

GUÍA NEUROLÓGICA 8

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

CAPÍTULO 10

TROMBOSIS DE LAS VENAS Y SENOS CEREBRALES

CARLOS EDUARDO RIVERA ORDOÑEZ

RESIDENTE II AÑO, NEUROLOGÍA, FACULTAD DE MEDICINA,
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA. BOGOTÁ.

GERMÁN ENRIQUE PÉREZ R

PROFESOR MEDICINA INTERNA. UNIVERSIDAD NACIONAL DE
COLOMBIA

CORRESPONDENCIA

e-mail: geperezr@unal.edu.co

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa cerebral y de los senos venosos (TSVC) es una patología que ocurre en todos los grupos de edades, con dos picos de incidencia, entre los neonatos y otro en la tercera década de la vida, preferiblemente mujeres en edad fértil (1, 2). Algunas condiciones predisponentes tales como las trombofilias genéticamente heredadas, las condiciones fisiológicas como la gestación y el periodo periparto, incluyendo el último trimestre del embarazo y el puerperio, así como el consumo de anticonceptivos orales se consideran factores de riesgo para desarrollar trombosis de senos venosos (3). Otras entidades adquiridas como las enfermedades sistémicas, las infecciones y el trauma entre otros, pueden facilitar la aparición de trombosis venosa en pacientes con susceptibilidad determinada genéticamente para estados protrombóticos (4). Se estima que la incidencia anual es de 3-4 casos por cada 10 millones de personas, pero puede incrementarse a ocho casos por millón en la población pediátrica (2, 5). El diagnóstico no siempre es fácil debido al amplio espectro de síntomas y a la gran variabilidad en el curso clínico de esta entidad.

La opción terapéutica propuesta para contrarrestar la continuidad del proceso trombótico esta fundamentada en la antiagulación plena con heparina no fraccionada (HNF), que además previene complicaciones derivadas del fenómeno trombótico tales como el embolismo pulmonar. Sin embargo, se ha generado gran controversia con respecto a su utilidad debido a la tendencia de los infartos venosos a hacer transformación hemorrágica. Algunos autores piensan que no se puede extraer evidencia contundente de los estudios revisados para hacer una recomendación inequívoca de la heparina como tratamiento de la trombosis de venas y senos duros intracerebrales

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico de presentación depende en gran parte de la extensión, localización y actividad del proceso trombótico al igual que de la presencia de colaterales venosas. La mitad de los pacientes con trombosis de senos venosos presentan evidencia clínica de lesión cerebral. La cefalea es el síntoma mas frecuente pero a la vez el menos especifico en la TVSC y se presenta en 75-95 por ciento de los casos (1,2,6). El dolor aparece de forma insidiosa y aumenta gradualmente en el transcurso de un par de días haciéndose severo y difuso. Si embargo, también puede iniciarse de forma súbita, imitando o produciendo el cuadro de una hemorragia subaracnoidea. La cefalea precede la aparición de otros signos y síntomas de déficit neurológico en 70-75 por ciento de todos lo casos (7). Se presentan crisis convulsivas focales o generalizadas en cerca de 40 por ciento de los pacientes, con una incidencia más alta (76%) en TVSC periparto (2,3,6,8). Las crisis ocurren con mayor frecuencia que en pacientes con infarto arterial. En la mayoría de los casos (50%) las crisis son focales y autolimitadas, sin embargo pueden generalizarse y conducir a una situación amenazante para la vida como lo es el estado convulsivo. Dentro de las crisis focales, son frecuentes aquellas con fenomenología y progresión Jacksoniana. En algunas pequeñas series alemanas se ha descrito la presencia de hemiparesia post-ictal hasta en 40 por ciento de los casos (2). Debido a que la parálisis de Todd (post-convulsiva) es un fenómeno poco frecuente en el paciente adulto con enfermedad neurológica, podría ser un buen indicador de TVSC como evento causal, particularmente si se presenta de forma alternante entre los dos hemisferios.

Dentro de los signos y síntomas de focalización neurológica se incluyen déficits de localización central tanto motores como sensitivos, afasia y hemianopsia. Característica, pero poco frecuente, es la ocurrencia de síntomas hemisféricos unilaterales como hemiparesia o afasia seguidos por síntomas del hemisferio contralateral en el transcurso de horas o días. Esto se debe al desarrollo de lesiones corticales en ambos lados del seno sagital superior trombosado. Cuando se compromete el sistema venoso profundo (seno recto y sus ramas) se causan lesiones de localización central, siendo las localizaciones talámicas bilaterales las más representativas (Figura 1) (9).

