

# Trombosis venosa cerebral. Tratamiento mediante fibrinolisis local con alteplasa

Francisco de Asís Bravo • Fernando Delgado • Antonio Cano • M.<sup>a</sup> Dolores Bautista\*

Unidad de Neurorradiología. Servicio de Radiodiagnóstico. \*Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario «Reina Sofía». Córdoba.

## Cerebral venous thrombosis: treatment with local fibrinolysis plus alteplase

La trombosis venosa cerebral es una rara entidad con manifestaciones clínicas muy diversas, por lo que su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. Afecta a los senos durales con o sin extensión a las venas cerebrales. Tradicionalmente el diagnóstico se ha basado en el estudio angiográfico, aunque en la actualidad, se imponen nuevas técnicas de imagen no invasivas como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la angio-RM.

El tratamiento debe comprender una terapia sintomática y etiológica. Aunque parece razonable anticoagular a estos pacientes, esto es fuente de controversia. Al igual que en otros procesos como el tromboembolismo pulmonar y la trombosis coronaria, la aparición de nuevos y cada vez más seguros fármacos fibrinolíticos, junto con innovaciones técnicas en el campo de la neurorradiología intervencionista, permiten una nueva perspectiva en el manejo de estos pacientes.

Presentamos un caso de una paciente de 43 años de edad con trombosis del seno recto que fue tratada mediante trombolisis local con alteplasa (activador tisular del plasminógeno). Se describe la técnica realizada y se revisa la bibliografía al respecto.

**Palabras clave:** Trombosis venosa. Trombólisis. Angiografía cerebral.

Cerebral venous thrombosis is a rare entity with widely variable clinical signs; thus, a high degree of suspicion is required for diagnosis. It affects the dural sinuses and may or may not invade cerebral veins. The diagnosis has usually been based on an angiographic study although, at the present time, new noninvasive imaging techniques, such as computed tomography, magnetic resonance and magnetic resonance angiography, are being employed in a growing number of cases.

Treatment should involve symptomatic and etiologic therapy. Although anticoagulation would appear to be a reasonable option in these patients, it remains controversial. As in other processes such as pulmonary embolism and coronary thrombosis, the introduction of novel and increasingly safe fibrinolytic drugs, together with technical innovations in the field of interventional neuroradiology, is changing the perspectives for the management of these patients.

We present the case of a 43-year-old woman with right sinus thrombosis who was treated with local thrombolysis plus alteplase (tissue plasminogen activator). The authors describe the technique employed and review the literature.

**Key words:** Venous thrombosis. Thrombolysis. Cerebral angiography.

**L**a trombosis venosa cerebral es una rara entidad descrita por Ribes a principios del siglo XIX.<sup>1</sup> Su verdadera incidencia se desconoce aunque es probable que sea infradiagnosticada.<sup>2</sup> En las series publicadas se ha constatado un ligero predominio en mujeres.<sup>1,2</sup> Pueden distinguirse dos grandes grupos etiológicos: 1) séptica, en relación con procesos infecciosos regionales, y 2) aseptica, ligado a múltiples factores predisponentes como la toma de anticonceptivos orales, embarazo, trastornos de la coagulación, etc. Puede cursar clínicamente con signos y síntomas muy variables, como cefalea, vómitos, crisis comiciales, déficit motores o sensitivos, etc., lo que requiere una alta sospecha clínica para su diagnóstico.<sup>2</sup>

Tradicionalmente ha sido la angiografía la prueba diagnóstica de elección. En la actualidad, las nuevas técnicas de imagen como la TC, la RM y la angio-RM pueden proporcionar un diagnóstico rápido que es imprescindible para un tratamiento precoz.<sup>3</sup> Los hallazgos en la TC obedecen a tres mecanismos: 1) a la visualización del trombo venoso: signo de la cuerda, del triángulo denso y, tras la administración de contraste, el signo del delta vacío; 2) a la circulación venosa colateral: realce de las circunvoluciones y de las venas medulares tras la administración de contraste; y 3) a la afectación del parénquima cerebral en forma de edema cerebral e infartos venosos, que pueden ser hemorrágicos. La TC puede ser normal en el 10-20% de los casos.<sup>2,4</sup> En la RM se aprecia la alteración de señal intraluminal correspondiente al trombo venoso<sup>2,5</sup> que va a depender de la antigüedad del coágulo. Así mismo, se pueden detectar las alteraciones en relación con la circulación venosa colateral y las secundarias al infarto venoso cuando éste se produce. La angiografía mediante RM proporciona una mejor visualización de las estructuras venosas intracerebrales y permite valorar variantes anatómicas.<sup>3</sup>

