de 2 ml sangre a un tubo con citrato sódico al 3.8 %, en la proporción de 9 volúmenes de sangre con 1 volumen de citrato sódico 1/10 (hasta la marca indicada en el tubo).
PC funcional	- Centrifugación de la muestra antes de 1 hora a 3500 ± 500 rpm, durante 15 minutos a temperatura ambiente.
PS funcional	- Las muestras pueden conservarse durante 4 horas entre +2°C y +8°C o bien separar el plasma y congelarlo a -20 ± 1°C si la determinación no se realiza el mismo día de la extracción.
Lp(a)	- Extracción de 1,5 cc sangre a un tubo con gel separador.
HCy	- Centrifugación de la muestra antes de 1 hora a 3500 ± 500 rpm, durante 15 minutos a temperatura ambiente.
	- Las muestras pueden conservarse durante 4 horas entre +2°C y +8°C o se puede separar el plasma y congelarlo a -20 ± 1°C si la determinación no se realiza el mismo día de la extracción.

AT: antitrombina; FV: factor V; HCy: homocisteína; Lp(a): lipoproteína(a); MTHFR: enzima metilen-tetrahidrofolato-reductasa; PC: proteína C; PS: proteína S; PT: protrombina.

Tabla 22. Valores de referencia que utiliza cada centro.

	HSJD	Clinic	Burgos	La Paz	Cruces
AT (%)	80-120 si > 6 meses 30-50 si < 6 meses	80-140	80-120	80-120	80-120
PC (%)	70-130 si > 6 meses 30-50 si < 6 meses	70-140	70-100	70-140	70-140
PS (%)	Libre o Total (60-113)	Libre o Total (60-140)	Libre o Total (70-100)	Libre (60-125)	Libre o total (60-120)
Lp(a) (mg/dl)	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30
HCy (µmol/l)	< 7,5 si < 10 años	< 12,8	5-20	2,3-6,5	< 7,5 si < 10 años

AT: antitrombina; FV: factor V; HCy: homocisteína; Lp(a): lipoproteína(a); MTHFR: enzima metilen-tetrahidrofolato-reductasa; PC: proteína C; PS: proteína S; PT: protrombina.



Tabla 23. Metodología utilizada.

	HSJD	Clinic	Burgos	Cruces
FV_G1691A PT_G20210A MTHFR_C667T	PCR en tiempo real.	PCR en tiempo real.	PCR en tiempo real	PCR en tiempo real
AT (%)	Test cromogénico. Analizador: SISMEX Ca-1500. Kit: Innovance® AT (Siemens).	Test cromogénico. Analizador: BCSXP Siemens. Kit: Berichrom® AT III (Siemens).	Test cromogénico. Analizador: STA. Kit: Stachrom® ATIII.	Test cromogénico. Analizador: SISMEX Ca-1500. Kit: Innovance® AT (Siemens).
PC (%)	Test: cromogénico. Analizador : SISMEX Ca-1500. Kit: Berichrom® Protein C (Siemens).	Test: cromogénico. Analizador: BCSXP Siemens. Kit: Berichrom® Protein C (Siemens).	Test: cromogénico. Analizador: STA. Kit: Staclot® Protein C.	Test: cromogénico. Analizador: SISMEX Ca-1500. Kit: Berichrom® Protein C (Siemens).
PS (%)	Test: cromogénico. Analizador : Sismex CA-1500. Kit: Innovance® Free Protein S Siemens.	Test: ELISA. Analizador: Triturus (Grifols). Kit: Aeskulisa Protein S (Aesku diagnostics).	Test: cromogénico. Analizador: STA. Kit: STAclot® Protein S (Total); Liatest Free Protein S (Libre).	Test: cromogénico. Analizador: Sismex CA-1500. Kit: Innovance® Free Protein S Siemens.
Lp(a) (mg/dl)	Test: inmunoturbidimetría. Analizador Architect c8000. Abbott. Reactivo : Quantia Lp(a). Abbott.	Test: inmunoturbidimetría. Analizador: Advia 2400 analyzer; y Reactivo: Siemens Healthcare, Barcelona.	Test: nefelometría. Analizador: BN II Siemens. Kit: NLatex Lpa.	Test: nefelometría. Analizador: BN II Siemens. Kit: NLatex Lpa.
HCy (µmol/l)	Test: Inmunoturbidimetría. Analizador: ARCHITECT i2000. Abbott. Reactivo ARCHITECT Homocysteine. Abbott.	Test: ELISA. Analizador: Advia Centaur®. Siemens. Reactivos: Siemens.	Test: por nefelometría. Analizador: BN II Siemens. Kit: NLatex HCy.	Test: CMIA Analizador: ARCHITECT i1000. Abbott Reactivo ARCHITECT Homocysteine. Abbott

AT: antitrombina; FV: factor V; HCy: homocisteína; Lp(a): lipoproteína(a); MTHFR: enzima metilen-tetrahidrofolato-reductasa;
PC: proteína C; PS: proteína S; PT: protrombina.



Valores de normalidad definidos para la población de nuestro estudio

En cuanto a la mutación de los factores V, PT y MTHFR, la normalidad radica en no ser portador. Como ya se ha comentado, durante el embarazo y el periodo postparto se produce un estado de hipercoagulabilidad debido a distintos fenómenos fisiológicos. De igual forma, el recién nacido presenta una inmadurez de este sistema que imposibilita comparar estos valores con los del niño mayor o el adulto sano. Es por ello que en la tabla 24 se han establecido diferentes rangos de normalidad para madres y recién nacidos según la bibliografía disponible^{309,314}.

Tabla 24. Límites de normalidad que se han considerado para clasificar los resultados de nuestro trabajo en normales o patológicos^{309, 310}.

	Neonato	Madre
Mutación FV G1691A	Hetero/homocigoto	Hetero/homocigoto
Mutación PT G20210A	Hetero/homocigoto	Hetero/homocigoto
Mutación MTHFR C677T	Homocigoto	Homocigoto
Déficit AT (%)	Día 1 - día 2: < 58	≤ 7 días postparto: < 74,6
	Día 3 - día 7: < 60	> 7 días postparto: < 87,4
	> día 7 - 1 año: < 109	
	> 1 año - 5 años: < 116	
Déficit PC (%)	Día 1 - día 2: < 24	≤ 7 días postparto: < 58,1
	Día 3 - día 7: < 28	> 7 días postparto: < 61,8
	> día 7 - 1 año: < 31	
	> 1 año - 5 años: < 65	
Déficit PS (%)	Día 1 - día 2: < 28	≤ 7 días postparto: < 17,1
	Día 3 - día 7: < 33	> 7 días postparto: < 57,8
	> día 7 - 1 año: < 29	
	> 1 año - 5 años: < 67	
Hiperlipoproteinemia(a) (mg/dl)	> 30	> 30
Hiperhomocisteinemia (μmol/l)	> 15	> 15



4.3. Neuroimagen

La ecografía doppler cerebral es una herramienta ampliamente utilizada en las unidades neonatales incluidas en este trabajo. Estas unidades realizan ecografía cerebral de forma sistemática a aquellos pacientes con sintomatología neurológica, así como en un amplio número de patologías no primarias del sistema nervioso central especialmente en aquellos pacientes neonatales más graves.

Los estudios mediante resonancia magnética (1,5 tesla) se llevaron a cabo tan pronto como el paciente estuvo estable y permitió el desplazamiento hasta la prueba. Las secuencias llevadas a cabo en todos los pacientes fueron imágenes coronales y axiales ponderadas en T1 (T1w) y T2 (T2w), imagen T1w sagital e imágenes de difusión (DWI). La secuencia de venografía TOF se llevó a cabo en la mayoría de los pacientes y en alguno se amplió con la secuencia contraste de fase (PC).

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables numéricas se presentan como media \pm desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico (Q1-Q3) cuando no siguieron una distribución normal y porcentajes a menos que se especifiquen otras formas. La comparación de variables cuantitativas con distribución normal entre más de dos grupos, se realizó mediante análisis de la varianza (ANOVA), y si las variables no mostraban una distribución normal, se utilizó el test de Kruskal - Wallis.

La comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se realizó mediante el test de la T de Student o el test de Mann - Whitney de acuerdo a que los datos siguiesen una distribución normal o no. La normalidad de las variables cuantitativas se comprobó por métodos gráficos y test de Kolmogorov - Smirnov. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante el test exacto de Fisher y cuando fue posible mediante el test de la Chi cuadrado. Se consideró una “p” estadísticamente significativa a aquella por debajo de 0,05.

Tras obtener la prevalencia de cada factor estudiado en ambos grupos, se calcularon las odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza al 95% para cada variable estudiada (IC 95%).

En el caso de encontrar diferencias estadísticamente significativas entre dos variables que pudieran estar relacionadas, se estudió si existía factor de interacción y/o confusión entre ellas mediante regresión logística para las variables dicotómicas y regresión lineal para las continuas.

Para los análisis se utilizó el pack estadístico SPSS 15.0 y EPIDAT 3.1.

6. CONSENTIMIENTOS

A cada padre y madre, se les explicó conjuntamente en qué consistía el estudio y se solicitó su consentimiento para participar en él. Este consentimiento fue común dentro del proyecto financiado “*Infarto cerebral neonatal: una investigación multidisciplinar sobre factores patogénicos, nuevos indicadores diagnósticos y pronósticos, e impacto sobre el neurodesarrollo y la calidad vida*”. El estudio fue autorizado por los Comités de Ética de los hospitales participantes.



7.FINANCIACIÓN

El estudio fue financiado por una beca del Instituto de Salud Carlos III - convocatoria FIS. El proyecto financiado fue el **PI08/1366** titulado “*Infarto cerebral neonatal: una investigación multidisciplinar sobre factores patogénicos, nuevos indicadores diagnósticos y pronósticos, e impacto sobre el neurodesarrollo y la calidad vida*”. IP: Dr. García - Alix.



RESULTADOS

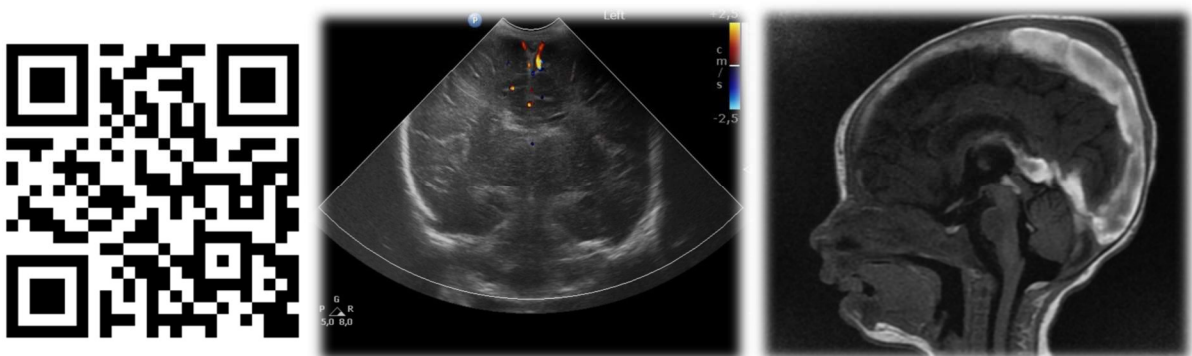
33 niños fueron incluidos inicialmente, pero fue preciso excluir a 5 por no tener realizado el estudio de trombofilia y a otros 2 por no realizarse estudio de RM aun cuando el estudio ecodoppler sugirió posible TSVC. Por tanto, la población de estudio final incluyó 26 recién nacidos a término o casi término con TSVC y estudio de trombofilia.

De los 89 controles a los que se ofreció participar en el estudio, cuatro lo rechazaron.

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

El grupo de casos y de controles no presentaron diferencias en cuanto al peso, talla y perímetro cefálico. Hubo más varones en el grupo de casos (20 varones frente a 6 mujeres) respecto a los controles (39 varones frente a 46 mujeres) (OR: 3,9; IC95% 1,4 - 10,8; $p=0,006$). El origen fue predominante europeo en ambos grupos en más del 90% (Tabla 25).

Imagen 6. Neonato del estudio con TSVC múltiple con clínica de convulsiones y correlato eléctrico. Imágenes de ecografía doppler cerebral y resonancia magnética del mismo paciente.



La inclusión de este vídeo ha sido autorizada por los padres del niño con la condición de no mostrar datos identificativos del recién nacido y que sólo sea utilizado con el fin de ilustrar este trabajo.

La sospecha que motivó la aproximación diagnóstica que condujo finalmente al diagnóstico de TSVC fue principalmente la disfunción neurológica (25/26 casos). En 22 pacientes a partir de crisis convulsivas (20 de ellos con convulsiones clínicas y 2 con crisis eléctricas sin correlato clínico). Además, 2 pacientes tuvieron datos de encefalopatía y otro irritabilidad y temblor. En todos ellos se llevó a cabo estudio mediante ecografía - doppler cerebral, previo a la RM, y fue patológica en 21/25 bien por la presencia de lesiones, bien por doppler alterado.

En un paciente la sospecha fue únicamente ecográfica realizada en el contexto de su patología de base con hipertensión pulmonar grave y sedación.

Tabla 25. Características de los recién nacidos incluidos en el estudio.

	Controles (N = 85)	Casos (N = 26)	p-valor	OR (95% IC)
EG, semanas, mediana (Q ₁ -Q ₃)	40 (39 - 40)	39,5 (38 - 4)	0,937	-
Etnia, n (%)				
- Europea	79 (94)	23 (92)	0,659	0,7 (0,1 - 4,0)
- Árabe Magrebi	4 (5)	2 (8)	-	-
- África subsahariana	1 (1)	0 (0)	-	-
Niño : niña (ratio)	39:46 (1:1,2)	20:6 (3.3:1)	0,006	3,9 (1,4-10,8)
Peso nacimiento, g, media (DE)	3337,3 ± 414,6	3276,7 ± 488,6	0,534	-
Talla nacimiento, cm, mediana (Q₁-Q₃)	50 (49,5 - 51,0)	51,5 (49,7 - 53,0)	0,074	-
PC nacimiento, cm, mediana (Q₁-Q₃)	34,5 (33,5 - 35,4)	35 (33,1 - 35,9)	0,788	-

EG: edad gestacional; DE: desviación estándar; g: gramos; cm: centímetros; PC: perímetro cefálico.



Tabla 26. Edad de ingreso, criterio y edad de inclusión y momento de la resonancia magnética en casos y controles.

	Controles (N = 85)	Casos (N = 26)	p-valor
Edad de ingreso , h, mediana (Q ₁ -Q ₃)	-	24 (0 - 159,0)	-
Criterio de inclusión			
Convulsión	-	22 (85)	-
Clínica neurológica (no convulsiva)	-	3 (11)	-
Hallazgo ecográfico	-	1 (4)	-
Edad de inclusión , h, mediana (Q ₁ -Q ₃)	56 (48,5 - 71,0)	72 (24,0 - 198,0)	0,82
RM días de vida , mediana (Q ₁ -Q ₃)	-	11 (6,0 - 21,0)	-
RM días post - sospecha , mediana (Q ₁ -Q ₃)	-	6 (3,0 - 12,3)	-

h: horas

2. FACTORES TROMBOFÍLICOS

De forma práctica en investigación, se hace referencia a factores trombofílicos genéticos a las mutaciones C1691A del FV (FVL); G20210A de la PT y C677T del MTHFR. Al resto de factores trombofílicos (AT, PC, PS, Lp(a) y HCy), les hemos denominado factores trombofílicos no genéticos, ya que, la mayoría de las veces, son alteraciones transitorias en el contexto de otras patologías y sólo en una minoría de los casos se debe a alteraciones genéticas.

2.1 Mutación FVL, mutación PT G20210A y mutación C677T de la MTHFR en el recién nacido y su madre

La mutación del FVL o la mutación de la PT G20210A cuando estuvieron presentes siempre fue en heterocigosis. Tampoco hubo en ningún caso ni control más de una mutación en la misma persona.



Entre los niños con TSVC, 7 (27%) presentaron alguna de las 3 mutaciones estudiadas: 1 FVL; 3 PT G20210A y 3 MTHFR C677T. Solo la mutación PT G20210A fue más frecuente en los niños con TSVC que en los controles OR 10,9 (IC95% 1,1 - 110,4); p 0,039. (Tabla 27)

Todos los niños con mutación de la PT G20210A fueron varones. Al ajustar el análisis por el sexo, la OR para la mutación G20210A de la protrombina fue 6,7 (IC95% 0,7 - 69,2; p 0,110). No se encontraron diferencias en la distribución del resto de mutaciones ni en los casos ni en sus madres respecto a los controles (tabla 27). Tampoco se encontraron diferencias entre ambas cohortes al combinar la presencia de mutaciones en madre - hijo (tabla 28).

Tabla 27. Resultados para la mutación FVL, PTG20210A y MTHFR C677T en el neonato y madre.

	Controles (n/N)	Casos (n/N)	P-valor	OR (IC 95%)
FV G1691A				
Neonato	2/85 (2)	1/26 (4)	0,555	1,7 (0,1 - 19,0)
Madre	1/85 (1)	1/21 (5)	0,358	4,2 (0,2 - 70,0)
PT G20210A				
Neonato	1/85 (1)	3/26 (12)	0,039	10,9 (1,1 - 110,4)
Madre	3/85 (4)	0/21 (0)	1,000	-
MTHFR C677T*				
Neonato	11/81 (14)	3/20 (15)	1,000	1,1 (0,3 - 4,5)
Madre	9/82 (11)	1/15 (7)	1,000	0,6 (0,7 - 4,9)

FV: factor V; MTHFR: metilen-tetrahidrofolato-reductasa; PT: protrombina. *MTHFR C677T en homocigosis

Tabla 28. Presencia de las mutaciones FVL, PT G20210A y/o MTHFR C677T.

	Controles (n/N)	Casos (n/N)	p-valor	OR (IC 95%)
Alguna mutación en neonato	14/85 (16)	7/26 (27)	0,258	1,9 (0,7 - 5,3)
Alguna mutación en madre	13/82 (16)	1/15 (7)	0,689	0,4 (0,1 - 3,1)
Alguna mutación en madre y neonato*	4/81 (5)	1/14 (7)	0,558	1,5 (0,1 - 14,3)
Alguna mutación en madre o neonato*	23/81 (28)	2/14 (14)	0,342	0,4 (0,1 - 2,0)

*se incluyen solo aquellos que presentaban las tres mutaciones analizadas.



2.2 Déficit de antitrombina, proteína C, proteína S, hiperhomocisteinemia e hiperlipoproteinemia(a)

2.2.1. Neonatos

En cuanto al análisis de estos factores, el déficit de AT, PC, PS, la hiperlipoproteinemia(a) e hiperhomocisteinemia no fueron más frecuentes en el grupo de casos. No hubo ningún neonato con TSVC con déficit de PS, hiperlipoproteinemia(a) ni hiperhomocisteinemia. Aunque un pequeño número de casos presentaron valores de antitrombina III y proteína C fuera del rango de referencia considerados anómalos, también un número similar de controles presentaron estas alteraciones en dichos valores (Tablas 29 - 33).

