

Trombosis venosa cerebral profunda: terapia de reperfusión fibrinolítica intravenosa exitosa con rt-PA

Mónica Edith Gálvez López,* Joel Orozco Paredes,[†] Alberto Carlos Heredia Salazar,[‡] Jesse Choque Ajuacho,[§] Raúl Pedraza Grijalva,^{||} Miriam Villada Mena[¶]

RESUMEN

Los factores genéticos y adquiridos son gatillo para un evento cerebrovascular. Poco común es la trombosis venosa cerebral, especialmente la venosa profunda, que afecta a individuos jóvenes,¹ cuando estos factores interactúan favorecen cambios circulatorios dinámicos, originando trombosis. El diagnóstico y manejo se dificultan por la gran diversidad de factores de riesgo. La ausencia de un abordaje con tratamiento fibrinolítico es debido a la falta de ensayos aleatorizados controlados que aprueben seguridad con activador recombinante del plasminógeno tisular (rt-PA).² Las Guías de Manejo y Algoritmos del Tratamiento establecen para la trombosis venosa diversos ensayos clínicos aleatorizados observacionales aprobando la anticoagulación, dando niveles de evidencia para cada abordaje con más enfoques a ensayos realizados al tratamiento con heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular y anticoagulación oral. Son pocos los ensayos realizados en terapia fibrinolítica; sin embargo, se ha reportado éxito en numerosos informes de casos y un estudio no aleatorizado ha demostrado que la terapéutica fibrinolítica es segura, que rescata a pacientes ante el deterioro neurológico progresivo a pesar de la terapia con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular.^{3,4} La terapéutica con rt-PA en un paciente con trombosis venosa cerebral profunda sin an-

SUMMARY

Genetic and acquired factors are a trigger for stroke. Cerebral venous thrombosis is not a common presentation of stroke, specifically the deep venous thrombosis, usually affecting young individuals,¹ when these factors interact they cause dynamic circulatory changes, resulting in thrombosis. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis is difficult because of the great diversity of predisposing conditions. Lack of adequate approaches to fibrinolytic therapy, due to the absence of multiple randomized clinical trials or meta-analyses that approve the safe use of recombinant tissue plasminogen Activator (rt-PA).² Algorithm of treatment for venous thrombosis; exist through observational randomized clinical trials that approve this management giving a level of evidence for each treatment, more focused trials in the administration of unfractionated heparin, low molecular weight heparin (LMWH), and oral anticoagulation. There are very successful trials for fibrinolytic therapy, in numerous case reports and a nonrandomized trials that have shown that management with intravenous fibrinolytic therapy is relatively safe and assists in rescuing patients with progressive neurologic deficit in spite of an anticoagulation therapy with unfractionated heparin or LMWH.^{3,4} The management with rt-PA to a patient with deep cerebral venous thrombosis, without initial anticoagulation, showed suc-

* Urgencióloga. Residente de segundo año en Medicina del Enfermo en Estado Crítico del Hospital Ángeles Clínica Londres. México D.F.

[†] Neurólogo, Jefe de Neurología del Hospital General de México, México D.F.

[‡] Residente de segundo año de Medicina Interna, Hospital Ángeles Clínica Londres México D.F., México.

[§] Internista. Residente de segundo año en Medicina del Enfermo en Estado Crítico del Hospital Ángeles Clínica Londres México D.F., México.

^{||} Internista. Residente de primer año en Medicina del Enfermo en Estado Crítico del Hospital Ángeles Clínica Londres México D.F., México.

[¶] Intensivista. Jefe de las Unidades Críticas del Hospital Ángeles Clínica Londres, México D.F., México.

ticoagulación inicial mostró éxito; compartimos este caso y lo comparamos con la literatura.

Palabras clave: Trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda, terapia fibrinolítica, activador recombinante del plasminógeno tisular (rt-PA), heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular.