El cuadro sintomático puede ir desde cambios comportamentales pasando por el *delirium*, la amnesia, el mutismo y hasta alteraciones severas del estado de conciencia (10). Cuando ocurre un infarto isquémico o hemorrágico unilateral de grandes proporciones se ocasiona un fenómeno compresivo sobre el diencéfalo y el tallo cerebral, conduciendo al paciente al coma y consecuentemente a la muerte por herniación cerebral si no se trata a tiempo. La presencia de cefalea, emesis y ataxia de instalación aguda o subaguda debe hacer sospechar en trombosis de la vena cerebelosa. Estos hallazgos están frecuentemente asociados al compromiso concomitante de los senos laterales y el seno recto.

El seno cavernoso drena la sangre de las orbitas a través de las venas oftálmicas y de la porción anterior de la base del cerebro a través de las venas cerebrales mediales y el seno eseno-parietal. Debido a su localización, la trombosis del seno cavernoso esta en relación con la extensión de procesos infecciosos que tienen su origen en la cara o sinusitis esfenoidal. Los pacientes se presentan con cefalea, fiebre, edema periorbitario, quemosis, proptosis y oftalmoplejía dolorosa. Ocasionalmente el cuadro tiene una presentación más insidiosa, con parálisis del sexto nervio craneal solo o en combinación con los nervios troclear y oculomotor, quemosis leve y proptosis. La trombosis del seno cavernoso representa cerca del 5 por ciento de todos los casos de TVSC.

El síndrome de hipertensión intracraneana aislada (HIA) caracterizado por cefalea, nauseas-emesis, visión borrosa (papiledema) y diplopía, debido a la compresión del sexto nervio craneal, se constituye como el patrón más homogéneo de presentación clínica en pacientes con TVSC, presentándose en 20-40 por ciento de todos los casos (9). La causa para la aparición de esta sintomatología aun no está clara. Se ha propuesto la obstrucción parcial del drenaje venoso como el evento cardinal en los pacientes con HIA. En un estudio, Farb-Vanek y cols encontraron, mediante venografías por resonancia magnética, la presencia de senos transversos estrechos en su porción distal en 27 de 29 pacientes con HIA. Ninguno de los pacientes tenía evidencia inmediata o previa de TVSC. Sin embargo, aun permanece sin aclararse si la estenosis venosa es la causa primaria o el resultado de la HIA, ya



FIGURA 1. TC QUE EVIDENCIA EDEMA TALÁMICO BILATERAL DEBIDO A LA TROMBOSIS DEL SENO RECTO.

que la compresión externa debida al aumento en la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) podría explicar el cambio de calibre de las estructuras venosas (11).

En algunos estudios prospectivos, la hemorragia intracraneana (HIC) ocurre en 35-50 por ciento de los casos de TVSC (2, 8, 12). El coma y la presencia de HIC son los factores pronóstico más importantes de un pobre desenlace, definido como muerte o dependencia a los tres meses del episodio de TSVC (1). Los hallazgos radiológicos muestran generalmente múltiples hemorragias intraparenquimatosas rodeadas por tejido cerebral sano o por lesiones hipodensas de tamaño variable compatibles con infartos hemorrágicos venosos. La presencia de hematomas subdurales y de hemorragia subaracnoidea, sola o en combinación con hemorragia intraparenquimatosas no son frecuentes, pero se ha reportado en algunas series de casos.

CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO

Las condiciones capaces de causar TVSC son variadas y no se diferencian de aquellas que causan trombosis venosa en otras partes del cuerpo con excepción de algunas causas locales tales como: trauma craneano, neoplasias, proceso infecciosos y malformaciones arteriovenosas entre otros (Tabla 1) (5, 6, 13).

Casi siempre, es posible identificar la presencia de algún factor de riesgo pro-trombótico hasta en 75 por ciento de los pacientes con trombosis de senos venosos. Los factores hormonales y las trombofilias hereditarias juegan un papel fundamental en la etiología de esta patología. Algunas de las trombofilias más frecuente son la mutación de factor V de Leiden (14), la mutación

Tabla 1. Factores asociados con el desarrollo de TSVC.