El manejo de estos pacientes se basa en un tratamiento sintomático o de soporte, etiológico y antitrombótico. Presentamos un caso de una paciente con trombosis cerebral del sistema venoso profundo que respondió de forma muy favorable tras ser tratada mediante trombolisis local administrando alteplasa. La alteplasa

Bravo FA, Delgado F, Cano A, et al. Trombosis venosa cerebral. Tratamiento mediante fibrinolisis local con alteplasa. Radiología 2002;44(1):23-26.

*Correspondencia:*

ANTONIO CANO SÁNCHEZ. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario «Reina Sofía». Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. E-mail: acano@sofia.hrs.sas.cica.es

Recibido: 31-VIII-2001.

Aceptado: 3-I-2002.

o activador tisular del plasminógeno (rt-PA, del inglés *recombinant tissue-type plasminogen activator*) es una glucoproteína que activa directamente el plasminógeno a plasmina.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 43 años de edad con historia de cuatro días de evolución de vómitos que respondieron parcialmente a antieméticos y, un día antes del ingreso, deterioro del nivel de conciencia junto con crisis comiciales tonicoclónicas. A su llegada presentaba desconexión con el medio, sin que se objetivaran déficit motores ni afectación de pares craneales. Se realizó una TC craneal urgente sin contraste donde se apreciaron signos radiológicos compatibles con trombosis venosa (Fig. 1). Ante este diagnóstico se inició tratamiento anticoagulante con heparina. A las 72 horas del ingreso debido al deterioro clínico de la paciente, con disminución progresiva del nivel de conciencia alcanzando un Glasgow de 6, se decidió realizar una nueva TC craneal y una angiografía para plantear un posible tratamiento trombolítico.

En la angiografía convencional, mediante abordaje de la arteria femoral derecha, se objetivó trombosis total de ambas venas cerebrales internas y del seno recto (Fig. 2). Posteriormente, se procedió a cateterizar la vena femoral izquierda (introduktor 6F Cordis®) y a su través se pasó un catéter tutor (Envoy 6F Cordis®) que se dejó en el golfo de la yugular derecha. En él se introdujo un catéter (Tempo Multipurpose® 4 F de 125 cm) que se colocó en el seno transverso derecho. Por su luz se insertó un microcatéter (Prowler® 10) y una guía hidrofílica (Terumo® 0,012") se alcanzó el seno recto y, tras atravesar el trombo, se injectó contraste, apreciándose abundantes defectos de repleción en el seno y nula visualización de las venas cerebrales internas (Fig. 3). Una vez colocado el microcatéter en el seno recto se procedió a instilar manualmente alteplasa (Actilyse® Boehringer Ingelheim SA) a la dosis de 1 mg/minuto hasta un total de 15 ml. Cada vez que se procedía a administrar un 1 mg se retiraba el microcatéter caudalmente. Posteriormente se mantuvo una perfusión de 50 mg a pasar en dos ho-

ras. Pasado este tiempo, se retiró el catéter y se mantuvo la anticoagulación con heparina y, unos días más tarde, se inició anticoagulación oral.

A las seis semanas, en el curso de las cuales tuvo un episodio de neumonía que respondió satisfactoriamente al tratamiento, la paciente presentaba una franca mejoría con nivel de conciencia normal y sin déficit motores. Se realizó una RM y una angio-RM (Fig. 4) apreciándose permeabilidad de las venas cerebrales internas y del seno recto así como resolución de la afectación parenquimatosa.