INTRODUCCIÓN

Cefalea, confusión, signos de aumento en la presión intracraneana y signos relacionados con lesión cerebral focal son los hallazgos clínicos que usualmente se presentan en la trombosis venosa cerebral (TVC), ya sea asociada a infarto o hemorragia.⁵ Once por ciento de las TVC afectan el sistema venoso profundo (vena cerebral interna, vena de Galeno y seno recto), 16% de ellas desarrollan infartos talámicos y de ganglios basales en estos casos con deterioro neurológico rápido y estupor progresivo.⁴ Se ha reportado en un paciente la presencia de hemiparesia, hemianopsia, masa talámica y muerte al décimo día de iniciados los síntomas, corroborándose en la autopsia oclusión de seno transversal derecho, venas cerebrales internas y seno recto.⁵

La TVC del sistema venoso profundo tiene pobre pronóstico y el diagnóstico se dificulta por ser una entidad patológica poco frecuente. En el *International Study of Cerebral Venous Thrombosis* (ISCVT) se menciona a la cefalea como el síntoma más común en la TVC, por lo que debe ser una impresión diagnóstica o diagnóstico diferencial cuando exista sólo cefalea, aun si el paciente carece de signos y síntomas, sin déficit neurológico focal o sin papiledema, ya que más de 25% de los pacientes cursan sólo con cefalea, implicando un reto diagnóstico y por consecuencia un reto terapéutico.⁶

Los factores predisponentes incluyen enfermedades protrombóticas, embarazo y puerperio, anticonceptivos orales, otras drogas (andrógenos, danazol, litio, vitamina A, inmunoglobulinas IV, tamoxifeno, L-asparaginasa), cáncer, infecciones de cabeza y cuello, precipitantes mecánicos (punción lumbar, parche hemático), enfermedades autoinmunes, hematológicas y otras causas no identificadas.

Los predictores de muerte independientes de los factores de riesgo en la TVC incluyen: ser mayor de 37 años de edad, sexo masculino, encefalopatía, crisis convulsivas, hemiparesias, deterioro de la consciencia, coma, TVC del sistema venoso profundo, TVC del seno recto, hemorragia intracerebral derecha, lesiones de fosa posterior, aumento en el deterioro focal o déficit focal o de novo, presencia

de respuesta exitosa. Compartimos este caso y lo comparamos con la literatura.

Key words: Cerebral venous thrombosis, deep venous thrombosis, fibrinolytic therapy, recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA), unfractionated heparin, low molecular weight heparin (LMWH).

de hemorragia en la tomografía de cráneo, infección del sistema nervioso central o cáncer, trombofilia o coagulopatía asociada.⁸

Las Guías de Diagnóstico y Manejo de la Trombosis Venosa Cerebral (Saposnik et al), establecen el uso de heparina no fraccionada IV o heparina de bajo peso molecular como primera elección ante la confirmación de TVC.⁴

En presencia de deterioro neurológico con respuesta nula al manejo y contraindicación absoluta para anticoagulación, se menciona la terapia endovascular. Manejo que actualmente es controversial, por lo que hace que se encuentre en curso un ensayo aleatorizado llamado trombólisis o anticoagulación para trombosis venosa cerebral (TO-ACT Trial) que compara la terapia de anticoagulación *versus* la terapia endovascular fibrinolítica.⁴ Por lo tanto, el manejo con terapia de reperfusión fibrinolítica no está fuera de las consideraciones de los expertos.

REPORTE DE UN CASO

Masculino de 54 años de edad con hipertensión arterial sistémica, dislipidemia sin tratamiento, transgresor medicamentoso, etilismo de fin de semana y tabaquismo intenso durante más de 15 años. Ingresó al Servicio de Urgencias 30 minutos después del ictus, con historia de ingesta de bebidas alcohólicas por tres días consecutivos. Súbitamente presentó cefalea de gran intensidad, acompañada de vómito, confusión mental y disartria. Durante su revisión se evaluó con la escala del ictus del *National Institute of Health* (NIHSS) resultando 25 puntos, Glasgow de 10 puntos, deterioro neurológico progresivo, corporal motor derecho, hemiparesia derecha con respuesta plantar extensora, hiperreflexia ipsilateral y deterioro del estado de consciencia, evolucionando al estupor, sin papiledema, con ausencia de signos meníngeos, sin presentar inestabilidad hemodinámica. Ante el deterioro neurológico y mal manejo de secreciones se invadió la vía aérea como protección y se dejó en ventilación mecánica bajo sedación y analgesia. Sus estudios de laboratorio, biometría hemática, química sanguínea completa, electrolitos séricos completos, pruebas de función hepática,

tiempos de coagulación, gasometría arterial y venosa se reportaron dentro de los rangos normales. Se realizó tomografía axial computada (TAC) de cráneo simple y contrastada sin demostrar lesiones agudas (*figura 1*), por lo que se realiza resonancia magnética de encéfalo con contraste y venografía demostrando infarto talámico bilateral hiperagudo y en venorresonancia se muestra la presencia de oclusión parcial del seno recto y transverso izquierdo (*figuras 2 y 3*).