En cuanto a los valores de las distintas proteínas, se observaron valores más bajos en el grupo de controles respecto a la AT, PC y PS. Dado que el momento de extracción fue inferior en los controles, se realizó un ajuste estadístico para la edad de extracción, persistiendo las diferencias de los valores de la AT, PC y PS entre casos y controles (Tablas 29 - 31). Para la homocisteína sus valores fueron más elevados en los controles respecto a los casos.



Tablas 29 - 33. Comparación de los valores de AT, PS, PC, lp(a) y HCy en el neonato. Se muestran los valores de forma continua, categórica (patológico si/no) y el coeficiente sin ajustar y ajustado según los días de vida de extracción.

Tabla 29. Antitrombina (neonato).

	82 controles	17 casos	p valor
Días de vida extracción , mediana (Q ₁ -Q ₃)	2 (2,0 - 3,0)	18,0 (9,5 - 110,0)	0,000
Valor % , mediana (Q ₁ -Q ₃)	60 (53,9 - 67,0)	80 (61,7 - 86,8)	0,001
Valor patológico n (%)	29 (35)	4(24)	0,346
Coeficiente sin ajustar % media (IC 95%)		14,9 (8,7 - 21,1)	
Coeficiente ajustado* % media (IC 95%)		10,2 (3,7 - 16,6)	

*Coeficiente ajustado por días de extracción: la AT en los casos fue de media 14,9 puntos superior respecto a los controles, reduciéndose ese incremento a 10,2 puntos cuando tuvimos en cuenta el día de extracción desde el nacimiento.

Tabla 30. Proteína C (neonato).

	82 controles	14 casos	p valor
Días de vida de extracción , mediana (Q ₁ -Q ₃)	2 (2,0 - 3,0)	22 (12 - 86,3)	0,000
Valor % , mediana (Q ₁ -Q ₃)	35,65 (30,9 - 43,3)	54,50 (33,8 - 72,9)	0,009
Valor patológico n (%)	7 (9)	1 (7)	1,000
Coeficiente sin ajustar %, media (IC 95%)		18,0 (8,7- 27,4)	
Coeficiente ajustado* %, media (IC 95%)		11,6 (1,8 - 21,5)	

*Coeficiente ajustado por días de extracción: la proteína C en los casos fue de media 18,0 puntos superior respecto a los controles, y esta superioridad se redujo a 11,6 puntos cuando tuvimos en cuenta el día de extracción desde el nacimiento.

Tabla 31. Proteína S (neonato).

	82 controles	16 casos	p valor
Días de vida extracción , mediana (Q ₁ -Q ₃)	2 (2,0 - 3,0)	22,0 (8,8 - 137,5)	0,000
Valor % , mediana (Q ₁ -Q ₃)	41,95 (32,4 - 51,4)	78,65 (61,0 - 92,0)	0,000
Valor patológico , n (%)	18 (23)	0 (0)	0,036
Coeficiente sin ajustar %, media (IC 95%)		36,8 (26,4 - 27,4)	
Coeficiente ajustado* %, media (IC 95%)		32,6 (21,3 - 43,8)	

Coeficiente ajustado por días de extracción: la proteína S en los casos fue de media 36,8 puntos superior respecto a los controles, y esta superioridad se redujo a 32,6 puntos cuando tuvimos en cuenta el día de extracción desde el nacimiento.



Tabla 32. Lipoproteína(a) (neonato).

	85 controles	11 casos	p valor
Días de vida extracción, mediana (Q ₁ -Q ₃)	2 (2,0 - 3,0)	18 (6,0 - 66,0)	0,000
Valor, mg/dl, mediana (Q ₁ -Q ₃)	3,0 (1,0 - 8,3)	4,0 (2,0 - 9,0)	0,365
Valor patológico, n (%)	0 (0)	0 (0)	0,205
Coeficiente sin ajustar mg/dl, media (IC 95%)		1,7 (-1,6 - 5,1)	
Coeficiente ajustado* mg/dl, media (IC 95%)		2,7 (-1,3 - 6,8)	

Coeficiente ajustado por días de extracción: la lipoproteína(a) en los casos fue de media 1,7 mg/dl superior respecto a los controles, y aumentó un mg/dl esta diferencia cuando tuvimos en cuenta el día de extracción desde el nacimiento, aunque en ninguno de los dos casos se dio significación estadística.

Tabla 33. Homocisteína (neonato).

	85 controles	16 casos	p valor
Días de vida extracción, mediana (Q ₁ -Q ₃)	2 (2,0 - 3,0)	22 (6,50 - 140,3)	0,000
Valor μ mol/l, mediana (Q ₁ -Q ₃)	7,3 (5,4 - 10,9)	5,7 (4,2 - 6,9)	0,021
Valor patológico, n (%)	11 (13)	0 (0)	0,205
Coeficiente sin ajustar μ mol/l, media (IC 95%)		-2,6 (-8,4 - 1,1)	
Coeficiente ajustado* μ mol/l, media (IC 95%)		-3,2 (-8,5 - 2,1)	

Coeficiente ajustado por días de extracción: la homocisteína en los casos fue de media 2,6 μ mol/l inferior respecto a los controles, y esta diferencia aumentó a 3,2 μ mol/l cuando tuvimos en cuenta el día de extracción desde el nacimiento, aunque en ninguna de las dos situaciones se dio significación estadística.

3.2.2 Madres

En el grupo de casos sólo se pudieron analizar un máximo de 7 madres. Existe diferencia en ambos grupos en todas las variables respecto al día de extracción, siendo más tardía en el grupo de los casos. No se encontraron diferencias entre casos y controles en los valores sin corregir y corregidos por edad de extracción en la AT, PC ni PS.

Tras clasificar cada variable según los rangos de normalidad establecidos en la parte de metodología (tabla 24) únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el déficit de PS, con una mayor prevalencia en el grupo de madres de niños con TSVC. El déficit



de AT y la elevación de lp(a) fueron más frecuentes en el grupo de madres de niños con TSVC sin alcanzar significación estadística. No se encontraron valores patológicos entre las madres de los casos para PC ni HCy (tablas 34 - 37).

Tablas 34 - 37. Comparación de los valores de AT, PS, PC, lp(a) y HCy en la madre. Se muestran los valores de forma continua, categórica (patológico si/no) y el coeficiente sin ajustar y ajustado según los días de vida de extracción.

Tabla 34. Antitrombina (madre).

	85 controles	7 casos	p valor
Días postparto extracción, mediana (Q₁-Q₃)	2 (2,0- 3,0)	15 (7,0 - 26,0)	0,000
Valor %, mediana (Q₁-Q₃)	100,8 (92,4 - 112,0)	103,0 (93,0 - 114,0)	0,752
Valor patológico, n (%)	1 (1)	1 (14)	0,147
Coeficiente sin ajustar %, media (IC 95%)		0,9 (-9,9 - 11,7)	
Coeficiente ajustado* %, media (IC 95%)		-1,9 (-18,8 - 14,9) p 0,818	

*Coeficiente ajustado por días de extracción tras el parto: la AT en los casos fue de media 0,9 puntos superior respecto a los controles. Cuando tuvimos en cuenta el día de extracción, las madres de los casos presentaron valores 1,9 puntos de media inferiores a los controles, aunque en ninguna de las dos situaciones se dio significación estadística.

Tabla 35. Proteína C (madre).

	85 controles	7 casos	p valor
Días postparto extracción, mediana (Q₁-Q₃)	2 (2,0 - 3,0)	15 (7,0 - 26,0)	0,000
Valor %, mediana (Q₁-Q₃)	123,0 (105,0 - 137,6)	123,5 (81,0 -136,0)	0,713
Valor patológico, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Coeficiente sin ajustar %, media (IC 95%)		-5,9 (-23,1 - 11,2)	
Coeficiente ajustado* %, media (IC 95%)		-8,3 (-35,0 - 18,4); p 0,540	

*Coeficiente ajustado por días de extracción tras el parto: la PC en los casos fue de media 5,9 puntos inferior respecto a los controles. Esta diferencia aumentó hasta 8,3 puntos de media cuando tuvimos en cuenta el día de extracción desde el nacimiento, aunque en ninguna de las dos situaciones se dio significación estadística.



Tabla 36. Proteína S (madre).

	85 controles	7 casos	p valor
Días postparto extracción; mediana (Q ₁ -Q ₃)	2 (2,0 - 3,0)	15 (7,0 - 26,0)	0,000
Valor %, mediana (Q ₁ -Q ₃)	48,0 (37,9 - 59,0)	60,0 (45,0 - 66,0)	0,098
Valor patológico n (%)	1 (1)	2 (29)	0,014
Coeficiente sin ajustar %, media (IC 95%)		9,5 (-2,7 - 21,7)	
Coeficiente ajustado* %, media (IC 95%)		10,1 (-8,9 - 29,2); p 0,292	

Coeficiente ajustado por días de extracción tras el parto: la PS en los casos fue de media 5,5 puntos superior respecto a los controles. Esta diferencia aumentó hasta 10,1 puntos de media cuando tuvimos en cuenta el día de extracción desde el nacimiento, aunque en ninguna de las dos situaciones se dio significación estadística.

Tabla 37. Lipoproteína(a) (madre).

	85 controles	4 casos	p valor
Días postparto extracción; mediana (Q ₁ -Q ₃)	2 (2,0 - 3,0)	11 (5,5 - 23,3)	0,000
Valor, mg/dl; mediana (Q ₁ -Q ₃)	18,20 (10,1 - 35,9)	11,00 (7,9 - 44,6)	0,465
Valor patológico, n (%)	0 (0)	1 (25)	1,000
Coeficiente ajustado mg/dl, media (IC 95%)		-6,8 (-35,5 - 21,9)	
Coeficiente ajustado* mg/dl, media (IC 95%)		-7,7 (-49,1 - 33,6); p 0,465	

*Coeficiente ajustado por días de extracción tras el parto: la lipoproteína(a) en los casos fue de media 6,8 mg/dl inferior respecto a los controles. Esta diferencia aumentó hasta 7,74 mg/dl de media cuando tuvimos en cuenta el día de extracción desde el nacimiento, aunque en ninguna de las dos situaciones se dio significación estadística.

Tabla 38. Homocisteína (madre).

	85 controles	4 casos	p valor
Días postparto extracción; mediana (Q ₁ -Q ₃)	85 (2,0 - 3,0)	20 (7,5 - 25,8)	0,000
Valor, μ mol/l, media (IC 95%)	7,2 (5,9 - 9,8)	9,5 (8,9 - 11,5)	1,000
Valor patológico, n (%)	5 (6)	0 (0)	1,000
Coeficiente ajustado μ mol/l, media (IC 95%)		1,0 (-4,4- 6,4)	
Coeficiente ajustado* μ mol/l, media (IC 95%)		5,5 (-3,9 - 14,9); p 0,245	

*Coeficiente ajustado por días de extracción tras el parto: la homocisteína en los casos fue de media 1 μ mol/l superior respecto a los controles. Esta diferencia aumentó hasta 5,5 μ mol/l de media cuando tuvimos en cuenta el día de extracción desde el nacimiento, aunque en ninguna de las dos situaciones se dio significación estadística.



3. FACTORES NO TROMBOFÍLICOS

3.1. Factores periparto (factores alrededor del parto)

En este análisis de variables dicotómicas de algunos factores fueron más frecuentes de forma significativa en el grupo de casos frente al de controles. Estos factores fueron: Apgar 1 min ≤ 8 ; Apgar 5 min ≤ 8 y reanimación con intubación \pm masaje cardiaco \pm fármacos. El análisis de variables continuas mostró menor puntuación en la escala de Apgar al minuto y a los 5 minutos, así como un pH inferior de arteria umbilical respecto a los controles (Tablas 38 y 39).

Tabla 38. Análisis de variables dicotómicas de los factores periparto.

	Controles n/N (%)	Casos n/N (%)	P-valor	OR (IC 95%)
Presentación no cefálica	6/85 (7)	2/26 (8)	1,000	1,1 (0,2 - 5,8)
Tipo de parto				
Eutócico	42 (49)	10/26 (38)	0,328	1,6 (0,6 - 3,8)
Vaginal	56/85 (66)	18/26 (69)	0,751	0,9 (0,3 - 1,9)
Evento centinela	1/85 (1)	1/26 (4)	0,415	3,4 (0,2 - 55,7)
Meconiorrexis	13/85 (15)	6/25 (24)	0,368	1,8 (0,6 - 5,2)
Amniorrexis ≥ 12 horas	7/77 (9)	4/14 (29)	0,060	4,1 (1,0 - 16,4)
Fiebre intraparto	1/85 (1)	2/30 (7)	0,166	6,0 (0,5 - 68,7)
Apgar 1 min ≤ 8	12/85 (14)	11/26 (42)	0,002	4,5 (2,7 - 11,9)
Apgar 5 min ≤ 8	3/85 (4)	5/26 (19)	0,017	6,5 (1,4 - 29,4)
REA avanzada	0/84 (0)	3/26 (12)	0,012	-

Min: minutos. REA avanzada: reanimación con intubación \pm masaje cardiaco \pm fármacos.

Tabla 39. Análisis de variables continuas de los factores periparto

	Controles; mediana (Q ₁ -Q ₃)	Casos; mediana (Q ₁ -Q ₃)	p-valor
Horas bolsa rota	4 (1,0 - 7,3)	5 (1,5 - 12,0)	0,336
Apgar 1 min	9 (9,0 - 9,0)	9 (6,8 - 9,0)	0,001
Apgar 5 min	10 (10,0 - 10,0)	10 (9,0 - 10,0)	0,007
pH arteria	7,254 \pm 0,07*	7,183 \pm 0,12*	0,038

Min: minutos. *Desviación estándar



Al analizar el acumulo de factores periparto en relación con la TSVC, se observó que en el grupo de casos existía con mayor frecuencia la presencia de uno o más factores periparto respecto a los controles (tabla 40).

TABLA 40. Comparación del número de factores periparto presentes entre casos y controles

Número de factores periparto	Controles n/N (%)	Casos n/N (%)	p valor
0	65/85 (76)	13/26 (50)	0,010
≥1	20/85 (24)	13/26 (50)	
≥2	3/85 (4)	4/26 (16)	0,051

Factores analizados: evento centinela, meconiorrexis, pH arterial $\leq 7,10$; fiebre intraparto, bolsa rota ≥ 12 horas y reanimación con intubación \pm masaje cardiaco \pm fármacos.

3.2. Factores neonatales (hasta los 28 días de vida)

En la tabla 41 se muestra la presencia de los factores neonatales en el grupo de casos. No fue posible realizar una comparación con el grupo control en la mayoría de las variables analizadas ya que éstos procedían de la maternidad y no era posible que presentasen algunos de estos factores como la canalización, la cirugía, etc.

Entre los casos los factores más frecuentes fueron la sepsis y la canalización de vías centrales (tabla 41). En el 61% de los pacientes hubo al menos un factor neonatal presente y en casi un cuarto de los pacientes tres o más factores (tabla 42).



Tabla 41. Cuantificación de factores neonatales presentes en los casos.

Factor	Casos n/N (%)	Factor	Casos n/N (%)
Policitemia	0/26 (0%)	Hipotensión preinfarto	4/26 (15%)
Cardiopatía congénita	3/26 (12%)	Uso de drogas vasoactivas	4/26 (15%)
Cirugía cardiaca	3/26 (12%)	Deshidratación	1/26 (4%)
Canalización vía central	8/26 (31%)	ECMO	2/26 (8%)
Trombocitopenia	2/26 (8%)	EHI	4/26 (15%)
Trombocitosis	5/26 (19%)	Trombo ecocardiografía	0/26 (0%)
Hipoglucemia neonatal	2/26 (8%)	Trombo ecografía abdominal	1/26 (9%)
Infección	10/26 (38%)	Trombo ecografía cervical	0/26 (0%)
Meningitis	0/26 (0%)		

Tabla 42. Número de factores postnatales presentes en el grupo de recién nacidos con TSVC.

Número de factores neonatales	Casos n/N (%)
0	10/26 (38)
≥1	16/26 (62)
≥2	8/26 (31)
≥3	6/26 (23)

Factores analizados: policitemia; cardiopatía congénita, cirugía cardiaca; canalización vía central; trombocitopenia; trombocitosis; hipoglucemia neonatal; sepsis; meningitis; hipotensión preinfarto; uso de drogas vasoactivas; deshidratación; ECMO; EHI; trombo en la ecocardiografía, ecografía abdominal o cervical.

3.3. Factores materno - obstétricos

En el análisis de las variables presentes en la madre durante el embarazo y fuera de éste, no encontramos diferencias entre casos y controles, ni para cada uno de los factores estudiados, ni cuando analizamos la presencia de varios de ellos de forma combinada ($p > 0,05$) (tabla 43 y 44).



Tabla 43. Cuantificación y comparación de factores materno - obstétricos entre el grupo de casos y controles.

	Controles n/N (%)	Casos n/N (%)	P-valor	OR (IC 95%)
Edad \geq 35 años	24/84 (29)	11/26 (42)	0,189	1,83 (0,74 - 4,56)
Primiparidad	52/85 (61)	11/17 (65)	0,785	1,16 (0,39 - 3,45)
Diabetes gestacional	8/85 (9)	3/26 (12)	0,717	1,26 (0,31 - 5,12)
Preeclampsia	4/26 (15)	6/85 (7)	0,240	2,39 (0,62 - 9,24)

Tabla 44. Número de factores materno - obstétricos en casos y controles.

Número de factores materno-obstétricos	Controles n/N (%)	Casos TSVC n/N (%)
0	14/85 (16)	4/26 (15)
\geq 1	71/85 (84)	22/26 (85)
\geq 2	17/85 (20)	9/26 (35)
\geq 3	2/85 (2)	3/26 (12)

Factores analizados: edad \geq 35 años; primiparidad; diabetes gestacional y preeclampsia.

4. COMBINACIÓN DE FACTORES: TROMBOFÍLICOS, MATERNO-OBSTÉTRICOS, PERINATALES Y NEONATALES

Solo hubo 7 pacientes con TSVC (casos) que presentaron alguna de las mutaciones genéticas estudiadas (FVL, PT G20210A, MTHFR C677T). Además, los únicos 4 pacientes con TSVC que presentaron alteraciones trombofílicas no genéticas (AT, PC, PS, HCy, Lp(a)), asociaron también alguna mutación trombofílica: homocigosis de C677T MTHFR; 2 mutación de la PT y 1 mutación del FVL (tabla 45). Por lo tanto, tomadas en conjunto las alteraciones trombofílicas



genéticas y no genéticas, 4 pacientes (15%) con TSVC presentaron dos alteraciones trombofílicas, frente a 7 controles (8%) ($p=0,281$) (tabla 46).

Tabla 45. Factores de riesgo trombofílicos y no trombofílicos presentes en los 7 casos de recién nacidos que tuvieron alguna mutación trombofílica.