## DISCUSIÓN

Aunque recientes estudios retrospectivos señalan que la mayoría de los pacientes con trombosis venosa cerebral tienen una evolución favorable,<sup>1</sup> resulta difícil saber individualmente qué pacientes van a tener un mal pronóstico. Entre las distintas series publicadas la mortalidad oscila entre el 15% y el 30%.<sup>6</sup> Los hallazgos clínicos que implican un peor pronóstico son una rápida instauración del cuadro, una disminución del nivel de conciencia precoz, la presencia de signos focales, crisis comiciales e infección concomitante.<sup>6</sup>

Parece claro establecer un tratamiento sintomático para combatir la hipertensión intracranal y las crisis comiciales que puedan presentarse. Asimismo, en las asociadas a procesos infecciosos regionales, hay que instaurar tratamiento antibiótico e incluso proceder al desbridamiento o limpieza quirúrgica de la zona afectada.

El tratamiento antitrombótico es fuente de controversia. Mientras algunos autores refieren que no hay evidencia científica para utilizar terapia anticoagulante,<sup>7</sup> son muchos los que abogan por esta alternativa. Sólo hay dos ensayos clínicos controlados y asignados al azar del tratamiento con heparina.<sup>6,8</sup> Ambos mostraron la seguridad del uso de heparina (no hubo incidencia de hemorragias) y la evolución de los pacientes tratados fue mejor, aunque no de manera estadísticamente significativa.

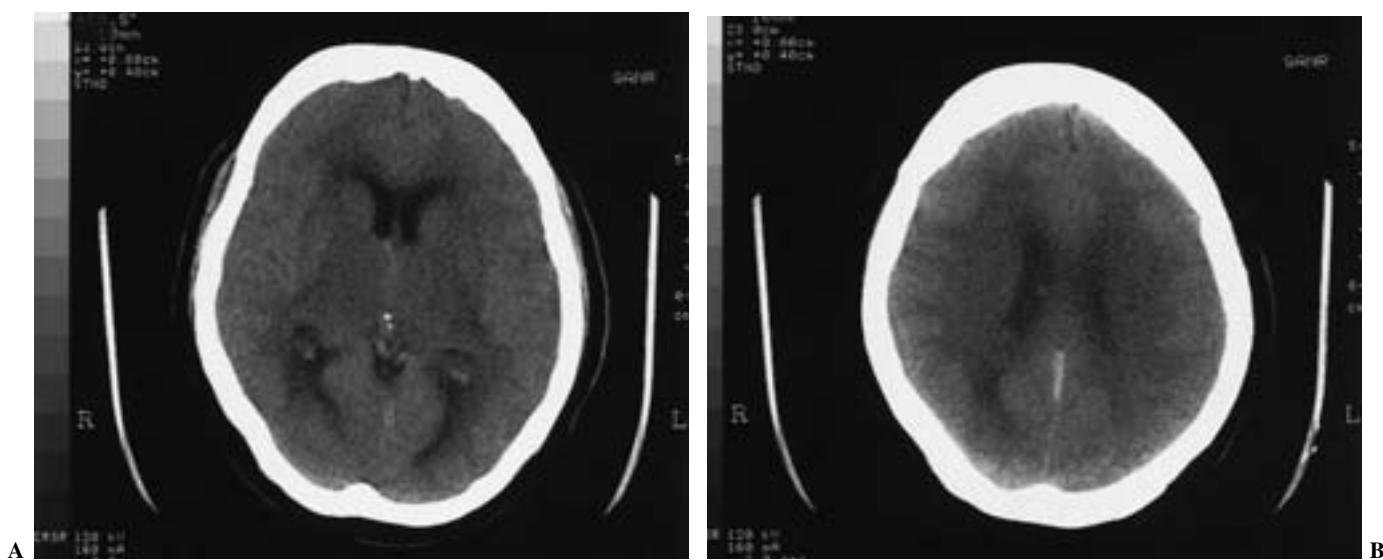


Fig. 1.—TC craneal sin contraste (al ingreso). (A) Imágenes de baja atenuación en los núcleos de la base y ambos tálamos. Hiperdensidad en el seno recto y las venas cerebrales internas. (B) Afectación generalizada de la sustancia blanca y seno recto hiperdenso.