Se decidió iniciar manejo trombolítico intravenoso (tenía 60 minutos de evolución y no tenía contraindicaciones ni absolutas ni relativas), con activador recombinante del plasminógeno tisular (rt-PA), a dosis de 0.9 mg/kg, además de medidas de neuroprotección (ej. oxigenación, perfusión, anticonvulsivantes etcétera). Durante su evolución y como complicación temprana presentó crisis convulsivas focales motoras del hemisferio derecho controladas con difenilhidantoina (DFH). Las pruebas de antitrombina III, proteína C, proteína S, Factor V de Leiden, anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpo anticardiolipina, VSG se reportaron normales. Se continuó con anticoagulación a las 48 horas de administrado el fibrinolítico a base de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) a dosis terapéuticas



Figura 1. TAC de cráneo en fase simple normal.

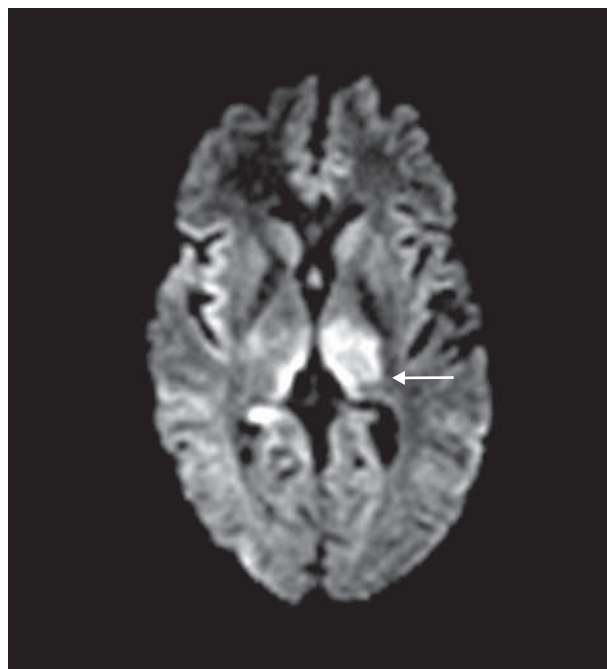


Figura 2. En difusión axial se aprecia infarto hiperagudo bitalámico de predominio izquierdo.



Figura 3. Venografía por imagen de resonancia magnética muestra oclusión parcial del seno recto y transverso izquierdo.

hasta que fue egresado de la UCI. Se mantuvo durante 5 días bajo ventilación mecánica; de manera inicial se utilizó sedación con midazolam y analgesia con fentanilo, siendo ambos retirados a las 72 h, logrando una progresión de la ventilación mecánica al quinto día. A la exploración neurológica presentaba apertura ocular espontánea, obedecía órdenes, con disartria y aún con disminución de la fuerza de hemicuerpo derecho sin vencer la gravedad. Se realizó control de imagen de resonancia magnética y venografía de resonancia magnética al quinto día de evolución, la cual se muestra en las *figuras 4 y 5*.

Fue egresado de la Unidad de Cuidados Intensivos, continuó manejo por el Servicio de Neurología y fue dado de alta por mejoría a domicilio al décimo segundo día de iniciados los síntomas, continuó con manejo a base de anticoagulación oral con inhibidor de vitamina K. En su seguimiento a tres meses presentó una escala de Rankin 2.

DISCUSIÓN

Los síntomas de la TVC se manifiestan por el edema vasogénico, generado por la oclusión del drenaje de los senos venosos, causando un aumento de la presión retrógrada. El diagnóstico se enfoca a los hallazgos clínicos y a los estudios de imagen, en donde se mostró que la tomografía computada más la venografía por tomografía computada tienen 95% de sensibilidad y 91% especificidad, con una eficacia en conjunto de 90 a 100%, dependiendo de la vena o seno venoso afectado. En general, la resonancia magnética (IRM) contrastada y la venografía por IRM son más sensibles que la tomografía computada y que la venografía por tomografía computada para la detección de TVC en cualquier etapa después de la trombosis, inclusive para el sistema venoso profundo, además de la IRM por difusión que es completamente diagnóstica.⁷