Factores	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7
Neonato							
FT genético	FVL	PT G20210A	PT G20210A	PT G20210A	MTHFR C677T	MTHFR C677T	MTHFR C677T
FT no genético	AT, PC	-	AT	AT	-	AT	-
Perinatal	BR ≥ 12 h	Parto noE, BR ≥ 12 h	Parto noE, BR ≥ 12 h, Apgar 1 min ≤ 8	-	Parto noE	Parto noE	-
Neonatal	-	-	Infección	Tromboc	Hipogluc	Infección	Cardio, vía central
Madre							
FT genético	FVL	MTHFR C677T	-	-	-	-	-
FT no genético	-	-	-	-	-	-	-
Factor obstétrico	Primip	Primip	Primip		DG	≥ 35 años, primip	

BR: bolsa rota (amniorrexis); Cardio: cardiopatía; DG: diabetes gestacional; FT: factor trombofílico; Hipogluc: hipoglucemia; Primip: primiparidad; Parto noE: parto no eutócico; Tromboc.: trombocitosis.

Se analizó la presencia combinada de trombofilia bien el niño y/o en la madre, junto con la presencia de algún factor obstétrico y/o perinatal, y en todas las comparaciones realizadas, los niños con TSVC tenían más presencia de estos factores combinados que los controles, pero sin ser las diferencias estadísticamente significativas (tabla 46). Por las razones ya señaladas, los factores neonatales no han sido analizados de forma comparativa entre casos y controles. En la tabla 47 se muestra la combinación de estos factores de forma numérica.

Tabla 46. Combinación de alteraciones trombofílicas y otros factores en los casos y los controles.

	85 controles n (%)	26 casos n (%)	OR (IC95%); p
Alteración trombofílica genética	14 (16)	7 (27)	1,9 (0,7 - 5,3); 0,258
Alteración trombofílica genética y factor perinatal	6 (7)	3 (12)	1,7 (0,4 - 7,4); 0,435
Alteración trombofílica genética y no genética	7 (8)	4 (15)	2,0 (0,5 - 7,6); 0,281
Alteración trombofílica genética y no genética y factor perinatal	4 (5)	2 (8)	1,7 (0,3 - 9,8); 0,623
Alteración trombofílica neonato y trombofilia madre y factor obstétrico y factor perinatal	1 (1)	1 (4)	3,4 (0,2 - 55,7); 0,415

Trombofilia genética: FVL, PT G20210A y/o MTHFR C667T en homocigosis. Trombofilia no genética: AT, PC, PS, HCy, Lp(a). Factor perinatal: evento centinela, meconiorrexis, pH arterial \leq 7,10, fiebre intraparto, bolsa rota \geq 12 horas y reanimación con intubación \pm masaje cardiaco \pm fármacos. Factor obstétrico: edad \geq 35 años, primiparidad, preeclampsia, diabetes materna.



Tabla 47. Cuantificación del número de factores trombofílicos, perinatales, neonatales, y obstétricos en el grupo de recién nacidos con TSVC.

Factores	Controles n/N (%)	Casos TSVC n/N (%)	p valor
Trombofílica (neonato + madre) + obstétrico + perinatal			
0	1/85 (1)	1/26 (4)	
≥1	84/85 (99)	25/26 (96)	>0,1
≥2	68/85 (80)	19/26 (73)	
≥3	41/85 (48)	11/26 (42)	
≥4	18/85 (21)	8/26 (31)	
Trombofílica (neonato + madre) + obstétrico + perinatal + neonatal			
0	-	0	
≥1	-	26/26 (100)	
≥2	-	23/26 (88,5)	
≥3	-	16/26 (61,5)	
≥4	-	12/26 (46,2)	

Trombofilia (madre o niño): FVL, PT G20210A, MTRF C667T en homocigosis, AT, PC, PS, HCy, y/o Lp(a). Factor perinatal: evento centinela, meconiorrexis, pH arterial $\leq 7,10$, fiebre intraparto, bolsa rota ≥ 12 horas y reanimación con intubación \pm masaje cardiaco \pm fármacos. Factor obstétrico: edad ≥ 35 años, primiparidad, preeclampsia, diabetes materna. Factor neonatal: policitemia, cardiopatía congénita, cirugía correctora de cardiopatía congénita, canalización vía central, trombocitopenia, trombocitosis, hipoglucemia neonatal, sepsis, hipotensión preinfarto, necesidad de drogas vasoactivas, meningitis, deshidratación, ECMO, EHI, presencia de trombo en la ecocardiografía, ecografía abdominal o cervical.

5.NEUROIMAGEN

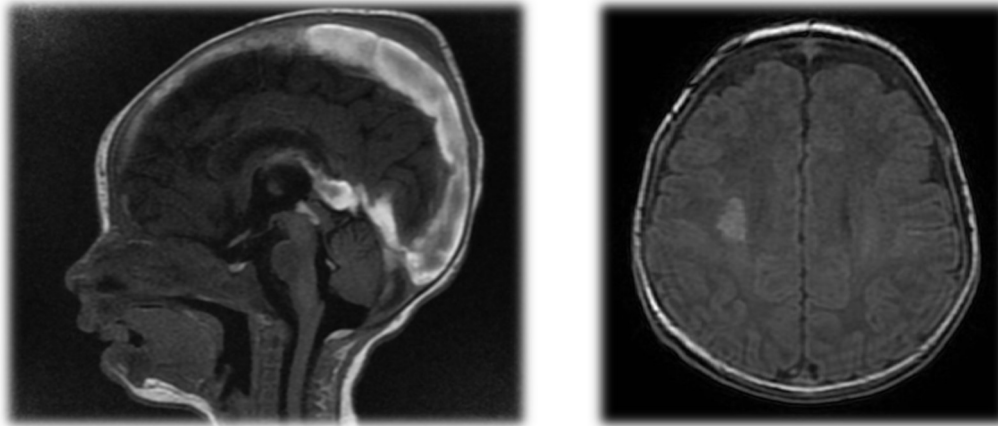
La resonancia magnética se llevó a cabo tan pronto como fue posible en función de la estabilidad del paciente. Dos pacientes fallecieron antes de poder realizar la resonancia magnética, llevándose a cabo el diagnóstico de TSVC y la descripción de las lesiones asociadas mediante necropsia. El diagnóstico de TSVC mediante resonancia magnética se realizó con una media de 11 días de vida (rango intercuartílico 6 - 21 días), 6 días tras la sospecha de TSVC (rango intercuartílico 3 - 12). El diagnóstico se llevó a cabo mediante secuencias convencionales; en la mayoría de pacientes se realizó secuencia TOF, ampliándose con contraste de fase en dos pacientes.

5.1. Senos trombosados y lesiones asociadas

La afectación de múltiples senos se produjo en 21/26 pacientes (81%), siendo los senos más frecuentemente afectados el transverso y el sagital, ambos afectaron a 14/26 pacientes (53%). La alteración en la señal de la sustancia blanca sugestiva de alteración de la misma fue la lesión que con mayor frecuencia 21/26 (81%) se asoció a la TSVC, seguida de la hemorragia intraventricular y/o infarto talámico en 15/26 (58%) pacientes.



Imagen 7: En la imagen de la izquierda trombosis del seno sagital superior, recto, Galeno y cerebrales internas. En la imagen de la derecha lesión de sustancia blanca derecha.



La lesión más frecuente cuando hubo trombosis del sistema venoso profundo (vena de Galeno, venas cerebrales internas y/o seno recto) fue la afectación talámica y/o hemorragia intraventricular, presente en el 86% de los casos (en 9 de los 14 estaban ambas lesiones presentes). En la tabla 48 se resumen las lesiones asociadas a cada seno trombosado. En la figura 10 se muestran los senos afectados y las lesiones asociadas en cada paciente.

Tabla 48. Localización del trombo y lesiones asociadas en 26 neonatos TSV

Senos afectados	Total n (%)	HIV n (%)	HT n (%)	SB Leve-mod/ grave (%)*	HE n (%)	IA n (%)
Total	26 (100)	12 (46)	13 (50)	17/4 (81)	12 (46)	4 (15)
Múltiples senos	21 (81)	10 (48)	10 (48)	13/3 (62)	9 (42)	2 (14)
Seno sagital superior	12	6	5	6/3	3	1
Seno transverso/sigmoideo	12	3	2	8/1	5	3
Vena Galeno/cerebral interna/seno recto	13	10	10	8/3	6	0
Senos aislados	5 (19)	2 (40)	3 (60)	4/1	3 (60)	1 (20)
Seno sagital superior	2	1	2	2/0	2	0
Seno transverso	2	1	0	1/1	1	1
Cerebral interna	1	0	1	1/0	0	0

HE: hemorragia extraaxial; HIV: hemorragia intraventricular; HT hemorragia talámica; IA: infarto arterial; SB: sustancia blanca
*Afectación sustancia blanca leve - moderada: afectación focal, multifocal subcortical, lesiones punctata o infarto focal; grave: afectación extensa, pérdida de la diferenciación sustancia blanca - sustancia gris, infartos o hemorragia.

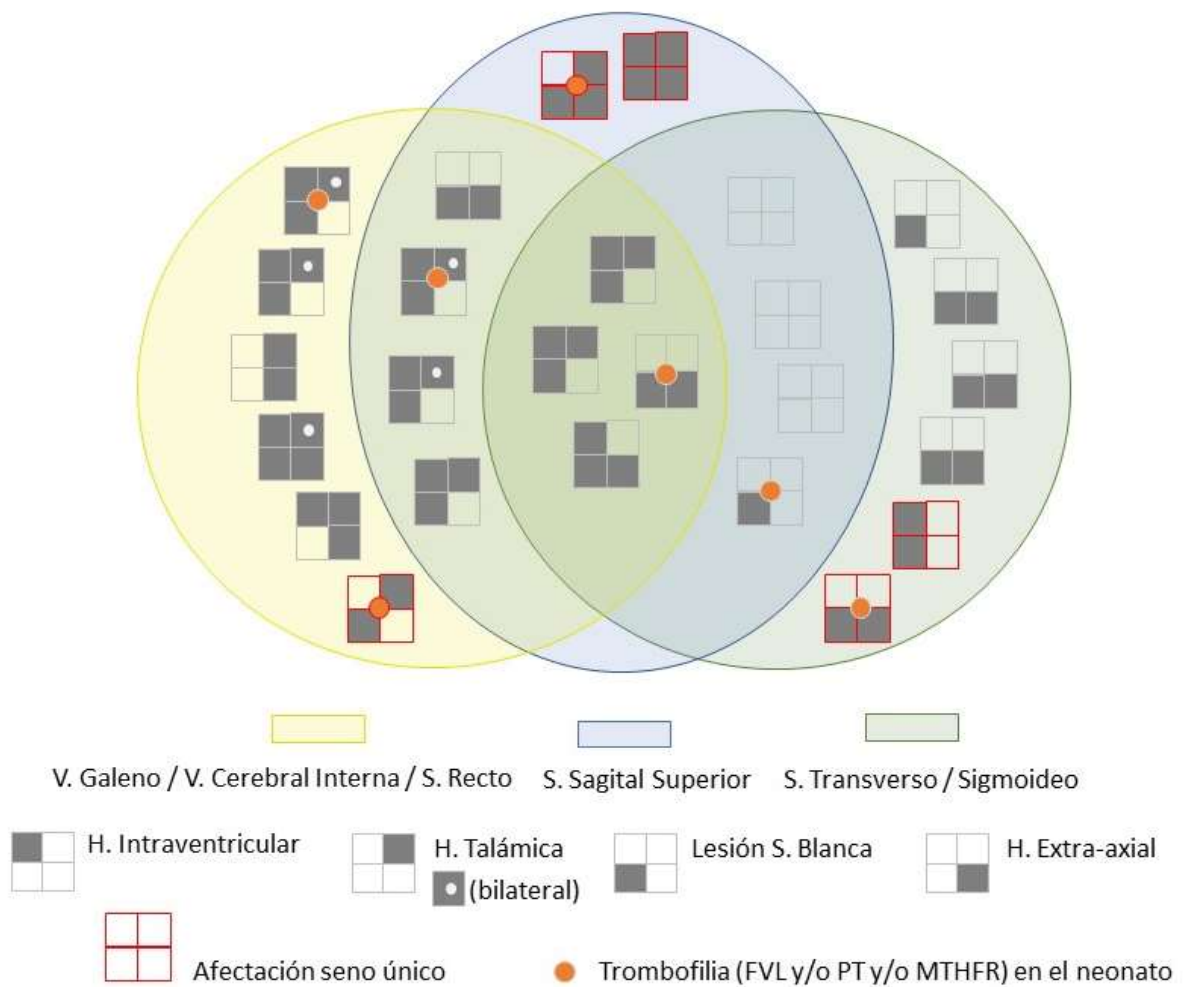
5.2. Combinación de trombosis de senos - lesiones asociadas - mutaciones trombofílicas

No hubo mayor prevalencia de senos múltiples frente a trombosis aislada entre los 7 niños que presentaron trombofilia: cuatro de ellos presentaron trombosis múltiple de senos (1 niño con FVL; 2 con PT G20210A y 1 con MTHFR C677T) y tres presentaron trombosis aislada de senos (1 niño con PT G20210A y 2 niños con MTHFR C677T).

Los niños con trombofilia tampoco presentaron más lesiones asociadas respecto a aquellos sin trombofilia. La trombofilia no fue más frecuente entre aquellos con lesión talámica y/o intraventricular (4/13), ni en aquellos con trombosis del sistema venoso profundo (4/14). (Figura 10)



Figura 10. Localización del trombo, lesiones asociadas y presencia o no de mutaciones genéticas de los 26 recién nacidos con TSVC.



DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Las poblaciones de casos y controles fueron homogéneas respecto a su origen étnico y características somatométricas (peso, talla y perímetro cefálico) (tabla 25).

El origen europeo fue el mayoritario (92% en casos frente al 94% en controles, p 0,659). Como ya se ha comentado en la introducción, la distribución de las mutaciones genéticas estudiadas varía según las razas (siendo predominante en la caucásica) y se han descrito diferencias dentro de un mismo país^{97, 315, 316}. Creemos que esta homogeneidad en cuanto a la etnia entre ambos grupos es una fortaleza del estudio al minimizar los sesgos que se derivan de las diferencias genéticas entre etnias, y que la inclusión multicéntrica podría paliar las posibles diferencias descritas dentro de un mismo país, aportando mayor universalización de los resultados.

Respecto al género, la TSVC fue más frecuente en varones (77%), con diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control (p 0,006). Este predominio coincide con el descrito por otras series neonatales y pediátricas⁸⁻¹⁵, contrastando con lo que ocurre en adultos, donde el predominio es de las mujeres habiéndose relacionado con el uso de anticonceptivos y el embarazo¹⁶⁻¹⁹. Respecto a la presencia de mayor número de varones en la muestra de controles, esta fue consecuencia del muestreo de oportunidad o conveniencia, no siendo conscientes durante la recogida de controles de este predominio. Pudo haberse controlado y equiparado a los casos mediante técnicas probabilísticas tipo “*matching*”, si bien es verdad, no consideramos ni tenemos datos de que el sexo pudiera influir en los factores trombofílicos ni en su relación con



la trombosis senovenosa cerebral, objetivo principal del estudio. Por este motivo no se controló esta variable mediante técnicas de emparejamiento en el muestreo.

En cuanto al criterio de inclusión o sospecha, la disfunción neurológica fue la predominante en casi todos los casos (25/26). Las crisis convulsivas fueron el hallazgo más frecuente (22/25; 88%) acorde a lo descrito en otras series⁸. A pesar de que las apneas se han descrito como síntoma de TSVC en otras series neonatales^{13, 14, 83}, ninguno de nuestros pacientes debutó con este síntoma. Aunque en nuestros criterios de inclusión se incluyeron también aquellos con hallazgo casual ecográfico, todos menos uno, debutaron con disfunción neurológica, siendo una muestra homogénea también en cuanto a este aspecto. Aunque nuestro estudio no estableció con rigor a qué neonatos debía realizarse despistaje de TSVC, fue práctica estándar realizar una ecografía que incluye doppler a los neonatos ingresados con patología grave, de etiopatogenia controvertida o clínica no explicada. Este hecho viene a señalar que nuestros resultados son aplicables a una cohorte de neonatos en la que ha tenido la misma oportunidad de incluirse tanto aquellos con síntomas como aquellos asintomáticos detectados mediante cribado de anomalías cerebrales.

En cualquier caso, es posible que haya existido un sesgo de detección de TSVC a lo largo del periodo 2008 a 2017 ya que la sistemática y el entrenamiento en la realización del doppler venoso ha podido variar a lo largo de los años. Así mismo, la experiencia en la realización de la técnica ha podido presentar ligeras diferencias entre los centros incluidos en el estudio.

Por todo ello, pensamos que, aunque el número de niños detectados con TSVC en este periodo obedece a un alto índice de sospecha, este número podría estar ligeramente infraestimado.

Un aspecto de especial controversia es el que hace referencia a la técnica patrón oro (*gold standard*) para el diagnóstico de TSVC. A pesar de que la literatura apoya que este *gold standard* se le dé a la RM, y así ha sido el criterio diagnóstico homogéneo elegido en nuestra investigación (salvo en dos casos fallecidos), consideramos que la ecografía doppler cerebral es altamente específica para el despistaje de esta patología, como se ha demostrado en la bibliografía²⁶⁵. Aunque todos nuestros pacientes recibieron una ecografía cerebral previa a la RM, no todos los hospitales incluidos tienen la misma experiencia en el doppler cerebral, motivo por el cual se consideró la confirmación mediante resonancia magnética como el criterio principal para la inclusión. Debido a esto y aunque la RM se ha llevado a cabo lo antes posible tras el diagnóstico de sospecha, no podemos descartar que haya habido pacientes con TSVC que se hayan excluido por recanalización del seno en el momento de la RM. Tampoco podemos excluir que haya habido algún paciente con diagnóstico controvertido mediante RM ya que también esta técnica precisa de experiencia en el paciente neonatal, y no se ha utilizado contraste para la exploración de la mayoría de los pacientes. En cualquier caso, se han excluido aquellos pacientes con imágenes dudosas, especialmente aquellos con afectación aislada de senos sobre los que se describen falsos positivos y que no presentaban síntomas ni alteraciones sugestivas en la ecografía cerebral. Por todo ello consideramos que, aunque la selección de casos pudiera infraestimar la población total de pacientes con TSVC, nuestra población, por los criterios de inclusión utilizados, es similar y comparable a la de otros estudios previos referidos en la literatura.



2. FACTORES DE RIESGO TROMBOFÍLICOS

2.1. Mutación FVL, mutación PT G20210A y mutación C677T de la MTHFR

Hasta la fecha, la evidencia sobre el papel de estas tres mutaciones en la TSVC neonatal es escasa y contradictoria, siendo nuestro trabajo el primer estudio prospectivo caso - control publicado que estudia el papel de estas tres mutaciones trombofílicas en la TSVC neonatal.

Por un lado la mayoría de las series neonatales son observacionales y sin población control y los pacientes con estudio de mutaciones trombofílicas de cada serie es escaso: 7/30 en la serie de Wu et al⁸³ y 24/42 en la de Fitzgerald et al¹³. Solo en la serie de Berfelo et al¹⁴ la mayoría de los pacientes (79%) recibieron investigación para el estudio de mutaciones trombofílicas, aunque en este estudio se incluyeron grandes prematuros. A pesar de estas limitaciones, la prevalencia de estas mutaciones en estas series fue del 5 al 12% para el FVL y de 0 al 11% para la PT G20210A, similares a nuestros porcentajes.