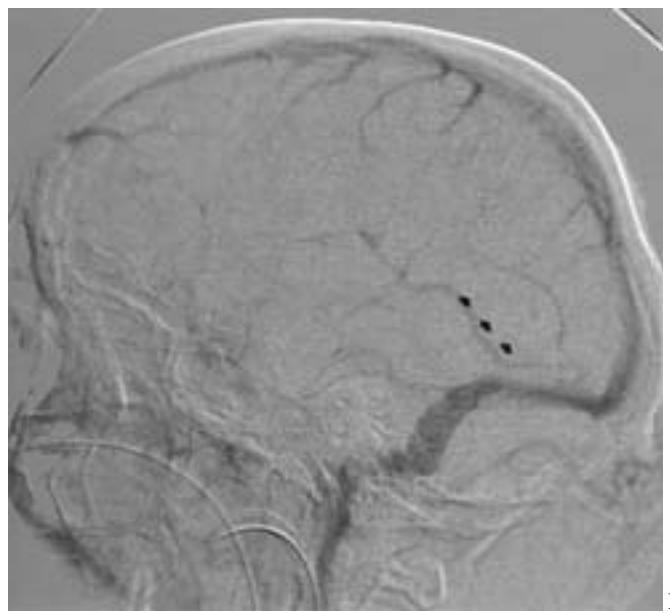
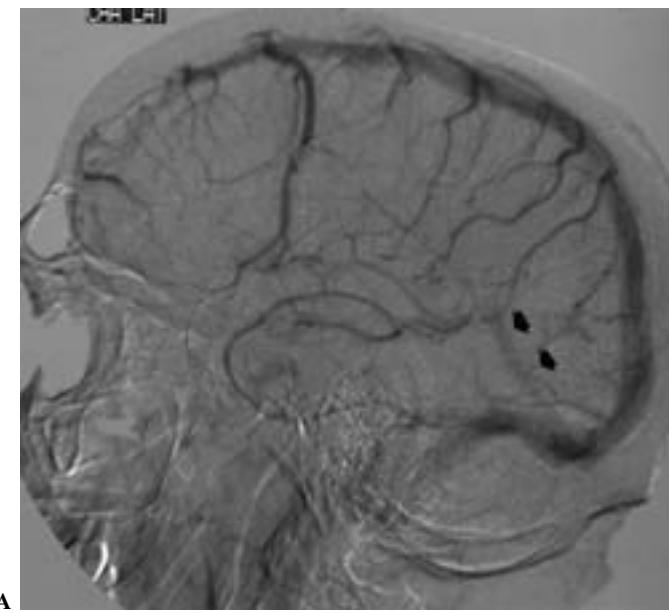


Fig. 2.—Angiografía arterial en fase venosa (proyección lateral). (A) Aspecto normal del seno recto (flechas) y sistema venoso profundo en un sujeto con sistema venoso permeable. (B) Nula visualización del seno recto que no se rellena de contraste en el caso que presentamos (las flechas indican el trayecto teórico del seno).

El tratamiento trombolítico carece de estudios controlados y ha sido descrito tanto por instilación local como por vía intravenosa, siempre acompañado de heparina. Ha sido descrita una evolución favorable sin morbilidad importante asociada en varias series con urocinasa,<sup>9-11</sup> urocinasa con fragmentación mecánica del trombo<sup>12-13</sup> estreptocinasa y rt-PA.<sup>14-18</sup> El mecanismo de acción es distinto; mientras que el rt-PA tiene una alta afinidad

por la fibrina, la urocinasa y la estreptocinasa activan el sistema plasminógeno-plasmina.<sup>6</sup> La elección de uno u otro no ha sido respaldado por evidencia científica alguna, aunque el rt-PA actúa más rápidamente en la lisis del trombo<sup>18</sup> y tiene propiedades farmacológicas fibrino-selectivas.<sup>16</sup>