Los anticoagulantes detienen la progresión del trombo ayudando a la recanalización del seno ocluido. Esta explicación plausible lleva al uso de heparina intravenosa en el manejo de la TVC a pesar de la presencia de hemorragia intracraneana, ya que 30-40% de los pacientes con TVC cursan con algún grado de hemorragia cerebral al momento del diagnóstico.⁸ Los expertos apoyan que el paciente debe de ser tratado de manera expedita con anticoagulación al momento del diagnóstico, el problema es saber qué paciente cursará sólo con infarto o desarrollará hemorragia, por esto debe tratarse a cada paciente antes del deterioro⁹ ya que la hemo-

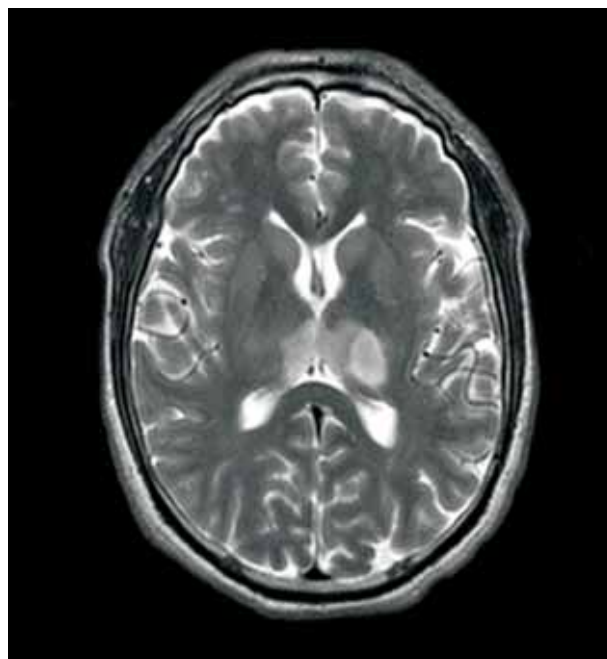


Figura 4. Hiperintensidad bitalámica, predominio izquierdo en T2.



Figura 5. Venografía por IMR a los 5 días de evolución con permeabilidad de sistema venoso cerebral superficial y profundo.

rragia y los infartos cerebrales causados por trombosis venosa cerebral llevan a herniación cerebral y muerte rápidamente.¹⁰ Sin embargo, la heparina no es un agente lítico y su modo de acción no es lisar el trombo, pero sí prevenir la progresión del mismo. En contraste, algunos expertos creen que la evidencia que apoya el uso de la anticoagulación es débil, que se deberían realizar más estudios, además sugieren que la cuestionable aceptación de la terapia con anticoagulación tiende a limitar la elección de otras maneras y potencialmente mejores formas de tratamiento.^{9,11} Han sido reportados otros manejos en pacientes, entre los cuales se menciona la terapia fibrinolítica sistémica endovascular.^{11,12} Existe un estudio realizado en modelo animal en donde se investigó el cambio del parénquima cerebral y los déficits neurológicos, aplicando enoxaparina, abciximab o rt-PA, concluyeron que la mayor recanalización del seno venoso ocluido fue obtenida por la lisis con el rt-PA en 85%,^{13,14} por lo que algunas autoridades de la investigación sugieren que aquel paciente el cual se deteriore a pesar del uso de la anticoagulación o aquel paciente que curse con mal pronóstico se debe de escalar la terapéutica a lisis del trombo, sugieren que el manejo fibrinolítico debe ser aplicado en pacientes con sintomatología leve sin hemorragia, mientras que otros sugieren esta terapia en aquellos pacientes que empeoren en su evolución.^{4,9} Esto indica que existen pacientes que no son candidatos al manejo con anticoagulación o que no van a mostrar respuesta a ésta, por lo que estos pacientes requieren terapia fibrinolítica, considerando que cerca de 15-30%, según el ISCVT cursa con pobre pronóstico, por lo tanto, este porcentaje puede ser manejado con terapia de reperfusión fibrinolítica.⁸ Encontramos que nuestro paciente estaba dentro de este porcentaje. En el *cuadro I* se muestra un resumen de factores pronósticos y predictores de muerte, por lo que se vuelve un caso interesante a la respuesta terapéutica. Se compara con otros casos reportados en la literatura por oclusión del sistema venoso profundo con distintas formas terapéuticas, presentaciones y respuesta al manejo (*cuadro II*).