Los estudios de la mutación C677T de la MTHFR en la población neonatal con TSVC son todavía más escasos, encontrándose esta mutación en 1/7 y 1/10 en las series de Wu et al⁸³ y Fitzgerald et al¹³.

En nuestro estudio, utilizando la estrategia de un estudio prospectivo de casos y controles, no se logró encontrar relación entre la TSVC y el FVL ni con la mutación en homocigosis del gen MTHFR C677T, siendo la prevalencia de cada mutación en casos y controles baja, similar a otros estudios.

Respecto al FVL nuestros resultados no concuerdan con lo observado en dos metaanálisis publicados, ambos apoyaron la relación entre el FVL y la TSVC. Por un lado, el metaanálisis de

Laugesaar et al¹¹⁵, el único metaanálisis realizado en población neonatal, pero que incluye únicamente 4 estudios, con un total de 39 casos de TSVC analizados. Por otro lado, el metaanálisis de Kenet et al¹¹⁴, que, aunque incluye una muestra mucho mayor, la representación neonatal es muy escasa.

Respecto a la falta de asociación encontrada entre la TSVC y la mutación en homocigosis del gen MTHFR C677T, no existen estudios caso control en pacientes neonatales, si bien nuestros datos están en línea con la falta de asociación descrita en la población pediátrica⁷⁷.

No obstante, cabe la duda de si estos resultados se hubieran mantenido si hubiésemos conseguido una muestra mayor. Sin embargo, podemos afirmar que su papel no ha sido significativo en la TSVC al haberse encontrado únicamente en 1 caso la mutación del FVL y en tres casos la mutación C677T del gen MTHFR en homocigosis. Al calcular el tamaño muestral que hubiera sido necesario para alcanzar asociación estadísticamente significativa con una potencia del 80% entre la TSVC y alguna de las mutaciones genéticas estudiadas (FVL, PT G20210A o MTHFR C677T), o del FVL o del MTHFR C677T por separado, hubieran sido necesario 158 casos y 477 controles, 1529 casos y 4587 controles, y 6489 casos y 19467 controles, respectivamente.

Respecto a la mutación G20210A de la protrombina, el cálculo de la OR 10,9 (IC95% 1,1 - 110,4) sí que encontró relación entre esta mutación y la TSVC, aunque esta relación *perdió* su significación estadística *al introducir el sexo en la ecuación*. Todos los casos con mutación G20210A fueron varones.



Sin embargo, parece muy improbable que la distribución de esta mutación (o del resto de las estudiadas) tenga relación con ser hombre o mujer. Al menos no se ha descrito así en la bibliografía.

Ni el metaanálisis de Kenet et al¹¹⁴ ni el de Laugesaar et al¹¹⁵, con las limitaciones previamente comentadas, encontraron relación de esta mutación con la TSVC.

Dado lo controvertido de los resultados de los metaanálisis disponibles frente a lo observado en nuestro estudio, queremos resaltar que el nuestro es un estudio prospectivo incluyendo exclusivamente una población neonatal, multicéntrico - con un protocolo similar en cada centro - y lo más importante, es un estudio caso - control. Esto contrasta con los estudios incluidos en los dos metaanálisis publicados, que bien son escasos respecto a la representación neonatal o son de carácter retrospectivo^{114, 115}.

No existen estudios acerca de la relación entre la presencia de estas mutaciones en las madres y la TSVC neonatal. En nuestro trabajo no se ha encontrado relación entre las mutaciones de las madres y la TSVC del recién nacido o la combinación de éstas y la TSVC en el neonato (tabla 28), aunque no se analizaron todas las madres de la muestra.

2.2. Déficit de antitrombina, proteína C, proteína S, hiperhomocisteinemia e hiperlipoproteinemia(a)

No se encontró relación entre el déficit de AT, PS, PC, hiperhomocisteinemia ni hiperlipoproteinemia(a) con la TSVC neonatal. Ningún caso mostró déficit de PS, elevación de lp(a) u HCy. Cuatro niños con TSVC (24%) presentaron déficit de AT y 1 déficit de PC, pero este déficit no fue más frecuente que en los controles.

En la población adulta parece clara la relación entre el déficit de AT, PC y PS con la TSVC¹¹³. En la población pediátrica también se ha demostrado la relación entre estos déficits y la TSVC en el metaanálisis de Kenet et al¹¹⁴ aunque con una representación neonatal muy escasa. En cambio, para la población neonatal, son muy escasos los estudios puramente neonatales en los que se ha analizado alguno de estos factores.

Únicamente se han encontrado cuatro series sobre TSVC realizados en población neonatal en los que se haya analizado alguno de estos factores, sin grupo control^{13-15, 83}. En estos trabajos, al igual que el nuestro, no todos los casos tienen analizados estos factores trombofílicos y sólo uno encontró una baja prevalencia de estas alteraciones (AT en 1/56 y PC en 1/56)¹⁵. El resto de series, no encontraron alteraciones de AT, PC ni PS. Sin embargo, en dos de estas series no se señala que rango de valores se han asumido como normales^{13, 83} y en la tercera este rango difiere al de nuestro estudio¹⁴.

Una fortaleza de nuestro estudio es que la categorización de un valor como patológico se ha ajustado a la edad del paciente atendiendo a los valores publicados^{309, 310}. Además, nuestro trabajo es el primero estudio caso - control que analiza estas variables en la TSVC neonatal. Sin embargo, aunque nuestra intención fue determinar los factores trombofílicos lo más próximo al diagnóstico y conocer si estas proteínas estaban alteradas alrededor del momento del evento, el rango de edad de extracción más amplio osciló entre 3 - 88,5 días respecto al momento de presentación clínica. No podemos por lo tanto excluir que en algún niño existiera alguna alteración trombofílica no genética en el momento de la trombosis, participando en su génesis o como consecuencia de la misma, y que se normalizase en el momento de realizar la extracción.



No tener analizados a todos los pacientes puede ser una limitación del estudio en cuanto a que puede favorecer un error Beta. Sin embargo, dado el número de controles con alteraciones trombofílicas y sus valores absolutos de AT, proteína C y S, nos hace suponer que no son un factor determinante para la TSVC.

Respecto a la lipoproteína(a) y la homocisteína, sólo han sido estudiadas en un estudio neonatal con TSVC, sin encontrarse alteradas entre los recién nacidos con TSVC¹⁴. En nuestro trabajo, tampoco encontramos ningún caso con estas alteraciones.

En las madres del grupo de casos se encontró asociación entre el déficit de PS y la TSVC, aunque esta diferencia vino determinada por una única paciente. Por el hecho de no tener analizadas más de 7 madres, a pesar de las diferencias observadas, consideramos que no es suficiente para universalizar estos resultados. En el grupo de madres no se observaron diferencias para el resto de variables.

En definitiva, siendo relevantes los resultados, pero dadas las limitaciones y la necesidad de series más grandes para obtener conclusiones firmes, consideramos que en todo paciente con TSVC ha de realizarse estudio trombofílico.

3. FACTORES DE RIESGO NO TROMBOFÍLICOS

3.1. Factores periparto (factores alrededor del parto)

Nuestros resultados sugieren que los neonatos con TSVC muestran partos más complicados que los controles atendiendo a las variables Apgar al minuto y 5 minutos ≤ 8 y a la necesidad de reanimación avanzada. Otras variables como: parto no eutócico (cesárea, instrumental o combinación de ambos), meconiorrexis, bolsa rota ≥ 12 horas o fiebre intraparto), fueron más frecuentes en el grupo de casos, aunque no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. Así mismo, al hacer el cálculo sobre el número de factores presentes en cada paciente, observamos que el 50% de casos con TSVC presentaba al menos un factor de riesgo perinatal con diferencias estadísticamente significativas respecto a los controles (tabla 40).

No existen estudios caso control realizados en población neonatal que comparen estas variables relacionadas con un parto complicado, aunque se han sugerido como factor de riesgo en distintas series de casos neonatales^{10, 13, 14, 83}. Nuestro trabajo es el primero tipo caso - control que compara los factores perinatales entre casos y controles.

Podría haber existido el riesgo de un sesgo de selección en cuanto a que la forma de recoger los controles en la maternidad hubiera hecho que fuera menos probable incluir entre los controles aquellos con un parto más complicado. Sin embargo, este riesgo, aunque presente, creemos que no es relevante ya que la recogida de los controles se hizo a las 48-72 horas de neonatos ingresados, y aquellos recién nacidos con parto más complicado y sin complicaciones suelen trasladarse a la maternidad a las pocas horas de vida.



3.2. Factores neonatales (hasta los 28 días de vida)

Estos factores se estudiaron únicamente en los casos ya que la mayoría de ellos no es posible encontrarlos en la población de controles procedentes de la maternidad. El 40% de los recién nacidos no tuvieron ningún factor neonatal de los analizados, por lo que, aunque alguno de estos factores pudiera ser relevante en la patogenia de la TSVC, no parecen ser factores imprescindibles en su génesis.

Los factores de riesgo neonatales más frecuentes fueron la infección y la presencia de catéteres centrales. En cuanto a los catéteres centrales, fue el segundo factor de riesgo más frecuente. Aunque se ha descrito como el factor más frecuentemente identificado en las TSVC pediátricas^{222, 223}, no ha sido incluido previamente en series exclusivamente neonatales de TSVC^{10, 13, 14, 83}. Por otro lado, su presencia suele estar condicionada por la presencia de otras comorbilidades generalmente graves que podrían haber favorecido la TSVC.

Otros factores descritos en las series neonatales como la deshidratación, la policitemia o la meningitis, fueron raras entre nuestros pacientes^{10, 13-15, 83}.

Los resultados referentes a las cardiopatías congénitas y la ECMO son poco valorables ya que no todos los hospitales participantes tratan este grupo de pacientes.

En cuanto a la encefalopatía hipóxico - isquémica, ésta representa un 15% de los pacientes con TSVC. En las series neonatales de TSVC más antiguas^{10, 13, 83}, la EHI no estaba incluida como factor de riesgo, apareciendo en las series más recientes con un porcentaje similar al nuestro (20%)¹⁵. Un estudio reciente sobre EHI ha mostrado una proporción considerable de TSVC en



los pacientes con EHI, consideración a tener en cuenta dada la similitud de los posibles síntomas de debut²⁰⁵.

3.3. Factores materno - obstétricos

No parece que los factores maternos analizados tengan influencia de forma aislada sobre la génesis de la TSVC, aunque los factores analizados fueron muy pocos. Aunque su distribución fue discretamente mayor en el grupo de casos frente al de controles, salvo el de la preeclampsia, no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. La presencia de estos factores de forma acumulada mostró datos similares entre casos y controles (tabla 45).

Nuestras prevalencias respecto a primiparidad, preeclampsia y diabetes gestacional son inferiores a las publicados por otras series neonatales^{10, 13, 14}.

4. RELACIÓN ENTRE TROMBOFILIA, FACTORES MATERNO-OBSTÉTRICOS, PERINATALES Y NEONATALES

Aunque en el adulto, las mutaciones genéticas estudiadas (FVL, PT G20210A y C677T MTHFR) han demostrado aumentar el riesgo de TSVC considerablemente, su papel en la población neonatal ha sido controvertido y en nuestro trabajo únicamente la protrombina ha mostrado relación con la TSVC. Sin embargo, *casualmente o no*, los 4 neonatos (15%) que tuvieron alteradas alguna de las proteínas no genéticas (PC, PS, AT), tuvieron alguna mutación genética (FVL, PT G20210A o MTHFR C677T). Desafortunadamente, 2 de los 3 neonatos restantes con mutación



genética no tienen resultado para la AT, PS, PC. Estos resultados no permitieron llegar a significación estadística ya que el 8% de los controles también tenían alteraciones combinadas genéticas y no genéticas. Sin embargo, aunque nuestros resultados muestran que la gran mayoría de neonatos con TSVC no presentan una trombofilia subyacente, hemos de señalar que no permiten descartar la hipótesis de que la trombofilia juegue algún papel. No podemos tampoco excluir la posibilidad de que los niños que no tuvieron resultados alterados trombofílicos en nuestra serie (63%) pudieran tener otras alteraciones genéticas protrombóticas no analizadas en esta investigación.

Un hecho a destacar es que en nuestra serie los neonatos con TSVC tenían mayor presencia de factores perinatales que los controles y que los factores neonatales estuvieron presentes en más de la mitad de los casos. Cabe señalar que, al sumar todos los factores en el grupo de casos, no hubo ningún paciente que no presentara alguno de los factores de riesgo perinatales, neonatales, materno - obstétricos o trombofílicos analizados, y que más de la mitad presentaron 3 o más factores de riesgo. Por lo tanto, es posible que la combinación de factores protrombóticos, además de polimorfismos genéticos trombofílicos, jueguen un papel relevante en la génesis de la TSVC.

5. NEUROIMAGEN

5.1. Senos trombosados

La afectación múltiple fue la encontrada con mayor frecuencia 21/26 (81%), con afectación de forma aislada del seno transversal derecho en dos pacientes, el seno sagital superior en otros dos

pacientes, y la vena cerebral interna en otro paciente. Los senos afectados con mayor frecuencia fueron el seno sagital superior y el seno transverso, similar a lo referido en otros estudios^{8, 10, 13}.

Existe controversia sobre la afectación del sistema profundo, con afectación en menos de un tercio de los pacientes en algunos trabajos^{8, 13} frente a ser el sistema más frecuentemente trombosado en otros²³³. En nuestro trabajo la afectación del sistema profundo va más en consonancia con este último trabajo con una afectación del 50% de los pacientes.

Como ya se ha mencionado, no podemos excluir la posibilidad de que exista algún paciente con sintomatología que en el momento de la resonancia magnética el trombo estuviera recanalizado, excluyéndose este paciente del estudio. Tampoco podemos excluir que tras el diagnóstico mediante RM la trombosis hubiera progresado, ya que no se repitió RM en los días sucesivos.

Por otro lado, tampoco podemos descartar con seguridad falsos positivos ya que habría que haber utilizado contraste (considerado como el *gold estándar*), y está contraindicado en periodo neonatal (de forma excepcional en la cohorte de estudio se utilizó en 2 pacientes). La localización más frecuente de los falsos positivos se describe en los senos transversos y en el tercio posterior del seno sagital superior²⁸⁷. En nuestros pacientes la mayoría de ellos presentaron trombos en varias localizaciones. Cuatro pacientes presentaron trombosis de forma aislada del seno sagital superior y del transverso derecho. En el caso de los transversos, se describe que el derecho suele presentar en la población general un mayor calibre, con dominancia sobre el izquierdo, siendo poco probables los falsos positivos en el seno dominante^{317, 318}. En cuanto a las trombosis aisladas del seno sagital superior, estos presentaron lesiones asociadas características de las TSVC: un paciente



asoció trombosis de venas corticales, lesiones punctata y hemorragia talámica; el otro paciente asoció hemorragia extraaxial, intraventricular y talámica.

En definitiva, creemos que en nuestro estudio ha sido más probable el infradiagnóstico que lo contrario. No se han incluido casos dudosos donde la RM ha tenido resultados poco concluyentes, sobre todo cuando la trombosis ha sido de un seno aislado y no se han encontrado síntomas ni alteraciones en el doppler. Todos los incluidos con trombosis aislada de un seno presentaron sintomatología y además tuvieron en la neuroimagen lesiones asociadas descritas en los pacientes con TSVC.

5.2. Lesiones asociadas

Similar a lo que ocurre en otras series, las lesiones asociadas encontradas con mayor frecuencia fueron la lesión de sustancia blanca (81%) y la hemorragia intraventricular y/o talámica (58%)^{8, 14, 233}. La presencia de hemorragias extraaxiales fue también elevada, afectando al 46% de los pacientes (Tabla 49).

Descrito ya por otros autores, encontramos asociación entre la trombosis del sistema venoso profundo y la hemorragia intraventricular o talámica: el 86% de los pacientes con trombosis en el seno recto, vena de Galeno o cerebrales internas asociaron hemorragia intraventricular y/o talámica^{14, 233, 238}. Además, la hemorragia intraventricular y talámica fueron hallazgos conjuntos en el 67% de los 15 pacientes que presentaron al menos uno de los dos hallazgos. Aunque este hallazgo también se encontró en algún paciente con trombosis a nivel del seno sagital superior, fue un hallazgo raro cuando existía afectación del seno transversal o sigmoideo. Por lo tanto, la presencia de hemorragia intraventricular y/o talámica en un recién nacido a término o casi

término debe hacernos sospechar la posibilidad de TSVC del sistema profundo. En estos casos la hiperecogenicidad difusa o focal periventricular ayuda a reforzar la sospecha. En estos casos es obligado la evaluación doppler. De igual forma, el hallazgo de afectación de sustancia blanca, sobre todo si además existe hemorragia extraaxial, obliga también a descartar la TSVC.

En la figura 10 se muestran los senos trombosados y las lesiones asociadas más frecuentes.

5.3. Neuroimagen y trombofilia

Aunque la mayoría de pacientes con TSVC no presentaron ninguna de las mutaciones genéticas estudiadas, éstas se distribuyeron de igual forma entre los niños con trombosis múltiple y aislada. Los pacientes con mutaciones genéticas, tampoco presentaron mayor número de lesiones asociadas respecto a los que no tuvieron mutaciones genéticas. Por todo ello, no podemos decir que aquellos niños con afectación aislada de un seno y lesiones asociadas mínimas tengan menor riesgo de presentar alguna de las mutaciones trombofílicas (figura 10).



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La trombosis senovenosa cerebral neonatal es más prevalente en el sexo masculino.
2. Únicamente la mutación G20210A de la protrombina parece asociarse a la trombosis senovenosa cerebral neonatal comparado con una población control, aumentando esta mutación el riesgo de TSVC hasta 10 veces. Ni la mutación heterocigota del Factor V Leiden, ni la C677T del MTHFR en homocigosis, parecen conllevar riesgo de TSVC. Tampoco factores trombofílicos no genéticos de forma aislada, como déficit antitrombina, proteína C, proteína S, hiperlipoproteinemia(a) ni hiperhomocisteinemia.
3. La población de neonatos con trombosis senovenosa cerebral pertenece a una población caracterizada por combinar varios factores de riesgo no sólo trombofílicos, sino también materno - obstétricos, perinatales y neonatales. Comparados estos factores con una población control, sólo los perinatales de un parto complicado con Apgar bajo y necesidad de reanimación, parecen asociarse con la trombosis senovenosa cerebral.
4. Los casos de TSVC con trombofilia genética no difieren de aquellos sin trombofilia en cuanto al número de senos trombosados, la afectación del sistema profundo vs el superficial, ni en la gravedad de las lesiones asociadas.



BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK and Participants N-NPSW. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics*. 2007; 120: 609-16.
2. Barbosa M, Mahadevan J, Weon YC, et al. Dural Sinus Malformations (DSM) with Giant Lakes, in Neonates and Infants. Review of 30 Consecutive Cases. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*. 2003; 9: 407-24.
3. Brouwer AJ, Groenendaal F, Koopman C, Nieuvelstein RJ, Han SK and de Vries LS. Intracranial hemorrhage in full-term newborns: a hospital-based cohort study. *Neuroradiology*. 2010; 52: 567-76.
4. Armstrong-Wells J, Johnston SC, Wu YW, Sidney S and Fullerton HJ. Prevalence and predictors of perinatal hemorrhagic stroke: results from the kaiser pediatric stroke study. *Pediatrics*. 2009; 123: 823-8.
5. Chabrier S, Husson B, Dinomais M, Landrieu P and Nguyen The Tich S. New insights (and new interrogations) in perinatal arterial ischemic stroke. *Thrombosis research*. 2011; 127: 13-22.



6. Yang JY, Chan AK, Callen DJ and Paes BA. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: sifting the evidence for a diagnostic plan and treatment strategy. *Pediatrics*. 2010; 126: e693-700.
7. Jonas Kimchi T, Lee SK, Agid R, Shroff M and Ter Brugge KG. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *Neuroimaging clinics of North America*. 2007; 17: 239-44.
8. deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *The New England journal of medicine*. 2001; 345: 417-23.
9. Heller C, Heinecke A, Junker R, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation*. 2003; 108: 1362-7.
10. Nwosu ME, Williams LS, Edwards-Brown M, Eckert GJ and Golomb MR. Neonatal sinovenous thrombosis: presentation and association with imaging. *Pediatric neurology*. 2008; 39: 155-61.
11. Golomb MR, Fullerton HJ, Nowak-Gottl U, Deveber G and International Pediatric Stroke Study G. Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the international pediatric stroke study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009; 40: 52-7.
12. Ichord RN, Benedict SL, Chan AK, Kirkham FJ, Nowak-Gottl U and International Paediatric Stroke Study G. Paediatric cerebral sinovenous thrombosis: findings of the International Paediatric Stroke Study. *Archives of disease in childhood*. 2015; 100: 174-9.



13. Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Carvalho KS and Golomb MR. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Archives of neurology*. 2006; 63: 405-9.
14. Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010; 41: 1382-8.
15. Moharir MD, Shroff M, Pontigon AM, et al. A prospective outcome study of neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Journal of child neurology*. 2011; 26: 1137-44.
16. Lanska DJ and Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000; 31: 1274-82.
17. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F and Investigators I. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004; 35: 664-70.
18. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *The New England journal of medicine*. 2005; 352: 1791-8.
19. Coutinho JM, Ferro JM, Canhao P, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009; 40: 2356-61.
20. Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ and Garg BP. Cerebral venous thrombosis in children. *Journal of child neurology*. 2001; 16: 574-80.



21. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M and Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012; 43: 3375-7.
22. Bousser MG and Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 162-70.
23. O'Brien SH. Perinatal thrombosis: implications for mothers and neonates. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2015; 2015: 48-52.
24. Schmidt B and Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics*. 1995; 96: 939-43.
25. Shroff M and deVeber G. Sinovenous thrombosis in children. *Neuroimaging clinics of North America*. 2003; 13: 115-38.
26. Gentilomo C, Franzoi M, Laverda AM, Suppiej A, Battistella PA and Simioni P. Cerebral sinovenous thrombosis in children: thrombophilia and clinical outcome. *Thrombosis research*. 2008; 121: 589-91.
27. Grunt S, Wingeier K, Wehrli E, et al. Cerebral sinus venous thrombosis in Swiss children. *Developmental medicine and child neurology*. 2010; 52: 1145-50.
28. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, Johnsen SP and Kristensen SR. Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis in Denmark 1994-2006: a nationwide population-based study. *Acta paediatrica*. 2011; 100: 543-9.



29. Machado V, Pimentel S, Pinto F and Nona J. Perinatal ischemic stroke: a five-year retrospective study in a level-III maternity. *Einstein*. 2015; 13: 65-71.
30. Matar NE, Rassi SJ, Melkane AE and Haddad AC. Lateral sinus thrombosis in the pediatric population: multiple presentations for a potentially lethal disease. *Pediatric emergency care*. 2009; 25: 681-3.
31. Lee EJ. The empty delta sign. *Radiology*. 2002; 224: 788-9.
32. Masuhr F, Mehraein S and Einhaupl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *Journal of neurology*. 2004; 251: 11-23.
33. Ehtisham A and Stern BJ. Cerebral venous thrombosis: a review. *Neurologist*. 2006; 12: 32-8.
34. Guenther G and Arauz A. Cerebral venous thrombosis: a diagnostic and treatment update. *Neurologia*. 2011; 26: 488-98.
35. Jackson BF, Porcher FK, Zapton DT and Losek JD. Cerebral sinovenous thrombosis in children: diagnosis and treatment. *Pediatric emergency care*. 2011; 27: 874-80; quiz 81-3.
36. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM and Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Archives of internal medicine*. 2000; 160: 809-15.



37. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM and Melton LJ, 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Archives of internal medicine*. 2000; 160: 761-8.
38. Wysokinski WE, Gosk-Bierska I, Greene EL, Grill D, Wiste H and McBane RD, 2nd. Clinical characteristics and long-term follow-up of patients with renal vein thrombosis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008; 51: 224-32.
39. Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO and Wysokinski WE. Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2010; 8: 200-5.
40. McBane RD, 2nd, Tafur A and Wysokinski WE. Acquired and congenital risk factors associated with cerebral venous sinus thrombosis. *Thrombosis research*. 2010; 126: 81-7.
41. Gosk-Bierska I, Wysokinski W, Brown RD, Jr., et al. Cerebral venous sinus thrombosis: Incidence of venous thrombosis recurrence and survival. *Neurology*. 2006; 67: 814-9.
42. Cantu C and Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993; 24: 1880-4.
43. Dentali F, Crowther M and Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2006; 107: 2766-73.

44. Amoozegar F, Ronksley PE, Sauve R and Menon BK. Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in neurology*. 2015; 6: 7.
45. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1995; 346: 1575-82.
46. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F and Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *The New England journal of medicine*. 1998; 338: 1793-7.
47. de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM and Vandenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *Bmj*. 1998; 316: 589-92.
48. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *Jama*. 2004; 292: 1573-80.
49. Dentali F, Poli D, Scoditti U, et al. Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012; 10: 1297-302.



50. Vander T, Medvedovsky M, Shelef I, Duchano L, Tomer A and Herishanu Y. Postmenopausal HRT is not independent risk factor for dural sinus thrombosis. *European journal of neurology*. 2004; 11: 569-71.
51. Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *British journal of haematology*. 1997; 97: 233-8.
52. Tchaikovski SN and Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thrombosis research*. 2010; 126: 5-11.
53. Meijers JC, Middeldorp S, Tekelenburg W, et al. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor XI-independent down regulation of fibrinolysis: a randomized cross-over study of two low-dose oral contraceptives. *Thrombosis and haemostasis*. 2000; 84: 9-14.
54. Matsushige T, Nakaoka M, Kiya K, Takeda T and Kurisu K. Cerebral sinovenous thrombosis after closed head injury. *The Journal of trauma*. 2009; 66: 1599-604.
55. Sebire G, Tabarki B, Saunders DE, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain : a journal of neurology*. 2005; 128: 477-89.
56. Vieira JP, Luis C, Monteiro JP, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children: clinical presentation and extension, localization and recanalization of thrombosis. *European*

journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society. 2010; 14: 80-5.

57. Wasay M, Dai AI, Ansari M, Shaikh Z and Roach ES. Cerebral venous sinus thrombosis in children: a multicenter cohort from the United States. *Journal of child neurology.* 2008; 23: 26-31.

58. Barnes C, Newall F, Furmedge J, Mackay M and Monagle P. Cerebral sinus venous thrombosis in children. *Journal of paediatrics and child health.* 2004; 40: 53-5.

59. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, et al. Arterial ischemic stroke and cerebral venous thrombosis in children: a 12-year Argentinean registry. *Acta Haematol.* 2006; 115: 180-5.

60. Huisman TA, Holzmann D, Martin E and Willi UV. Cerebral venous thrombosis in childhood. *European radiology.* 2001; 11: 1760-5.

61. Kenet G, Waldman D, Lubetsky A, et al. Paediatric cerebral sinus vein thrombosis. A multi-center, case-controlled study. *Thrombosis and haemostasis.* 2004; 92: 713-8.

62. Belman AL, Roque CT, Ancona R, Anand AK and Davis RP. Cerebral venous thrombosis in a child with iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1990; 21: 488-93.



63. Benedict SL, Bonkowsky JL, Thompson JA, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children: another reason to treat iron deficiency anemia. *Journal of child neurology*. 2004; 19: 526-31.
64. Di Roio C, Jourdan C, Yilmaz H and Artru F. [Cerebral deep vein thrombosis: three cases]. *Revue neurologique*. 1999; 155: 583-7.
65. Fluss J, Geary D and deVeber G. Cerebral sinovenous thrombosis and idiopathic nephrotic syndrome in childhood: report of four new cases and review of the literature. *European journal of pediatrics*. 2006; 165: 709-16.
66. Hartfield DS, Lowry NJ, Keene DL and Yager JY. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. *Pediatric neurology*. 1997; 16: 50-3.
67. Incorpora G, Di Gregorio F, Romeo MA, Pavone P, Trifiletti RR and Parano E. Focal neurological deficits in children with beta-thalassemia major. *Neuropediatrics*. 1999; 30: 45-8.
68. Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, McShane MA and Edge JA. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. *Archives of disease in childhood*. 2002; 86: 204-5.
69. Lanthier S, Carmant L, David M, Larbrisseau A and de Veber G. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology*. 2000; 54: 371-8.
70. Maguire JL, deVeber G and Parkin PC. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. *Pediatrics*. 2007; 120: 1053-7.

71. Mallick AA, Sharples PM, Calvert SE, et al. Cerebral venous sinus thrombosis: a case series including thrombolysis. *Archives of disease in childhood*. 2009; 94: 790-4.
72. Oguz M, Aksungur EH, Soyupak SK and Yildirim AU. Vein of Galen and sinus thrombosis with bilateral thalamic infarcts in sickle cell anaemia: CT follow-up and angiographic demonstration. *Neuroradiology*. 1994; 36: 155-6.
73. Shiozawa Z, Ueda R, Mano T, Tsugane R and Kageyama N. Superior sagittal sinus thrombosis associated with Evans' syndrome of haemolytic anaemia. *Journal of neurology*. 1985; 232: 280-2.
74. van Mierlo TD, van den Berg HM, Nieuvelstein RA and Braun KP. An unconscious girl with sickle-cell disease. *Lancet*. 2003; 361: 136.
75. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*. 2006; 108: 2216-22.
76. Dai AI. Paediatric cerebral venous thrombosis. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2006; 56: 531-5.
77. Young G, Albisetti M, Bonduel M, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2008; 118: 1373-82.



78. Johnson MC, Parkerson N, Ward S and de Alarcon PA. Pediatric sinovenous thrombosis. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2003; 25: 312-5.
79. Lin CC, Lui CC and Tain YL. Thalamic stroke secondary to straight sinus thrombosis in a nephrotic child. *Pediatric nephrology*. 2002; 17: 184-6.
80. Standridge S and de los Reyes E. Inflammatory bowel disease and cerebrovascular arterial and venous thromboembolic events in 4 pediatric patients: a case series and review of the literature. *Journal of child neurology*. 2008; 23: 59-66.
81. Uziel Y, Laxer RM, Blaser S, Andrew M, Schneider R and Silverman ED. Cerebral vein thrombosis in childhood systemic lupus erythematosus. *The Journal of pediatrics*. 1995; 126: 722-7.
82. Dogan M, Peker E, Akbayram S, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in 2 children with celiac disease. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011; 17: 466-9.
83. Wu YW, Miller SP, Chin K, et al. Multiple risk factors in neonatal sinovenous thrombosis. *Neurology*. 2002; 59: 438-40.
84. Macfarlane RG. Blood coagulation and thrombosis: introduction. *Br Med Bull*. 1955; 11: 1-4.

85. Ganesan V, Kelsey H, Cookson J, Osborn A and Kirkham FJ. Activated protein C resistance in childhood stroke. *Lancet*. 1996; 347: 260.
86. Barnes C and Deveber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thrombosis research*. 2006; 118: 67-74.
87. Monagle P, Chan AK, Albisetti M, Vegh P, Andrew M and Mitchell L. Fibrinolytic system in adolescents: response to venous occlusion stress tests. *Pediatric research*. 2003; 53: 333-7.
88. Sartori MT, Patrassi GM, Theodoridis P, Perin A, Pietrogrande F and Girolami A. Heterozygous type I plasminogen deficiency is associated with an increased risk for thrombosis: a statistical analysis in 20 kindreds. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 1994; 5: 889-93.
89. Dolan G, Greaves M, Cooper P and Preston FE. Thrombovascular disease and familial plasminogen deficiency: a report of three kindreds. *British journal of haematology*. 1988; 70: 417-21.
90. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest*. 2003; 124: 26S-32S.
91. Taylor FB, Jr., Peer GT, Lockhart MS, Ferrell G and Esmon CT. Endothelial cell protein C receptor plays an important role in protein C activation in vivo. *Blood*. 2001; 97: 1685-8.



92. Rand JH and Wu XX. Antibody-mediated disruption of the annexin-V antithrombotic shield: a new mechanism for thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Thrombosis and haemostasis*. 1999; 82: 649-55.
93. Carreras LO and Forastiero RR. Pathogenic role of antiprotein-phospholipid antibodies. *Haemostasis*. 1996; 26 Suppl 4: 340-57.
94. Welch GN and Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *The New England journal of medicine*. 1998; 338: 1042-50.
95. Carlsson LE, Santoso S, Spitzer C, Kessler C and Greinacher A. The alpha2 gene coding sequence T807/A873 of the platelet collagen receptor integrin alpha2beta1 might be a genetic risk factor for the development of stroke in younger patients. *Blood*. 1999; 93: 3583-6.
96. Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1999; 25: 361-5.
97. Rees DC. The population genetics of factor V Leiden (Arg506Gln). *British journal of haematology*. 1996; 95: 579-86.
98. Rosendaal FR, Vos HL, Poort SL and Bertina RM. Prothrombin 20210A variant and age at thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1998; 79: 444.
99. Pepe G, Rickards O, Vanegas OC, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation in non-European populations. *Thrombosis and haemostasis*. 1997; 77: 329-31.

100. Gurgey A and Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691 G→A) mutation in Turkey. *The Turkish journal of pediatrics*. 1997; 39: 313-5.
101. Gurgey A, Hicsonmez G, Parlak H, Balta G and Celiker A. Prothrombin gene 20210 G→A mutation in Turkish patients with thrombosis. *American journal of hematology*. 1998; 59: 179-80.
102. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994; 369: 64-7.
103. Rees DC, Cox M and Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*. 1995; 346: 1133-4.
104. Bertina RM, Reitsma PH, Rosendaal FR and Vandenbroucke JP. Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1995; 74: 449-53.
105. Zhang S, Taylor AK, Huang X, et al. Venous thromboembolism laboratory testing (factor V Leiden and factor II c.*97G>A), 2018 update: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2018; 20: 1489-98.
106. Lucotte G and Mercier G. Frequency of factor V Leiden (Arg506Gln) in France. *British journal of haematology*. 1997; 99: 241.



107. Bauder F, Ducout L, Guerre C and Freyburger G. Activated protein C (APC) resistance: does it exist in Basques? *British journal of haematology*. 1997; 99: 712-3.
108. Zabalegui N, Montes R, Orbe J, et al. Prevalence of FVR506Q and prothrombin 20210A mutations in the Navarrese population. *Thrombosis and haemostasis*. 1998; 80: 522-3.
109. Bauduer F, Zivelin A, Ducout L, Shpringer E and Seligsohn U. The prevalence of factor V G1691A but not of prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T is remarkably low in French Basques. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2004; 2: 361-2.
110. Bauduer F and Lacombe D. Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylenetetrahydrofolate reductase 677T, and population genetics. *Mol Genet Metab*. 2005; 86: 91-9.
111. de Maat MP, Kluit C, Jespersen J and Gram J. World distribution of factor V Leiden mutation. *Lancet*. 1996; 347: 58.
112. Marjot T, Yadav S, Hasan N, Bentley P and Sharma P. Genes associated with adult cerebral venous thrombosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011; 42: 913-8.
113. Lauw MN, Barco S, Coutinho JM and Middeldorp S. Cerebral venous thrombosis and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2013; 39: 913-27.



114. Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010; 121: 1838-47.
115. Laugesaar R, Kahre T, Kolk A, Uustalu U, Kool P and Talvik T. Factor V Leiden and prothrombin 20210G>A [corrected] mutation and paediatric ischaemic stroke: a case-control study and two meta-analyses. *Acta paediatrica*. 2010; 99: 1168-74.
116. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH and Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996; 88: 3698-703.
117. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thrombosis and haemostasis*. 1998; 79: 706-8.
118. Legnani C, Cosmi B, Valdre L, et al. Venous thromboembolism, oral contraceptives and high prothrombin levels. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2003; 1: 112-7.
119. Gonzalez JV, Barboza AG, Vazquez FJ and Gandara E. Prevalence and Geographical Variation of Prothrombin G20210A Mutation in Patients with Cerebral Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016; 11: e0151607.
120. Kliegman S, St.Geme, Beherman. *Nelson tratado de pediatria*. 19th ed. Barcelona2013.



121. de Bree A, Verschuren WM, Bjorke-Monsen AL, et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample. *The American journal of clinical nutrition*. 2003; 77: 687-93.
122. Isotalo PA, Wells GA and Donnelly JG. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations. *American journal of human genetics*. 2000; 67: 986-90.
123. Rosenberg N, Murata M, Ikeda Y, et al. The frequent 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with a common haplotype in whites, Japanese, and Africans. *American journal of human genetics*. 2002; 70: 758-62.
124. Pepe G, Camacho Vanegas O, Giusti B, et al. Heterogeneity in world distribution of the thermolabile C677T mutation in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *American journal of human genetics*. 1998; 63: 917-20.
125. Rosenblatt DS and Whitehead VM. Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. *Seminars in hematology*. 1999; 36: 19-34.
126. Bauer KA, Nguyen-Cao TM and Spears JB. Issues in the Diagnosis and Management of Hereditary Antithrombin Deficiency. *The Annals of pharmacotherapy*. 2016; 50: 758-67.
127. Lane DA, Bayston T, Olds RJ, et al. Antithrombin mutation database: 2nd (1997) update. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and

Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.

Thrombosis and haemostasis. 1997; 77: 197-211.

128. Cohn DM, Roshani S and Middeldorp S. Thrombophilia and venous thromboembolism: implications for testing. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2007; 33: 573-81.

129. Patnaik MM and Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008; 14: 1229-39.

130. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *British journal of haematology*. 1994; 87: 106-12.

131. Koster T, Rosendaal FR, Briet E, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood*. 1995; 85: 2756-61.

132. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI and Tait RC. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *British journal of haematology*. 2001; 113: 636-41.

133. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP and Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet*. 1993; 342: 1503-6.



134. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR and Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *The New England journal of medicine*. 1995; 332: 912-7.
135. Ridker PM, Hennekens CH and Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation*. 1999; 99: 999-1004.
136. Thaler E and Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clinics in haematology*. 1981; 10: 369-90.
137. Wells PS, Blajchman MA, Henderson P, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in healthy blood donors: a cross-sectional study. *American journal of hematology*. 1994; 45: 321-4.
138. Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, et al. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2013; 55: 267-71.
139. Goldenberg NA and Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008; 14: 1214-21.
140. Gupta A, Tun AM and Tuma F. Protein S Deficiency. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2019.



141. Castoldi E and Hackeng TM. Regulation of coagulation by protein S. *Curr Opin Hematol.* 2008; 15: 529-36.
142. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2006; 4: 295-306.
143. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine.* 2003; 82: 299-308.
144. Somers E, Magder LS and Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology.* 2002; 29: 2531-6.
145. Wang L, Chen H, Zhang Y, et al. Clinical Characteristics of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Single-Centre Experience in China. *Journal of immunology research.* 2015; 2015: 540738.
146. Vidailhet M, Piette JC, Wechsler B, Bousser MG and Brunet P. Cerebral venous thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1990; 21: 1226-31.
147. Wysokinska EM, Wysokinski WE, Brown RD, et al. Thrombophilia differences in cerebral venous sinus and lower extremity deep venous thrombosis. *Neurology.* 2008; 70: 627-33.



148. Narayan D, Kaul S, Ravishankar K, et al. Risk factors, clinical profile, and long-term outcome of 428 patients of cerebral sinus venous thrombosis: insights from Nizam's Institute Venous Stroke Registry, Hyderabad (India). *Neurology India*. 2012; 60: 154-9.
149. Christopher R, Nagaraja D, Dixit NS and Narayanan CP. Anticardiolipin antibodies: a study in cerebral venous thrombosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 1999; 99: 121-4.
150. Vielhaber H, Ehrenforth S, Koch HG, Scharrer I, van der Werf N and Nowak-Gottl U. Cerebral venous sinus thrombosis in infancy and childhood: role of genetic and acquired risk factors of thrombophilia. *European journal of pediatrics*. 1998; 157: 555-60.
151. Bikdeli B and Kalantarian S. Lipoprotein(a) and venous thromboembolism in adults: a meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2008; 121: e15; author reply e9.
152. Skuza AA, Polak M and Undas A. Elevated lipoprotein(a) as a new risk factor of cerebral venous sinus thrombosis: association with fibrin clot properties. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2019; 47: 8-15.
153. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM and Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2000; 342: 696-701.
154. Hayes T. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2002; 126: 1387-90.



155. Hagstrom JN, Walter J, Bluebond-Langner R, Amatniek JC, Manno CS and High KA. Prevalence of the factor V leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. *The Journal of pediatrics*. 1998; 133: 777-81.
156. Junker R, Koch HG, Auberger K, Munchow N, Ehrenforth S and Nowak-Gottl U. Prothrombin G20210A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999; 19: 2568-72.
157. Miller SP, Wu YW, Lee J, et al. Candidate gene polymorphisms do not differ between newborns with stroke and normal controls. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006; 37: 2678-83.
158. Ozyurek E, Balta G, Degerliyurt A, Parlak H, Aysun S and Gurgey A. Significance of factor V, prothrombin, MTHFR, and PAI-1 genotypes in childhood cerebral thrombosis. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2007; 13: 154-60.
159. Bektas O, Teber S, Akar N, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children and neonates: clinical experience, laboratory, treatment, and outcome. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2015; 21: 777-82.



160. Redline RW, Wilson-Costello D, Borawski E, Fanaroff AA and Hack M. Placental lesions associated with neurologic impairment and cerebral palsy in very low-birth-weight infants. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1998; 122: 1091-8.
161. Burke CJ and Tannenbergs AE. Prenatal brain damage and placental infarction-an autopsy study. *Developmental medicine and child neurology*. 1995; 37: 555-62.
162. Kraus FT and Acheen VI. Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: cerebral thrombi and infarcts, coagulopathies, and cerebral palsy. *Hum Pathol*. 1999; 30: 759-69.
163. Amato M, Huppi P, Herschkowitz N and Huber P. Prenatal stroke suggested by intrauterine ultrasound and confirmed by magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics*. 1991; 22: 100-2.
164. Adams-Chapman I, Vaucher YE, Bejar RF, Benirschke K, Baergen RN and Moore TR. Maternal floor infarction of the placenta: association with central nervous system injury and adverse neurodevelopmental outcome. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2002; 22: 236-41.
165. Viscardi RM and Sun CC. Placental lesion multiplicity: risk factor for IUGR and neonatal cranial ultrasound abnormalities. *Early human development*. 2001; 62: 1-10.
166. Golomb MR. The contribution of prothrombotic disorders to peri- and neonatal ischemic stroke. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2003; 29: 415-24.

167. James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med.* 2010; 38: S57-63.
168. Delorme MA, Burrows RF, Ofosu FA and Andrew M. Thrombin regulation in mother and fetus during pregnancy. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 1992; 18: 81-90.
169. Peek MJ, Nelson-Piercy C, Manning RA, de Swiet M and Letsky EA. Activated protein C resistance in normal pregnancy. *British journal of obstetrics and gynaecology.* 1997; 104: 1084-6.
170. Malm J, Laurell M and Dahlback B. Changes in the plasma levels of vitamin K-dependent proteins C and S and of C4b-binding protein during pregnancy and oral contraception. *British journal of haematology.* 1988; 68: 437-43.
171. Clark P, Walker ID and Greer I. Acquired activated protein-C resistance in pregnancy and association with increased thrombin generation and fetal weight. *Lancet.* 1999; 353: 292-3.
172. Aune B, Gjesdal K and Oian P. Late onset postpartum thrombocytosis in preeclampsia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 1999; 78: 866-70.
173. Atalla RK, Thompson JR, Oppenheimer CA, Bell SC and Taylor DJ. Reactive thrombocytosis after caesarean section and vaginal delivery: implications for maternal thromboembolism and its prevention. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2000; 107: 411-4.
174. Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2007; 38: 742-5.



175. James AH, Jamison MG, Brancazio LR and Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006; 194: 1311-5.
176. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR and Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Annals of internal medicine*. 2005; 143: 697-706.
177. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR and Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008; 6: 632-7.
178. James AH, Bushnell CD, Jamison MG and Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstetrics and gynecology*. 2005; 106: 509-16.
179. Ray JG and Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstetrical & gynecological survey*. 1999; 54: 265-71.
180. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ and Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376: 631-44.
181. Roberts JM and Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001; 357: 53-6.

182. Hunt RW, Badawi N, Laing S and Lam A. Pre-eclampsia: a predisposing factor for neonatal venous sinus thrombosis? *Pediatric neurology*. 2001; 25: 242-6.
183. Ogasawara M, Sasa H, Kajiura S, Aoki K and Yagami Y. Successful management of congenital protein C deficiency with recurrent pregnancy loss. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1995; 50: 185-7.
184. Alonso A, Soto I, Urgelles MF, Corte JR, Rodriguez MJ and Pinto CR. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002; 187: 1337-42.
185. Katz VL, DiTomasso J, Farmer R and Carpenter M. Activated protein C resistance associated with maternal floor infarction treated with low-molecular-weight heparin. *American journal of perinatology*. 2002; 19: 273-7.
186. Thorarensen O, Ryan S, Hunter J and Younkin DP. Factor V Leiden mutation: an unrecognized cause of hemiplegic cerebral palsy, neonatal stroke, and placental thrombosis. *Annals of neurology*. 1997; 42: 372-5.
187. Khong TY and Hague WM. The placenta in maternal hyperhomocysteinaemia. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1999; 106: 273-8.



188. Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Peterson M, Druzin ML and Lockshin MD. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998; 179: 226-34.
189. Ballem P. Acquired thrombophilia in pregnancy. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1998; 24 Suppl 1: 41-7.
190. Anyaegbunam A, Mikhail M, Axioitis C, Morel MI and Merkatz IR. Placental histology and placental/fetal weight ratios in pregnant women with sickle cell disease: relationship to pregnancy outcome. *Journal of the Association for Academic Minority Physicians : the official publication of the Association for Academic Minority Physicians*. 1994; 5: 123-5.
191. Naeye RL. The outcome of diabetic pregnancies: a prospective study. *Ciba Foundation symposium*. 1978: 227-41.
192. Rutherford MA, Ramenghi LA and Cowan FM. Neonatal stroke. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2012; 97: F377-84.
193. Grether JK and Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *Jama*. 1997; 278: 207-11.
194. Grether JK, Nelson KB, Emery ES, 3rd and Cummins SK. Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*. 1996; 128: 407-14.

195. Beebe LA, Cowan LD and Altshuler G. The epidemiology of placental features: associations with gestational age and neonatal outcome. *Obstetrics and gynecology*. 1996; 87: 771-8.
196. Becroft DM, Thompson JM and Mitchell EA. The epidemiology of placental infarction at term. *Placenta*. 2002; 23: 343-51.
197. Slutsker L. Risks associated with cocaine use during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1992; 79: 778-89.
198. Burstein Y, Giardina PJ, Rausen AR, Kandall SR, Siljestrom K and Peterson CM. Thrombocytosis and increased circulating platelet aggregates in newborn infants of polydrug users. *The Journal of pediatrics*. 1979; 94: 895-9.
199. Newton TH and Gooding CA. Compression of superior sagittal sinus by neonatal calvarial molding. *Radiology*. 1975; 115: 635-40.
200. Suzuki Y, Ikeda H, Shimadu M, Ikeda Y and Matsumoto K. Variations of the basal vein: identification using three-dimensional CT angiography. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2001; 22: 670-6.
201. Ramenghi LA, Cardiello V and Rossi A. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Handbook of clinical neurology*. 2019; 162: 267-80.



202. Cowan F and Thoresen M. Changes in superior sagittal sinus blood velocities due to postural alterations and pressure on the head of the newborn infant. *Pediatrics*. 1985; 75: 1038-47.
203. Tan MA, Miller E, Shroff MM, Deveber GA and Kirton A. Alleviation of neonatal sinovenous compression to enhance cerebral venous blood flow. *Journal of child neurology*. 2013; 28: 583-8.
204. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2010; 9: 39-45.
205. Radicioni M, Bini V, Chiarini P, et al. Cerebral Sinovenous Thrombosis in the Asphyxiated Cooled Infants: A Prospective Observational Study. *Pediatric neurology*. 2017; 66: 63-8.
206. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *The Lancet Neurology*. 2007; 6: 595-603.
207. Golomb MR, Dick PT, MacGregor DL, Curtis R, Sofronas M and deVeber GA. Neonatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis are more commonly diagnosed in boys. *Journal of child neurology*. 2004; 19: 493-7.

208. Govaert P, Achten E, Vanhaesebrouck P, De Praeter C and Van Damme J. Deep cerebral venous thrombosis in thalamo-ventricular hemorrhage of the term newborn. *Pediatric radiology*. 1992; 22: 123-7.
209. Terplan KL. Brain changes in newborns, infants and children with congenital heart disease in association with cardiac surgery. Additional observations. *Journal of neurology*. 1976; 212: 225-36.
210. Lynch JK and Nelson KB. Epidemiology of perinatal stroke. *Current opinion in pediatrics*. 2001; 13: 499-505.
211. Kuharik MA and Edwards MK. Cerebral venous distention associated with cardiac failure in infants. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1987; 8: 657-9.
212. Petaja J, Peltola K, Sairanen H, et al. Fibrinolysis, antithrombin III, and protein C in neonates during cardiac operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1996; 112: 665-71.
213. Jarjour IT and Ahdab-Barmada M. Cerebrovascular lesions in infants and children dying after extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatric neurology*. 1994; 10: 13-9.
214. Zwischenberger JB, Nguyen TT, Upp JR, Jr., et al. Complications of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. Collective experience from the Extracorporeal Life Support Organization. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1994; 107: 838-48; discussion 48-9.



215. Roach ES. Stroke in Children. *Current treatment options in neurology*. 2000; 2: 295-304.
216. Gebara BM and Everett KO. Dural sinus thrombosis complicating hypernatremic dehydration in a breastfed neonate. *Clinical pediatrics*. 2001; 40: 45-8.
217. Barron TF, Gusnard DA, Zimmerman RA and Clancy RR. Cerebral venous thrombosis in neonates and children. *Pediatric neurology*. 1992; 8: 112-6.
218. van Amerongen RH, Moretta AC and Gaeta TJ. Severe hypernatremic dehydration and death in a breast-fed infant. *Pediatric emergency care*. 2001; 17: 175-80.
219. Ruff RL, Shaw CM, Beckwith JB and Iozzo RV. Cerebral infarction complicating umbilical vein catheterization. *Annals of neurology*. 1979; 6: 85.
220. Reinecke H, Nabavi DG, Allroggen A, Droste DW, Breithardt G and Ringelstein EB. [Detection of circulating cerebral microemboli by transcranial Doppler ultrasonography]. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2001; 90: 43-51.
221. Ergaz Z, Simanovsky N, Rozovsky K, et al. Clinical outcome of umbilical artery catheter-related thrombosis - a cohort study. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2012; 32: 933-40.
222. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994; 83: 1251-7.

223. McCrory MC, Brady KM, Takemoto C, Tobias JD and Easley RB. Thrombotic disease in critically ill children. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2011; 12: 80-9.
224. Nowak-Gottl U, Dubbers A, Kececioglu D, et al. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. *The Journal of pediatrics*. 1997; 131: 608-12.
225. Agrawal K, Burger K and Rothrock JF. Cerebral Sinus Thrombosis. *Headache*. 2016.
226. Govaert P, Ramenghi L, Taal R, Dudink J and Lequin M. Diagnosis of perinatal stroke II: mechanisms and clinical phenotypes. *Acta paediatrica*. 2009; 98: 1720-6.
227. Yuh WT, Simonson TM, Wang AM, et al. Venous sinus occlusive disease: MR findings. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1994; 15: 309-16.
228. Rottger C, Trittmacher S, Gerriets T, Blaes F, Kaps M and Stolz E. Reversible MR imaging abnormalities following cerebral venous thrombosis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2005; 26: 607-13.
229. Moore KL DA. *Anatomía con orientación clínica*. 5ª edición ed. México 2007, p.1208.
230. Ramenghi LA, Govaert P, Fumagalli M, Bassi L and Mosca F. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2009; 14: 278-83.
231. Ichord R. Cerebral Sinovenous Thrombosis. *Frontiers in pediatrics*. 2017; 5: 163.



232. Ibrahim SH. Cerebral venous sinus thrombosis in neonates. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2006; 56: 535-7.
233. Kersbergen KJ, Groenendaal F, Benders MJ, et al. The spectrum of associated brain lesions in cerebral sinovenous thrombosis: relation to gestational age and outcome. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2011; 96: F404-9.
234. Osborn A. *neurorradiología diagnóstica*. 1ª ed. Madrid: Mosby/Doyma Libros S.A, 1996.
235. Govaert P. Sonographic stroke templates. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2009; 14: 284-98.
236. Teksam M, Moharir M, Deveber G and Shroff M. Frequency and topographic distribution of brain lesions in pediatric cerebral venous thrombosis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2008; 29: 1961-5.
237. Roland EH, Flodmark O and Hill A. Thalamic hemorrhage with intraventricular hemorrhage in the full-term newborn. *Pediatrics*. 1990; 85: 737-42.
238. Wu YW, Hamrick SE, Miller SP, et al. Intraventricular hemorrhage in term neonates caused by sinovenous thrombosis. *Annals of neurology*. 2003; 54: 123-6.
239. Dudink J, Lequin M, Weisglas-Kuperus N, Conneman N, van Goudoever JB and Govaert P. Venous subtypes of preterm periventricular haemorrhagic infarction. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2008; 93: F201-6.

240. Ghazi-Birry HS, Brown WR, Moody DM, Challa VR, Block SM and Reboussin DM. Human germinal matrix: venous origin of hemorrhage and vascular characteristics. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1997; 18: 219-29.
241. Ramenghi LA, Gill BJ, Tanner SF, Martinez D, Arthur R and Levene MI. Cerebral venous thrombosis, intraventricular haemorrhage and white matter lesions in a preterm newborn with factor V (Leiden) mutation. *Neuropediatrics*. 2002; 33: 97-9.
242. Anstrom JA, Brown WR, Moody DM, Thore CR, Challa VR and Block SM. Subependymal veins in premature neonates: implications for hemorrhage. *Pediatric neurology*. 2004; 30: 46-53.
243. de Vries LS, Benders MJ and Groenendaal F. Progress in Neonatal Neurology with a Focus on Neuroimaging in the Preterm Infant. *Neuropediatrics*. 2015; 46: 234-41.
244. Kersbergen KJ, Benders MJ, Groenendaal F, et al. Different patterns of punctate white matter lesions in serially scanned preterm infants. *PloS one*. 2014; 9: e108904.
245. J.Volpe J. Volpe 's Neurology of the Newborn. 2008.
246. Volpe J. *Neurology of the newborn*. 4^a ed.: Philadelphia: WB Saunders, 2001.
247. Govaert P, Swarte R, Oostra A, Zecic A, Vanzielegem B and Van Langenhove P. Neonatal infarction within basal cerebral vein territory. *Developmental medicine and child neurology*. 2001; 43: 559-62.



248. Baram TZ, Butler IJ, Nelson MD, Jr. and McArdle CB. Transverse sinus thrombosis in newborns: clinical and magnetic resonance imaging findings. *Annals of neurology*. 1988; 24: 792-4.
249. Huang AH and Robertson RL. Spontaneous superficial parenchymal and leptomeningeal hemorrhage in term neonates. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2004; 25: 469-75.
250. Kalpatthi R, Coley BD, Rusin JA and Blanchong CA. Neonatal temporal lobar hemorrhage secondary to thrombosis of the vein of Labbe. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2005; 25: 605-7.
251. Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, et al. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004; 35: 2820-5.
252. Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, Bonzini M, Ferro JM and Ageno W. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012; 10: 582-9.
253. Kothare SV, Ebb DH, Rosenberger PB, Buonanno F, Schaefer PW and Krishnamoorthy KS. Acute confusion and mutism as a presentation of thalamic strokes secondary to deep cerebral venous thrombosis. *Journal of child neurology*. 1998; 13: 300-3.
254. Heller C and Nowak-Gottl U. Maternal thrombophilia and neonatal thrombosis. *Best practice & research Clinical haematology*. 2003; 16: 333-45.

255. Garcia RD, Baker AS, Cunningham MJ and Weber AL. Lateral sinus thrombosis associated with otitis media and mastoiditis in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 1995; 14: 617-23.
256. Penido Nde O, Borin A, Iha LC, et al. Intracranial complications of otitis media: 15 years of experience in 33 patients. *Otolaryngology-head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2005; 132: 37-42.
257. Koitschev A, Simon C, Lowenheim H, Kumpf M, Besch D and Ernemann U. Delayed otogenic hydrocephalus after acute otitis media in pediatric patients: the changing presentation of a serious otologic complication. *Acta oto-laryngologica*. 2005; 125: 1230-5.
258. Kuczkowski J, Dubaniewicz-Wybieralska M, Przewozny T, Narozny W and Mikaszewski B. Otitic hydrocephalus associated with lateral sinus thrombosis and acute mastoiditis in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2006; 70: 1817-23.
259. Bales CB, Sobol S, Wetmore R and Elden LM. Lateral sinus thrombosis as a complication of otitis media: 10-year experience at the children's hospital of Philadelphia. *Pediatrics*. 2009; 123: 709-13.
260. Christensen N. Lateral sinus thrombosis: a review of seven cases and proposal of management algorithm. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2010; 74: 435.