En nuestro caso, se utilizó alteplasa para intentar restaurar el flujo venoso lo más precozmente posible. Las dosis no están claramente establecidas y, por ahora, son muy variables. Tampoco está establecido si la trombolisis debe continuar hasta la completa disolución del trombo o bastaría con un restablecimiento del flujo. En los estudios publicados no hay uniformidad en cuanto a estos dos aspectos. Frey et al<sup>18</sup> trataron a tres pacientes con rt-PA mediante un bolo de 5 mg seguido de una perfusión que oscilaba

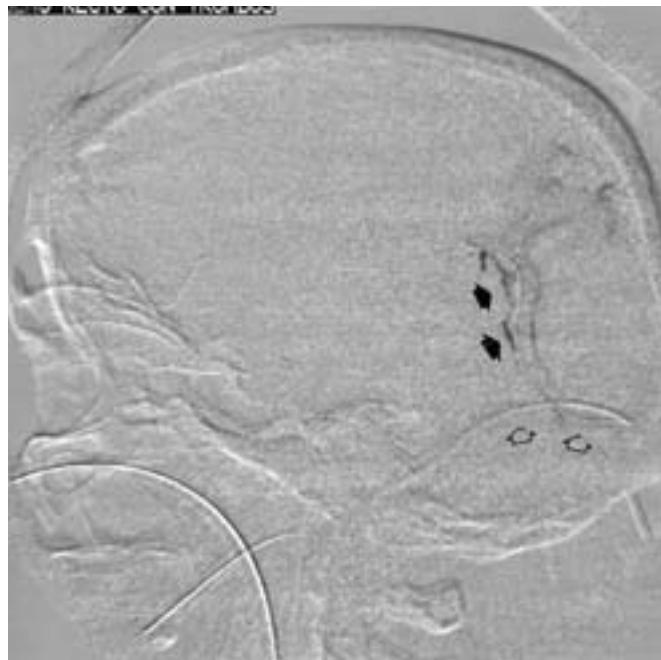


Fig. 3.—Angiografía venosa (proyección lateral). Se aprecia el microcatéter a través del seno transverso derecho (flechas transparentes) alojado en el seno recto y un gran trombo dibujado por el contraste (flechas negras).

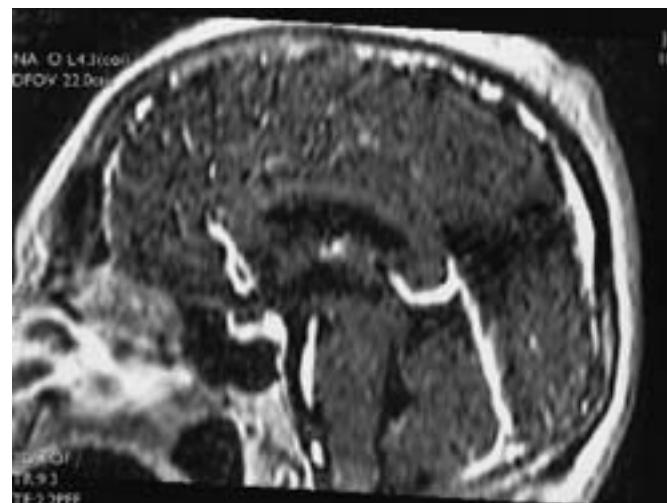


Fig. 4.—Angio-RM con técnica 3D con gadolinio. Partición correspondiente a la línea media, donde se comprueba la permeabilidad del seno recto y de la vena de Galeno.

entre los 24 mg y 72 mg durante uno o dos días. Renowden et al<sup>15</sup> refieren un caso tratado localmente con 65 mg de rt-PA. Kim y Suh<sup>16</sup> realizan una pauta de 10 mg en 10 minutos seguidos de una perfusión de 50 mg en tres horas, posteriormente administran 5 mg por hora hasta la completa disolución del trombo o hasta alcanzar los 100 mg al día. En nuestro caso, decidimos terminar la instilación manual (1 mg/minuto) al alcanzar los 15 mg (cuando ya se restableció el flujo en el seno recto que estaba ocluido) y continuar con una perfusión de 50 mg durante dos horas.

La aparición de sangrado es el principal riesgo que impone el lógico temor a la práctica de esta técnica terapéutica. El trabajo de Frey et al<sup>14</sup> sobre doce pacientes tratados con rt-PA mostró dos casos de transformación hemorrágica sintomática mientras que Kim y Suh<sup>16</sup> no presentaron ningún caso de sangrado en su serie de nueve pacientes.