CONCLUSIÓN

Nuestro paciente cursó con trombosis del sistema cerebral venoso profundo asociado a infarto talámico bilateral hiperagudo, mostró respuesta favorable a la terapéutica fibrinolítica con rt-PA y al manejo conjunto de cuidados neurocríticos, por lo que la

terapia de reperfusión fibrinolítica intravenosa en pacientes que cursen con trombosis venosa cerebral y deterioro neurológico progresivo debe ser considerada como tratamiento inicial. Son necesarios estudios futuros donde se fundamente de manera extensa su beneficio, prueba de ello, el (TO-ACT Trial) estudio en curso.⁴ El manejo que le fue dado a nuestro paciente fue con apego al tan usado refrán «tiempo es cerebro», que incluye el rápido reconocimiento del padecimiento, diagnóstico y tratamiento, en conjunto con los servicios correspondientes (Urgencias, Unidad de Cuidados Intensivos,Imagenología y Neurología) cada uno con la debida actitud y el adecuado conocimiento para conseguir y llevar a cabo las metas de tiempo y manejo del paciente con enfermedad vascular cerebral.

Claramente y bajo consentimiento informado del responsable del paciente, ya que es de gran importancia mencionar que esta decisión terapéutica fue llevada a cabo bajo todos los consentimientos y lineamientos requeridos, además fue realizada con todos los recursos necesarios para el diagnóstico, tratamiento y complicaciones probables del paciente neurocrítico. Por lo que dejamos claro que no estamos en contra de lo establecido, ni estamos imponiendo un manejo nuevo, pero sí tomarlo en cuenta por los resultados. No motivamos o generalizamos la realización de esta opción terapéutica, lo compartimos con la literatura con el objetivo de mostrar que en nuestro país existe capacidad de

Cuadro I. Características del paciente.

Edad	54 años
Género	Hombre
Síntoma inicial y presentación clínica	Cefalea en trueno, vómito, afasia, déficit motor del hemisferio derecho, hemiparesia derecha, deterioro neurológico progresivo
Etiología	Idiopática
Tiempo de evolución	30 minutos
Método diagnóstico	IRM, venografía por IRM
Sitio ocluido	Seno recto, seno transversal izquierdo
Asociado a Tratamiento	Infarto bitalámico, sin hemorragia Activador recombinante del plasminógeno tisular a la hora de iniciado el ictus, enoxaparina, como terapia posterior
Factores pronósticos o predictores de muerte	Edad, hombre, trombosis del sistema venoso profundo, hemiparesia, aumento del deterioro neurológico
Resultado	Favorable, Rankin 2

Cuadro II. Comparación con otros casos reportados en la literatura.

	Nuestro paciente	15	8	16	17
Edad	54 años	Tercera década de la vida			
Género	Hombre	Hombres: mujeres 1.5:5 por año			
Síntomas iniciales y presentación clínica	Cefalea, vómito, afasia, hemiparesia derecha, deterioro neurológico progresivo		Cefalea en 90% de los casos		
Etiología	Idiopática			25% idiopática	
Tiempo de evolución	30 minutos				Variable en tiempo
Método diagnóstico	TAC, IRM, venografía por IRM				
Sitio ocluido	Sistema venoso profundo, seno recto, seno transversal izquierdo	18% seno recto, seno transversal 41-45%			
Asociado a	Infarto hiperagudo bitalámico predominio izquierdo, sin hemorragia				
Factores pronósticos y predictores de muerte	Edad, trombosis del sistema venoso profundo, aumento del deterioro neurológico				
Tratamiento	rt-PA terapia inicial, enoxaparina, terapia posterior.				
Resultado	Favorable Rankin 2				
Referencias	18	19	10	20	
Edad		6 semanas a 65 años	23-74 años		
Género		41.6% hombres, 58.3% mujeres	81% mujeres, 19% hombres	Hombre	
Síntomas iniciales y presentación clínica	Cefalea 50%, náusea y vómito 33.3%, confusión 16.6%, hemiparesia 16.6%	50% cefalea, 25% hemiparesia, 10% vómito, 33.3% confusión	90.9% cefalea, 36.6% hemiparesia, 45.5% confusión	Cefalea	
Etiología		16.6% etiología idiopática			
Tiempo de evolución		< 1 h hasta 3 meses	45.5% agudos, 45.5% subagudos, 9% crónico	1 semana	
Método diagnóstico	42.5% IRM, 33.3% venografía por IRM				
Sitio ocluido	83.3% oclusión de seno recto, 8.3% oclusión de senos transversos	33.3% seno recto, 75% seno transversal	100% asociados a sistema venoso profundo, 54.54% seno recto		
Asociado a	87% asociado a lesión talámica	1% a hemorragia talámica	72.7% asociado a hemorragia e infarto		
Factores pronósticos y predictores de muerte		25% edad, 41.6% asociado a trombosis venosa del sistema venoso profundo	40.7% asociado a sistema venoso profundo, murieron		
Tratamiento		100% heparina, urokinasa endovascular con cateterización, terapia posterior, warfarina	10% Heparina, fibrinólisis, trombosucción		
Resultado	25% murieron, 20.8% recuperados	66.6% excelente, 16.6% bueno	100% murió	Favorable	