261. Shah UK, Jubelirer TF, Fish JD and Elden LM. A caution regarding the use of low-molecular weight heparin in pediatric otogenic lateral sinus thrombosis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2007; 71: 347-51.
262. Nowak-Gottl U, Duering C, Kempf-Bielack B and Strater R. Thromboembolic diseases in neonates and children. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*. 2003; 33: 269-74.
263. Cheung HM, Chu WC, Lam HS and Ng PC. Rapid diagnosis of cerebral sinovenous thrombosis complicating group B streptococcus meningitis by multidetector CT venography. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2008; 93: F304.
264. Llorens-Salvador R and Moreno-Flores A. The ABCs of transfontanellar ultrasound and more. *Radiologia*. 2016; 58 Suppl 2: 129-41.
265. Miller E, Daneman A, Doria AS, et al. Color Doppler US of normal cerebral venous sinuses in neonates: a comparison with MR venography. *Pediatric radiology*. 2012; 42: 1070-9.
266. Kersbergen KJ, de Vries LS, van Straaten HL, Benders MJ, Nieuvelstein RA and Groenendaal F. Anticoagulation therapy and imaging in neonates with a unilateral thalamic hemorrhage due to cerebral sinovenous thrombosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009; 40: 2754-60.
267. Hedlund GL. Cerebral sinovenous thrombosis in pediatric practice. *Pediatric radiology*. 2013; 43: 173-88.

268. Krasnokutsky MV. Cerebral venous thrombosis: a potential mimic of primary traumatic brain injury in infants. *AJR American journal of roentgenology*. 2011; 197: W503-7.
269. Bracken J, Barnacle A and Ditchfield M. Potential pitfalls in imaging of paediatric cerebral sinovenous thrombosis. *Pediatric radiology*. 2013; 43: 219-31.
270. deVeber G, Monagle P, Chan A, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Archives of neurology*. 1998; 55: 1539-43.
271. Lequin MH, Dudink J, Tong KA and Obenaus A. Magnetic resonance imaging in neonatal stroke. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2009; 14: 299-310.
272. Tang PH, Chai J, Chan YH, Chng SM and Lim CC. Superior sagittal sinus thrombosis: subtle signs on neuroimaging. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2008; 37: 397-401.
273. Eichler F, Krishnamoorthy K and Grant PE. Magnetic resonance imaging evaluation of possible neonatal sinovenous thrombosis. *Pediatric neurology*. 2007; 37: 317-23.
274. Yock-Corrales A and Barnett P. The role of imaging studies for evaluation of stroke in children. *Pediatric emergency care*. 2011; 27: 966-74; quiz 75-7.
275. Brenner DJ and Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *The New England journal of medicine*. 2007; 357: 2277-84.



276. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012; 380: 499-505.
277. Lee S, Mirsky DM, Beslow LA, et al. Pathways for Neuroimaging of Neonatal Stroke. *Pediatric neurology*. 2017; 69: 37-48.
278. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr., et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011; 42: 1158-92.
279. Carducci C, Colafati GS, Figa-Talamanca L, et al. Cerebral sinovenous thrombosis (CSVT) in children: what the pediatric radiologists need to know. *La Radiologia medica*. 2016; 121: 329-41.
280. Chabrier S, Fluss J, Husson B, Hertz-Pannier L, Vuillerot C and Dinomais M. Infarto cerebral arterial perinatal y trombosis de los senos venosos perinatales. *EMC-Pediatría*. 2017; 52.
281. Bydder GM, Rutherford MA and Cowan FM. Diffusion-weighted imaging in neonates. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2001; 17: 190-4.

282. Tong KA, Ashwal S, Obenaus A, Nickerson JP, Kido D and Haacke EM. Susceptibility-weighted MR imaging: a review of clinical applications in children. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2008; 29: 9-17.
283. Selim M, Fink J, Linfante I, Kumar S, Schlaug G and Caplan LR. Diagnosis of cerebral venous thrombosis with echo-planar T2*-weighted magnetic resonance imaging. *Archives of neurology*. 2002; 59: 1021-6.
284. Tsuruda JS, Shimakawa A, Pelc NJ and Saloner D. Dural sinus occlusion: evaluation with phase-sensitive gradient-echo MR imaging. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1991; 12: 481-8.
285. Provenzale JM, Joseph GJ and Barboriak DP. Dural sinus thrombosis: findings on CT and MR imaging and diagnostic pitfalls. *AJR American journal of roentgenology*. 1998; 170: 777-83.
286. Leach JL, Fortuna RB, Jones BV and Gaskill-Shipley MF. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics*. 2006; 26 Suppl 1: S19-41; discussion S2-3.
287. Widjaja E, Shroff M, Blaser S, Laughlin S and Raybaud C. 2D time-of-flight MR venography in neonates: anatomy and pitfalls. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2006; 27: 1913-8.
288. Wasay M and Kamal AK. Anticoagulation in cerebral venous sinus thrombosis: are we treating ourselves? *Archives of neurology*. 2008; 65: 985-7.



289. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141: e737S-801S.
290. Jordan LC, Rafay MF, Smith SE, et al. Antithrombotic treatment in neonatal cerebral sinovenous thrombosis: results of the International Pediatric Stroke Study. *The Journal of pediatrics*. 2010; 156: 704-10, 10 e1-10 e2.
291. deVeber G, Chan A, Monagle P, et al. Anticoagulation therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis: a cohort study. *Archives of neurology*. 1998; 55: 1533-7.
292. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, et al. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2019; 50: e51-e96.
293. Stam J. Sinus thrombosis should be treated with anticoagulation. *Archives of neurology*. 2008; 65: 984-5.
294. Moharir MD, Shroff M, Stephens D, et al. Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: a safety and outcome study. *Annals of neurology*. 2010; 67: 590-9.
295. Malowany JI, Monagle P, Knoppert DC, et al. Enoxaparin for neonatal thrombosis: a call for a higher dose for neonates. *Thrombosis research*. 2008; 122: 826-30.



296. Golomb MR, deVeber GA, MacGregor DL, et al. Independent walking after neonatal arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Journal of child neurology*. 2003; 18: 530-6.
297. deVeber GA, MacGregor D, Curtis R and Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Journal of child neurology*. 2000; 15: 316-24.
298. Ameri A and Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurologic clinics*. 1992; 10: 87-111.
299. Jordan LC, van Beek JG, Gottesman RF, Kossoff EH and Johnston MV. Ischemic stroke in children with critical illness: a poor prognostic sign. *Pediatric neurology*. 2007; 36: 244-6.
300. Fitzgerald KC and Golomb MR. Neonatal arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis associated with meningitis. *Journal of child neurology*. 2007; 22: 818-22.
301. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood*. 1998; 92: 2353-8.
302. Martinelli I, Landi G, Merati G, Cella R, Tosetto A and Mannucci PM. Factor V gene mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1996; 75: 393-4.



303. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M and Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood*. 2003; 102: 1363-6.
304. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM, Raghunathan TE and Vos HL. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*. 1997; 90: 1747-50.
305. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2004; 2: 1526-32.
306. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005; 3: 459-64.
307. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood*. 2009; 113: 5314-22.
308. Cohn DM, Vansenne F, de Borgie CA and Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 12: CD007069.
309. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thrombosis and haemostasis*. 2006; 95: 362-72.

310. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S and Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1997; 73: 31-6.
311. Hogeveen M, den Heijer M, Schonbeck Y, et al. The effect of folic acid supplementation on homocysteine concentrations in newborns. *European journal of clinical nutrition*. 2010; 64: 1266-71.
312. Bjorke Monsen AL and Ueland PM. Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. *The American journal of clinical nutrition*. 2003; 78: 7-21.
313. Gesteiro E, Bastida S and Sanchez-Muniz FJ. Cord-blood lipoproteins, homocysteine, insulin sensitivity/resistance marker profile, and concurrence of dysglycaemia and dyslipaemia in full-term neonates of the Merida Study. *European journal of pediatrics*. 2013; 172: 883-94.
314. Van Biervliet JP, Labeur C, Michiels G, Usher DC and Rosseneu M. Lipoprotein(a) profiles and evolution in newborns. *Atherosclerosis*. 1991; 86: 173-81.
315. Antoniadis T, Hatzis T, Kroupis C, Economou-Petersen E and Petersen MB. Prevalence of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T mutations in a Greek population of blood donors. *American journal of hematology*. 1999; 61: 265-7.



316. Ioannou HV, Mitsis M, Eleftheriou A, et al. The prevalence of factor V Leiden as a risk factor for venous thromboembolism in the population of North-Western Greece. *Int Angiol.* 2000; 19: 314-8.
317. Rollins N, Ison C, Booth T and Chia J. MR venography in the pediatric patient. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2005; 26: 50-5.
318. Ayanzen RH, Bird CR, Keller PJ, McCully FJ, Theobald MR and Heiserman JE. Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2000; 21: 74-8.

ANEXO

Anexo 1. ARTÍCULO.

The Role of Factor V Leiden, Prothrombin G20210A, and MTHFR C677T Mutations in Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis

Clinical and Applied
Thrombosis/Hemostasis
Volume 25: 1-6
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1076029619834352
journals.sagepub.com/home/cat
SAGE

María Garrido-Barbero, MD¹, Juan Arnaez, PhD, MD^{1,2},
Begoña Loureiro, MD³, Gemma Arca, PhD, MD^{2,4},
Thais Agut, PhD, MD^{2,5}, and Alfredo Garcia-Alix, PhD, MD^{2,5,6}

Abstract

Little is known about the pathogenesis of cerebral sinovenous thrombosis (CSVT) in the neonate. Although thrombophilia has been described as increasing the risk of CSVT in adults, it remains controversial in pediatric patients, and prospective case-control studies regarding neonatal CSVT are lacking. From 2008 to 2017, all 26 consecutive newborn infants ≥ 35 weeks of gestation diagnosed with neonatal CSVT, and their mothers, were tested for factor V Leiden (FV) G1691A, FII G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T (MTHFR C677T) mutations. Eighty-five mother-infant pairs were recruited as controls. All infants except 1 with CSVT were suspected due to clinical symptoms, mainly seizures (22/25). Magnetic resonance imaging was performed in 24/26 infants. Heterozygous FV G1691A, FII G20210A, and homozygous MTHFR C677T mutations were present in 1/26, 3/26, and 3/20 infants with CSVT, respectively. FII (odds ratio: 10.96; 95% confidence interval [CI]: 1.09-110.35) and male sex (3.93; 95% CI: 1.43-10.76) were associated with CSVT. When FII G20210A analysis was adjusted for sex, the OR for FII G20210A was 6.70 (95% CI: 0.65-69.22). No differences were found for FV G1691A or homozygous MTHFR mutations between neonates with CSVT and their mothers, compared to controls.

Keywords

stroke, pediatric thrombosis, thrombophilia, gene polymorphisms

Date received: 29 October 2018; revised: 26 January 2019; accepted: 1 February 2019.

Introduction

Neonatal cerebral sinovenous thrombosis (CSVT) is reported as a rare condition in the neonatal period, but the exact incidence in neonates remains unknown and is likely to be underestimated, as clinical presentation is nonspecific. Diagnosis is on the increase due to improved neuroimaging techniques.¹

Although several risk factors have been associated with neonatal CSVT, little is known about the exact pathophysiological mechanisms responsible for most cases, suggesting that thrombophilia, described as a predisposition to thrombosis, may play a role in the pathogenesis of CSVT. Factor V Leiden (FV G1691A) and prothrombin G20210A (FII G20210A) mutations have been associated with CSVT, though evidence in the pediatric patients remains controversial.¹⁻⁵

Thrombophilia in the mother could increase the hypercoagulable or prethrombotic state of pregnancy, generating a prethrombotic vasculopathy at the placental level, giving rise

to thrombi and fetal-neonatal emboli.⁶ So far, there have been no prospective case-control studies to consider FV G1691A, FII G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T (MTHFR C677T) mutations specifically in a cohort of infant-mother pairs with CSVT.

¹ Unidad Neonatal, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain

² Fundación NeNe, Spain

³ Unidad Neonatal, Hospital Universitario Cruces, Vizcaya, Spain

⁴ Unidad Neonatal, Hospital Universitario Clinic Maternitat, Barcelona, Spain

⁵ Unidad Neonatal, Institut de Recerca Pediàtrica Sant Joan de Dèu, Hospital Sant Joan de Dèu, Barcelona, Spain

⁶ Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

Corresponding Author:

Juan Arnaez, Neonatología, Hospital Universitario de Burgos, Islas Baleares, 3, 09006 Burgos, Spain.

Email: jusoru@hotmail.com



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons

Attribution-NonCommercial 4.0 License (<http://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).



The aim of this multicenter prospective case-control study of mother-infant pairs was to determine the impact of FV G1691A, FII G20210A, and homozygous MTHFR C677T mutations on neonatal CSVT.

Methods

From January 2008 to December 2017, all consecutive infants ≥ 35 weeks of gestation <28 days of life with CSVT were prospectively recruited in 4 tertiary university neonatal units. Two of the hospitals admitted infants with congenital heart disease and 1 of them had extracorporeal membrane oxygenation therapy.

The suspicion of CSVT was based upon (1) neurological symptomatology (seizures, encephalopathy, or acute neurological deficit); (2) symptomatology not explained by another cause (eg, recurrent apnea); and/or (3) alterations in ultrasound and/or venous Doppler. Patients were included in the study if CSVT was confirmed in the magnetic resonance imaging (MRI) study or in the necropsy when an MRI could not be performed. Diagnosis was reached by consensus among the neuroradiologist and 2 of the authors (J.A. and A.G.A.) who reviewed the images; doubtful cases were excluded.

All MRI studies were performed as soon as the patient was stable enough to be transferred to the MRI unit. A 1.5 Tesla unit was used and sequences including sagittal and axial T₁-weighted, coronal and axial T₂-weighted, and diffusion-weighted axial images were performed in all cases, and time-of-flight sequences in most of the cases.

Cases and controls were tested for FV G1691A, FII G20210A, and MTHFR C677T genotypes. Regarding MTHFR C677T genotype, only homozygosity was considered abnormal. Other associated comorbidities were collected from the clinical history. Eighty-five healthy neonates and their mothers published elsewhere served as controls.⁷ Controls were randomly recruited during the study period in the well-baby nurseries of the participating hospitals. Thrombophilia investigations were performed in healthy neonates and their parents between 48 and 72 hours of life, together with standard metabolic screening tests.

The study is part of an extensive perinatal brain infarction project (PI15/00846 and PI08/1366) and was approved by the research ethics committees of the participating hospitals. Informed written consent was obtained from the parents.

Dichotomous variables were compared with χ^2 test or Fisher exact test depending on the number of samples analyzed in each group and expressed as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (95% CIs). A *P* value of <.05 was considered statistically significant. An initial sample calculation based on clinically significant effect size of 20% incidence of thrombophilia compared to 2% in controls, considering a case-to-control ratio of 1:3, power of 80%, and type 1 error of 0.05 suggested a sample of 26 infants in the case group and 76 infants as controls. Statistical analysis was performed using the statistics software SPSS version 18.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

Results

The study cohort was 26 patients with CSVT, after excluding 5 patients without thrombophilia workup and 2 patients with high suspicion from Doppler ultrasound who did not undergo MRI. Maternal and infant characteristics are summarized in Table 1. There were no differences in gestational age, weight, or ethnic origin between the 2 cohorts, but there were more males among the cases (OR: 3.93, 95% CI: 1.43-10.76, *P* = .006).

In 25 patients, the diagnosis of CSVT was made from clinical suspicion, where seizures were the most common presentation in 22 (88%) cases. In 1 patient, the diagnostic suspicion was after cerebral Doppler ultrasound performed to severe pulmonary hypertension in a sedated neonate.

Cerebral MRI was performed as soon as the patient was stabilized for transfer to the MRI unit, at a median time point of 6 days (interquartile range [IQR]: 3-12) after the diagnostic suspicion. The diagnosis of CSVT was made at a median age of 11 days of life (IQR: 6-21) using standard sequences (see "Methods" section); in 2 infants, contrast-enhanced MRV was performed. Of the 26 infants, 2 died before the MRI was performed, and the diagnosis was made by necropsy. Cerebral sinovenous thrombosis involved multiple sinuses in 21/26 (81%). Table 2 and Figure 1 summarize affected sinuses and associated lesions. The most frequently involved sinus was the transverse sinus and the superior longitudinal sinus, both in 14/26 (53%). The most frequent brain-associated injury were white matter lesions in 21/26 infants (81%) and intraventricular and/or thalamic hemorrhage in 15/26 infants (58%).

Seven infants (27%) with CSVT had 1 of the 3 mutations: 4 with multiple sinus thrombosis (1 infant with FV G1691A mutation, 2 infants with FII G20210A mutation, and 1 infant with MTHFR C677T mutation), and 3 infants with isolated sinus thrombosis (1 infant with FII G20210A mutation and 2 infants with MTHFR C677T mutation). Infants with multiple sinus thrombosis did not present higher prevalence of thrombophilic mutations than those with isolated CSVT.

Though thrombophilia mutations were present more in infants with CSVT than in controls (30% vs 17%), the differences were not statistically significant. None of the case or control infants had more than 1 mutation.

The distribution of the results of the 3 mutations is presented in Table 3. Only FII G20210A mutation was more frequent in the infants with CSVT compared to controls (OR: 10.96, 95% CI: 1.09-110.35; *P* = .039).

All infants with FII G20210A mutation were male. When FII G20210A analysis was adjusted for sex, the OR for FII G20210A was 6.70 (95% CI: 0.65-69.22; *P* = .110) and OR for male sex was 3.43 (95% CI: 1.23-9.56; *P* = .018).

There were no differences in the distribution of the mutations of the mothers from the 2 cohorts. When analyzing the "thrombophilic environment" in mother-infant pairs defined by the presence of some mutation either in the mother or in her infant, no differences were observed between cases and controls (Table 3).