<p>Estados Protrombóticos adquiridos</p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome nefrótico Homocisteinemia Anticuerpos antifosfolípidos Embarazo Puerperio 	<p>Condiciones Hematológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Leucemia Policitemia Trombocitosis Hemoglobinuria paroxística nocturna
<p>Condiciones Genéticas pro-trombóticas</p> <ul style="list-style-type: none"> Deficiencia de proteína S y C Deficiencia de antitrombina Mutación en el factor V de Leiden Mutación en la posición 20210 (substitución A por G) del gen de Protrombina Homocisteinemia por mutación en la MTHF reductasa 	<p>Infecciones</p> <ul style="list-style-type: none"> Infecciones sistémicas Otitis, mastoiditis, sinusitis Meningitis
<p>Enfermedades Inflamatorias</p> <ul style="list-style-type: none"> Sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico Granulomatosis de Wegener Síndrome de Behçet Enfermedad intestinal inflamatoria 	<p>Causas Mecánicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Trauma craneoencefálico Procedimientos neuroquirúrgicos Cateterización de la V. yugular Punción lumbar
	<p>Drogas</p> <ul style="list-style-type: none"> Anticonceptivos orales Asparaginasa
	<p>Misceláneos</p> <ul style="list-style-type: none"> Cáncer Deshidratación (niños)

20210GA en el gen de protrombina (15), deficiencia de antitrombina (9), deficiencia proteínas C y S de la coagulación (16, 17). Cerca de 20 a 30 por ciento de los pacientes con TVSC padecen de algún tipo de trombofilia. En orden de frecuencia y de manera análoga a la de los pacientes con trombosis venosa extracerebral, la mutación en el factor V de Leiden (15-17%) y la mutación en el gen de protrombina (10-12%) son las trombofilias más frecuentes en pacientes con TVSC (18), mientras que la deficiencia de antitrombina, proteína C y S solo se encuentra en 2-6 por ciento de los pacientes (16).

La asociación entre la TVSC y el embarazo y el puerperio esta claramente establecida y se mantiene como una causa importante de mortalidad y morbilidad materna en los países en vía de desarrollo. En los estudios europeos, la TVSC asociada al embarazo ocurre en un 7-14 por ciento, siendo el puerperio el momento en el cual se presentan la mayoría de los casos. En el estudio publicado por Lanska y cols, 2000. La frecuencia de trombosis de senos venosos periparto y postparto fue de 12 casos por cada 100,000 nacimientos, cifras ligeramente por debajo de los casos reportados de infarto cerebral arterial periparto (19). Los estudios de casos y controles han mostrado un aumento del riesgo de trombosis de senos venosos en mujeres usuarias de anticonceptivos orales (AO) (20, 21), especialmente aquellos de tercera generación que contienen gestodeno o desogestrel (22). El riesgo relativo (RR) para desarrollar TVSC en mujeres consumidoras de AO es de 4-13 (21). Otra evidencia adicional para esta relación es el cambio en la frecuencia de casos por género a través del tiempo. Hasta mediados de los años setenta, hombres y mujeres se veían afectados de forma equitativa, desde el inicio de la anticoncepción oral farmacológica se ha presentado un predominio femenino significativo, sobre todo en adultos jóvenes con trombosis de senos venosos (70-80% de los casos se presentan en mujeres en edad fértil) pero no en niños o ancianos. Los trabajos de Vanderbroucke y Rosing, 2001, apoyan la evidencia de que los AO tienen un efecto protrombótico (23).

A menudo, algunos factores precipitantes como es el caso del trauma y las infecciones locales pueden producir trombosis de los senos venosos en pacientes con riesgo aumentado, genéticamente determinado. Las causas mecánicas de la TVSC son el trauma cráneo-encefálico y la lesión directa sobre los senos o las venas yugulares (cateterización). Inclusive se han reportado casos de trombosis de senos luego de una punción lumbar (24), posiblemente por el descenso del cerebro a consecuencia de la disminución en la presión de LCR, con la consiguiente tracción de las venas corticales y de los senos, apoyando la idea de que la deformación de las paredes venosas podría inducir trombosis. El diagnóstico de TVSC luego de una punción lumbar es complicado debido a que la cefalea es atribuida a la punción per se y no a la ocurrencia del fenómeno trombótico. Característicamente la cefalea post punción empeora con los cambios posturales y mejora con el reposo en decúbito supino, resolviéndose en unos pocos días. A diferencia de la cefalea asociada a TVSC donde no hay modificación del dolor con la postura y la cefalea tiende a empeorar con el transcurso de los días.