primer mundo y así motivar a los grandes centros de investigación, a centros de neurointensivismo, neurointervencionismo y concientizar el estudio para el mejor manejo del paciente con trombosis venosa cerebral. La medicina es evolutiva, no podemos descartar este manejo, si éste se aprobara en un futuro, este caso será histórico, desde luego también si se descartara.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007;6(2):162-170.
2. Khan M, Kamal AK, Wasay M. Controversies of treatment modalities for cerebral venous thrombosis. *Stroke Res Treat* 2010;2010:956302.
3. Kamal AK. Thrombolytic therapy in cerebral venous sinus thrombosis. *J Pak Med Assoc* 2006;56(11):538-540.
4. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42(4):1158-1192.
5. Vines FS, Davis DO. Clinical-radiological correlation in cerebral venous occlusive disease. *Radiology* 1971;98(1):9-22.
6. Christo PP, Carvalho GM, Gomes NAP. Cerebral venous thrombosis: study of fifteen cases and review of literature. *Rev Assoc Med Bras* 56(3):288-292.
7. Ford K, Sarwar M. Computed tomography of dural sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1981;2(6):539-543.
8. Ferro JM, Canhao P, Stam J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35(3):664-670.
9. Fries G, Wallenfang T, Hennen J, et al. Occlusion of the pig superior sagittal sinus, bridging and cortical veins: multistep evolution of sinus-vein thrombosis. *J Neurosurg* 1992;77(1):127-133.
10. Canhao P, Ferro JM, Lindgren AG, et al. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2005;36(8):1720-1725.
11. Wasay M, Bakshi R, Kojan S, et al. Nonrandomized comparison of local urokinase thrombolysis versus systemic heparin anticoagulation for superior sagittal sinus thrombosis. *Stroke* 2001;32(10):2310-2317.
12. Kim SY, Suh JH. Direct endovascular thrombolytic therapy for dural sinus thrombosis: infusion of alteplase. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18(4):639-645.
13. Wasay M, Kamal AK. Anticoagulation in cerebral venous sinus thrombosis: are we treating ourselves? *Arch Neurol* 2008;65(7):985-987.
14. Rottger C, Madlener K, Heil M, et al. Is heparin treatment the optimal management for cerebral venous thrombosis? Effect of abciximab, recombinant tissue plasminogen activator, and enoxaparin in experimentally induced superior sagittal sinus thrombosis. *Stroke* 2005;36(4):841-846.
15. De Bruijn SF, De Haan RJ, Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. For the cerebral venous sinus thrombosis study group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(1):105-108.
16. Saadatnia M, Fatehi F, Basiri K, et al. Cerebral venous sinus thrombosis risk factors. *Int J Stroke* 2009;4(2):111-123.
17. Einhaupl K, Stam J, Bousser MG, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol* 2010;17(10):1229-1235.
18. Herrmann KA, Sporer B, Yousry TA. Thrombosis of the internal cerebral vein associated with transient unilateral thalamic edema: a case report and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(8):1351-1355.
19. Horowitz M, Purdy P, Unwin H, et al. Treatment of dural sinus thrombosis using selective catheterization and urokinase. *Ann Neurol* 1995;38(1):58-67.
20. Hocker SE, Dafer RM, Hachein-Bey L. Successful delayed thrombolysis for cerebral venous and dural sinus thrombosis: a case report and review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17(6):429-432.

Correspondencia:

Mónica Edith Gálvez López

Teléfono: (55) 49856414

E-mail: me.galvez26@gmail.com