Table 1. Maternal and Infant Characteristics of 26 Infants With Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis Compared With 85 Controls.^a

Maternal and Infant Characteristics	CSVT, N = 26	Controls, N = 85	P Value	OR (95% CI)
Maternal characteristics				
Ethnicity, n (%)				
Caucasian	23 (92)	79 (94)	.659	0.73 (0.13-4.00)
Arab	2 (8)	4 (5)		
Black	0 (0)	1 (1)		
Age ≥35 years	11/26 (42)	24/84 (29)	.189	1.83 (0.74-4.56)
Primiparity	11/17 (65)	52/85 (61)	.785	1.16 (0.39-3.45)
Gestational diabetes	3/26 (12)	8/85 (9)	.717	1.26 (0.31-5.12)
Preeclampsia	4/26 (15)	6/85 (7)	.240	2.39 (0.62-9.24)
Type of delivery				
Eutocic	10/26 (38)	42/85 (49)	.328	1.56 (0.64-3.83)
Instrumental	8/26 (31)	14/85 (16)		
Cesarean	8/26 (31)	29/85 (34)		
Neonatal and perinatal characteristics				
Male-to-female ratio	20:6	39:44	.006	3.93 (1.43-10.76)
Gestational age, weeks; median (IQR)	40 (38-41)	40 (39-40)	.930	
Birth weight, g; mean (SD)	3276 (489)	3337 (415)	.530	
Birth weight ^b	2/26 (8)	0/85 (0)	.053	
Meconium	6/25 (23)	13/85 (15)	.368	1.7 (0.59-5.21)
Arterial cord pH ≤7.10	3/16 (12)	3/70 (4)	.075	5.2 (0.94-28.4)
Apgar score ≤5 at 5 minutes	2/26 (8)	1/84 (1)	.136	7 (0.61-80.55)
Advanced neonatal resuscitation ^c	3/26 (12)	0/84 (0)	.012	
Infection ^d	10/26 (38)	NA		
Dehydration ^e	1/26 (4)	NA		
Polycythemia ^f	0/26 (0)	NA		
Hypoglycemia ^g	2/26 (8)	NA		
Central catheter	8/26 (31)	NA		
Congenital heart disease	3/26 (12)	NA		
ECMO	2/26 (8)	NA		
Hypoxic ischemic encephalopathy	4/26 (15)	NA		

Abbreviations: CI, confidence interval; CSVT, cerebral sinovenous thrombosis; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; IQR, interquartile range; NA, not applicable; OR, odds ratio; SD, standard deviation.

^aCategorical variables are expressed as n/N (%).

^bBirth weight less than 3th percentile for the population norms on the growth charts for gestational age.

^cAdvanced neonatal resuscitation: intubation ± chest compressions ± adrenaline.

^dClinical or laboratory suspicion of infection ± bacteriological confirmation. None of the infants had meningitis.

^eWeight loss greater than 10% with respect to birth.

^fHematocrit greater than 65%.

^gBlood glucose less than 40 mg/dL.

Regarding non-thrombophilic factors, infection, central catheter and hypoxic-ischemic encephalopathy were the factors most frequently present in 10, 8, and 4 infants, respectively (Table 1). Only 3 of 7 infants with thrombophilia had perinatal or neonatal comorbidities: 2 of them had homozygous MTHFR C677T mutation, one had an infection event and the other had congenital heart disease and underwent central catheterization. The third one had FII G20210A mutation and associated infection.

Thrombophilia in mothers was not associated with any of the neonatal or perinatal analyzed factors.

Discussion

As far as we know, this is the first prospective case-control study to evaluate thrombophilic mutations associated with CSVT in a neonatal population. To date, the available evidence of the role of these 3 mutations in the neonatal CSVT has been contradictory,

for several reasons. First of all, the neonatal CSTV series are observational without control cohorts. In addition, few patients in each series have been tested for thrombophilic mutations performed. Of the 3 published series specifically aimed at a neonatal population with CSVT, 1 of them included very preterm infants,¹ and the number of neonates with thrombophilic mutation studied remains low: 7/30 in Wu et al's article² and 24/42 in Fitzgerald et al's.³ Only Berfelo et al, with a sample of 52 patients, analyzed FV G1691A in most of the patients (79%).¹ Despite these limitations, the prevalence of these mutations in these series was 5% to 12% for FV G1691A and 0% to 11% for FII G20210A—the same percentages that we found.^{1,3}

There are 2 meta-analyses that examined the prevalence of FV G1691A and FII G20210A mutations in a pediatric population with CSVT. Kenet et al found a positive association of FV G1691A and FII G20210A with CSVT but did not separate the results for neonatal age, while the neonatal representation was



Table 2. Location and Associated Lesions in 26 Neonates With Cerebral Sinovenous Thrombosis.^{a,b}

Thrombosis Location	Total	IVH	Thalamic H	WM		
				Mild-Moderate/Severe	Extraaxial H	Arterial Infarct
Total	26 (100)	12 (46)	13 (50)	17/4 (81)	12 (46)	4 (15)
Multiple sinuses	21 (81)	10 (48)	10 (48)	13/3	9 (43)	3 (14)
Superior sagittal sinus	12	6	5	6/3	3	1
Transverse/sigmoid sinus ^c	12	3	2	8/1	5	3
Galen vein/internal cerebral vein/straight sinus ^d	13	10	10	8/3	6	0
Isolated sinus	5 (19)	2 (40)	3 (60)	4/1	3 (60)	1 (20)
Superior sagittal sinus	2	1	2	2/0	2	0
Transverse sinus	2	1	0	1/1	1	1
Internal cerebral vein	1	0	1	1/0	0	0

Abbreviations: H, hemorrhage; IVH, intraventricular hemorrhage; WM, white matter.

^aData are expressed as n (%). Extraaxial hemorrhage included subdural or subarachnoid hemorrhage.

^bWM lesions were classified in (1) mild-moderate injury including focal lesions (periventricular, subcortical, punctate, or infarct) and (2) extensive lesions (extensive loss of gray-WM differentiation, infarctions, and bleeding).

^cAll 12 infants had transverse sinus thrombosis (6/12 had also sigmoid sinus thrombosis).

^dThree of 13 infants had only straight sinus thrombosis; 10/13 had cerebral internal vein and/or Galen vein thrombosis (8/10 also had straight sinus thrombosis).

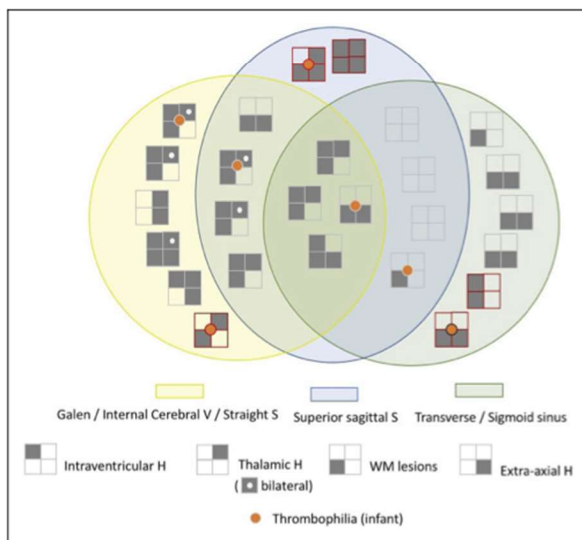


Figure 1. Associated brain lesions in 26 infants with cerebral sinovenous thrombosis. Seven infants had thrombophilia: 4 with multiple sinus thrombosis (1 infant with FV G1691A mutation, 2 infants with FII G20210A mutation, and 1 infant with MTHFR C677T mutation) and 3 infants with isolated sinus thrombosis (1 infant with FII G20210A mutation and 2 infants with MTHFR C677T mutation). Five infants with isolated sinus thrombosis are drawn with line of red color (2 infants with superior sagittal sinus, 2 infants with transverse sinus, and 1 with internal cerebral vein). FV indicates factor V Leiden; H, hemorrhage; MTHFR C677T, methylenetetrahydrofolate reductase C677T; S, sinus; V, vein; WM, white matter.

Table 3. Identified Mutations in Infant–Mother Pairs Involving 26 Infants With Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis Compared With 85 Controls.^a

Mutation	CSVT	Controls	OR (95% CI)	P Value
FV G1691A				
Infant	1/26 (4)	2/85 (2)	1.66 (0.14-19.08)	0.555
Mother	1/21 (5)	1/85 (1)	4.20 (0.25-70.07)	0.358
FII G20210A				
Infant	3/26 (12)	1/85 (1)	10.96 (1.09-110.35)	0.039
Mother	0/21 (0)	3/85 (4)		1.000
MTHFR C677T (homozygous)				
Infant	3/20 (15)	11/81 (14)	1.12 (0.28-4.47)	1.000
Mother	1/15 (7)	9/82 (11)	0.58 (0.07-4.94)	1.000
FV G1691A or FII G20210A				
Infant and mother	1/21 (5)	1/85 (1)	4.20 (0.25-70.07)	0.358
Infant or mother	4/21 (19)	6/85 (7)	3.10 (0.79-12.18)	0.107
Any of the 3 mutations tested^b				
Infant	6/20 (30)	14/81 (17)	2.05 (0.67-6.26)	0.219
Mother	1/15 (7)	13/82 (16)	0.38 (0.05-3.14)	0.689
Infant and mother	1/14 (7)	4/81 (5)	1.48 (0.15-14.32)	0.558
Infant or mother	2/14 (14)	23/81 (28)	0.42 (0.09-2.03)	0.342

Abbreviations: CI, confidence interval; CSVT, cerebral sinovenous thrombosis; FV, factor V Leiden; MTHFR C677T, methylenetetrahydrofolate reductase C677T; OR, odds ratio.

^aNo infant or mother had more than 1 mutation. There were no cases of F5 G1691A or F2 G20210A homozygous mutation.

^bResults are shown for infants and mothers who were evaluated for the 3 genetic mutations.

very low in the included studies.⁵ The meta-analysis of Laugesaar et al considered the neonatal population separately, observing an association of FV G1691A with CSVT (OR: 5.5, 95% CI: 2.1-14.5, in a total sample of 39 neonates). This meta-analysis found no association with FII G20210A in neonatal patients, although there was an association for the rest of the pediatric age.⁴

The available results regarding the MTHFR mutation in neonatal series are even scarcer: 1/7 and 1/10 in the studies by Wu et al and Fitzgerald et al, respectively.^{2,3} Our results are in line with the lack of association found in the pediatric population.⁸

A second reason for these differences between studies is that they are not comparable in terms of ethnicity. It is known that



the estimated prevalence of FV G1691A and FII G20210A in the general population is somewhat higher among Caucasians, around 4%, and less than 1% in Africans and Asians.^{9,10} In our series, Caucasian representation was the majority, unlike the other studies.^{4,5}

A third reason for the differences between studies has to do with the particular characteristics of CSVT, especially in the neonatal period, during which symptoms may be nonspecific, even asymptomatic, while diagnostic techniques, both ultrasound and MRI, have limitations.¹¹ Though color Doppler ultrasound is highly specific to rule out CSVT in neonates and holds potential for clinical application, contrast-enhanced MRV is recognized as the current “gold” standard for CSVT diagnosis.^{12,13} Only 2 of the 4 hospitals participating in the study had sufficient experience in carrying out venous Doppler ultrasound.

Although MRI was performed in our study in the event of diagnostic suspicion, we cannot rule out the possibility of a neonate with CSVT in whom repermeabilization of the thrombosis vessel might have occurred at the time of MRI, thereby excluding the patient. Nor can we rule out the progression of the thrombosis since MRI was not repeated in the following days.

Furthermore, we cannot exclude the possibility of false-positive CSVT, as we did not systematically perform sequences such as contrast-enhanced MRV that might help to differentiate slow flow of the venous system from thrombosis.¹³

Nevertheless, the most frequent false positives are described at the level of the posterior third of the superior sagittal sinus and transverse sinuses.¹⁴ In our 2 patients with isolated transverse sinus thrombosis, the thrombosed sinus was the right one. Frequently, the right sinus has the highest caliber and dominance in the published series¹⁵ and flow gaps are rarely on the dominant side.¹⁶ Regarding the risk of a false positive in the superior sagittal sinus, one of the cases with isolated thrombosis of this sinus had associated thrombosed cortical veins, punctate lesions, and thalamic hemorrhage. The other infant had extraaxial, intraventricular, and thalamic hemorrhages. These findings have been described in association with CSVT.^{17,18}

In any case, we think that in our study CSVT was more likely to have been underdiagnosed than the reverse. We did not include doubtful cases in which the MRI findings were not conclusive, mainly when the thrombosis was confined to a single location and there were no symptoms and/or no alterations in the Doppler ultrasound. All 5 children with isolated thrombosis (2 with superior sagittal sinus thrombosis, 2 with transverse sinus thrombosis, and 1 with internal cerebral vein thrombosis) presented neurological symptoms, and all of them showed associated lesions.

Although the percentage of multiple sinus involvement is variable in the literature, our results are consistent with those of other neonatal series.^{19,20} We also found the superior sagittal sinus and transverse sinus to be the most frequently thrombosed sites,^{3,20,21} although the number of infants with thrombosis of the deep venous system was also high.¹⁹

As in other neonatal CSVT series, the most frequent associated findings in our cohort were white matter lesions and intraventricular and/or thalamic hemorrhage.^{1,19,21} As previously reported by others, we also found that thrombosis of the deep venous system was associated with intraventricular and/or thalamic hemorrhage, as was the case in 86% infants with Galen vein, internal cerebral vein, and/or straight sinus thrombosis.^{1,17,19} Importantly, we found that although these findings may also be present in superior sagittal sinus thrombosis, they are rarely seen when transverse or sigmoid sinus thrombosis is involved.¹ In addition, intraventricular hemorrhage and thalamic hemorrhage were also linked in our cohort, as they occurred in 67% of the 15 infants with either of the 2 findings.¹⁸

Thus, if either of the 2 findings is seen on an ultrasound scan, one may rule out CSVT of the deep venous system and/or superior sagittal sinus. Likewise, it may be ruled out when white matter injury is found, especially if there is extraaxial hemorrhage, regardless of whether there is intraventricular or thalamic hemorrhage.

The majority of neonates with CSVT did not present genetic thrombophilia, but when it is present it was distributed equally among children with multiple or isolated CSVT. Infants with genetic thrombophilia did not have more brain-associated lesions than those without thrombophilia, so we cannot say that children with isolated thrombosis or associated minimal lesions are exempt from thrombophilic mutation.

Although an association among several risk factors has been suggested as a cause of CSVT,^{2,3} in our series, 4 of 7 infants with thrombophilic mutations did not present other perinatal or neonatal factors. Perhaps, these mutations were sufficient for CSVT thrombosis or other unidentified associated risk factors. In the rest of the infants with CSVT, described risk factors such as dehydration, polycythemia, and meningitis were rare in our series, whereas infection and the use of central catheter were relatively frequent. Although vascular catheters are the most commonly identified pediatric risk factor for thrombosis,^{22,23} they have not been described before in neonatal CSVT.^{1-3,20} However, the presence of a central catheter tends to be associated with severe pathologies that could condition the prothrombotic risk.

Despite its inclusion of a control population and a lengthy period—10 years—the main limitation of our study is that the cohort of neonates with CSVT was not large. Larger, well-designed studies are needed to find smaller differences than those initially estimated in our study. These studies will help clarify whether these mutations, as well as other thrombophilic alterations, contribute alone or in the presence of other perinatal and neonatal prothrombotic factors in the etiopathogenesis of neonatal CSVT. The influence of male gender at this age also needs to be explored.

Until we have more evidence at hand on the pathogenesis of neonatal CSVT and are able to rule out thrombophilia as a risk factor, we believe a full thrombophilic screening should continue to be carried out. It is also unknown whether thrombophilia may play a role in the progression of thrombosis in some



infants and whether it might have implications in therapeutic therapies. If thrombophilia is involved in this first event as a neonate, recommendations for prevention can help these patients in the future.

Authors' Note

The study is included in an extensive perinatal brain infarction project (PI15/00846 and PI08/1366) and was approved by the research ethics committees of the participating hospitals and informed written consent was obtained from the parents. Verbal informed consent was obtained from a legally authorized representative(s) for anonymized patient information to be published in this article.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the families of the infants participated in this study.


Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was funded by the "Plan Nacional de I+D+I and Instituto de Salud Carlos III- Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación Sanitaria," Projects PI15/00846 e PI08/1366, and the European Regional Development Fund (FEDER).

ORCID iD

Juan Arnaez  <https://orcid.org/0000-0001-8883-5181>

References

- Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. *Stroke*. 2010;41(7):1382-1388.
- Wu YW, Miller SP, Chin K, et al. Multiple risk factors in neonatal sinovenous thrombosis. *Neurology*. 2002;59(3):438-440.
- Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Carvalho KS, Golomb MR. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol*. 2006;63(3):405-409.
- Laugesaar R, Kahre T, Kolk A, Uustalu U, Kool P, Talvik T. Factor V Leiden and prothrombin 20210G>A [corrected] mutation and paediatric ischaemic stroke: a case-control study and two meta-analyses. *Acta Paediatr (Oslo, Norway: 1992)*. 2010;99(8):1168-1174.
- Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010;121(16):1838-1847.
- Kraus FT. Fetal thrombotic vasculopathy: perinatal stroke, growth restriction, and other sequelae. *Surg Pathol Clin*. 2013;6(1):87-100.
- Arnaez J, Arca G, Martin-Ancel A, Garcia-Alix A. Coagulation factor V G1691A, factor II G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutations do not play a major role in symptomatic neonatal arterial ischaemic stroke. *Br J Haematol*. 2018;180(2):290-292.
- Heller C, Heinecke A, Junker R, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation*. 2003;108(11):1362-1367.
- Rees DC. The population genetics of factor V Leiden (Arg506Gln). *Br J Haematol*. 1996;95(4):579-586.
- Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost*. 1998;79(4):706-708.
- Yang JY, Chan AK, Callen DJ, Paes BA. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: sifting the evidence for a diagnostic plan and treatment strategy. *Pediatrics*. 2010;126(3):e693-e700.
- Miller E, Daneman A, Doria AS, et al. Color Doppler US of normal cerebral venous sinuses in neonates: a comparison with MR venography. *Pediatr Radiol*. 2012;42(9):1070-1079.
- Rollins N, Ison C, Reyes T, Chia J. Cerebral MR venography in children: comparison of 2D time-of-flight and gadolinium-enhanced 3D gradient-echo techniques. *Radiology*. 2005;235(3):1011-1017.
- Widjaja E, Shroff M, Blaser S, Laughlin S, Raybaud C. 2D time-of-flight MR venography in neonates: anatomy and pitfalls. *Am J Neuroradiol*. 2006;27(9):1913-1918.
- Rollins N, Ison C, Booth T, Chia J. MR venography in the pediatric patient. *Am J Neuroradiol*. 2005;26(1):50-55.
- Ayanzen RH, Bird CR, Keller PJ, McCully FJ, Theobald MR, Heiserman JE. Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls. *Am J Neuroradiol*. 2000;21(1):74-78.
- Wu YW, Hamrick SE, Miller SP, et al. Intraventricular hemorrhage in term neonates caused by sinovenous thrombosis. *Ann Neurol*. 2003;54(1):123-126.
- Dlamini N, Billingham L, Kirkham FJ. Cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis in children. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(3):511-527.
- Kersbergen KJ, Groenendaal F, Benders MJ, et al. The spectrum of associated brain lesions in cerebral sinovenous thrombosis: relation to gestational age and outcome. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(6):F404-F409.
- Nwosu ME, Williams LS, Edwards-Brown M, Eckert GJ, Golomb MR. Neonatal sinovenous thrombosis: presentation and association with imaging. *Pediatr Neurol*. 2008;39(3):155-161.
- deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med*. 2001;345(6):417-423.
- Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994;83(5):1251-1257.
- McCrorry MC, Brady KM, Takemoto C, Tobias JD, Easley RB. Thrombotic disease in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(1):80-89.