El desconocimiento de la historia natural de la enfermedad y la gran variedad de causas y de formas clínicas, hace necesario valorar cada caso y actuar individualmente. Ante un paciente diagnosticado de trombosis venosa cerebral, parece razonable instaurar tratamiento anticoagulante con heparina y reservar la trombolisis para aquellos que, a pesar de estar anticoagulados, presentan un deterioro neurológico progresivo. En el caso que presentamos, la paciente respondió de forma satisfactoria al tratamiento trombolítico con alteplasa, repermeabilizándose los vasos venosos trombosados y desapareciendo la sintomatología neurológica. No obstante hacen falta estudios prospectivos controlados para definir mejor la pauta terapéutica a seguir en los pacientes con trombosis venosa cerebral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Beltran-Blasco I. Trombosis venosas intracraneales. Rev Neurol 1997;25(140):569-75.
2. Lleó A, Martí-Fábregas J, Guardia E, Martí-Vilalta JL. Trombosis venosa cerebral. Estudio de 17 casos. Med Clin 1999;113:537-40.
3. Perkin GD. Cerebral venous thrombosis: developments in imaging and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;59:1-3.
4. Rao KCVG, Knipp HC, Wagner EJ. Computed tomographic findings in cerebral sinus and venous thrombosis. Radiology 1981;140:391-8.
5. Isensee CH, Reul J, Thron A. magnetic resonance imaging of thrombosed dural sinus. Stroke 1994;25:29-34.
6. Benamer HTS, Bone I. Cerebral venous thrombosis: anticoagulants or thrombolytic therapy? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69: 427-30.
7. Lewis MB. Cerebral venous thrombosis: Nothing, heparin, or local thrombolysis? Stroke 1999;30(8):1729.
8. De Brujin SFTM, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with Low-Molecular-Weight Heparin for cerebral sinus thrombosis. Stroke 1999;30:484-8.
9. Gordon Smith A, Cornblath WT, Deveikis JP. Local thrombolytic therapy in deep cerebral venous thrombosis. Neurology 1997;48: 1613-9.
10. Spearman MP, Jungreis CA, Wehner JJ, Gerszten PC, Welch WC. Endovascular thrombolysis in deep cerebral venous thrombosis. AJNR Am J Neuroradiol 1997;18:502-6.
11. Rael JR, Orrison WW, Baldwin N, Sell J. Direct thrombolysis of superior sagittal sinus thrombosis with coexisting intracranial hemorrhage. AJNR Am J Neuroradiol 1997;18:1238-42.
12. Philips MF, Bagley LJ, Sinson GP, Raps EC, Galetta SL, Zager EL, et al. Endovascular thrombolysis for symptomatic cerebral venous thrombosis. J Neurosurg 1999;90:65-71.
13. Chow K, Gobin P, Saber J, Kidwell C, Dong O, Viñuela F. Endovascular treatment of dural sinus thrombosis with rheolytic thrombectomy and intra-arterial thrombolysis. Stroke 2000;31:1420-5.
14. Frey JL, Muro GJ, McDougall CG, Dean BL, Jahnke HK. Cerebral venous thrombosis. Combined intrathrombous rtPA and intravenous heparin. Stroke 1999;30:489-94.
15. Renowden SA, Oxbury J, Molyneux AJ. Venous sinus thrombosis: the use of thrombolysis. Clin Radiol 1997;52:396-9.
16. Kim SY, Suh JH. Direct endovascular thrombolytic therapy for dural sinus thrombosis: infusion of alteplase. AJNR Am J Neuroradiol 1991;18:639-45.
17. Preter M, Tzourio C, Ameri A, Bousser MG. Long-term prognosis in cerebral venous thrombosis. Follow-up of 77 patients. Stroke 1996;27:243-6.
18. Frey J, Hasan S, Dean B, Hodate J, Borden N. Intrathrombus administration of rt-PA in intracranial venous thrombosis. Neurology 1996;46(Suppl):255.