La trombosis de senos pueden ser el resultado de infecciones cráneo faciales complicadas. Tal es el caso de la otitis y la mastoiditis donde los senos transversos y sigmoideos adyacentes se pueden trombosar. La frecuencia de trombosis de senos venosos por etiología infecciosa ha disminuido con el transcurso de los años luego de la introducción de la terapia antibiótica y varía entre 6-12 por ciento de los casos en las grandes series de adultos con TVSC (25, 26). En la población pediátrica, la sepsis neonatal y la otitis representan una causa frecuente de TVSC

asociada a infección sistémica y local, respectivamente (5). La trombosis de senos cavernosos esta directamente relacionada con infecciones de los senos paranasales, especialmente etmoidal y esfenoidal, la orbita o la cara. Sin embargo, a pesar de estudios minuciosos y de la descripción de nuevos casos la etiología de la TVSC se desconoce hasta en un 35 por ciento (26).

PATOGÉNESIS

Se han propuesto dos mecanismos distintos para poder entender los signos y síntomas de la TVSC, con la salvedad de que en la mayoría de los pacientes estos procesos ocurren de forma simultánea. El primero, la trombosis de las venas cerebrales, produce síntomas tales como el edema cerebral localizado y el infarto venoso del territorio drenado. El estudio patológico evidencia venas edematizadas, aumentadas de tamaño, hemorragia petequial (Figura 2) edema cerebral y daño neuronal a consecuencia de la isquemia. La oclusión trombótica de las venas produce un aumento en la presión intraluminal de venas y capilares promoviendo la diapedesis eritrocitaria, lo que explica la alta frecuencia de infartos hemorrágicos en la TVSC (41). El componente hemorrágico puede aumentar de tamaño y convertirse en grandes hematomas con una presentación característica en el estudio tomográfico de cerebro (Figura 3). Dos tipos distintos de edema cerebral se generan a consecuencia de la oclusión venosa. El edema citotóxico a consecuencia de la isquemia, lesionando las bombas de la membrana celular dependientes de energía y produciendo edema intracelular. El edema vasogénico aparece en respuesta a la pérdida de la continuidad en la barrera hemato-encefálica, permitiendo el paso de plasma al espacio intersticial (27, 28).

El segundo mecanismo es el desarrollo de hipertensión intracraneana como resultado de la oclusión de los senos venosos (Figura 4). Generalmente, el LCR es llevado desde los ventrículos hasta las vellosidades aracnoideas a través del espacio subaracnoideo que se distribuye tanto en la porción basal como en la superficie cerebral. Es allí, en las vellosidades aracnoideas donde el LCR se absorbe y se drena hacia el seno sagital superior. Si se produce una trombosis del seno se aumenta la presión venosa, se altera la absorción del LCR y consecuentemente se genera un aumento de la presión intracraneana. Debido a que la interrupción en el drenaje del LCR ocurre al final de su vía de transporte, no se genera un gradiente de presión entre el espacio sub-aracnoideo y los ventrículos, por lo que la hidrocefalia no es una complicación habitual de la trombosis de senos venosos.

DIAGNÓSTICO

Debido a que la presentación clínica es muy variable, el diagnóstico de la TVSC debe considerarse en pacientes jóvenes y adultos de edad media con cefalea de reciente inicio, de características poco usuales para el paciente, se acompañe o no de síntomas de focalización neurológica similares a los de un ACV en máximo cuando no existen factores de riesgo vascular. Son los hallazgos tomográficos los que confirman la sospecha diagnóstica. Usualmente el primer estudio que se realiza en el servicio de urgencias es la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo (5, 21). El signo directo de TVSC que se observa con mayor frecuencia es el del “triángulo vacío” o signo delta (25-30%), que resulta de la ausencia de llenado en la confluencia de los senos (tórcula) luego de la administración de contraste. Este signo puede estar ausente

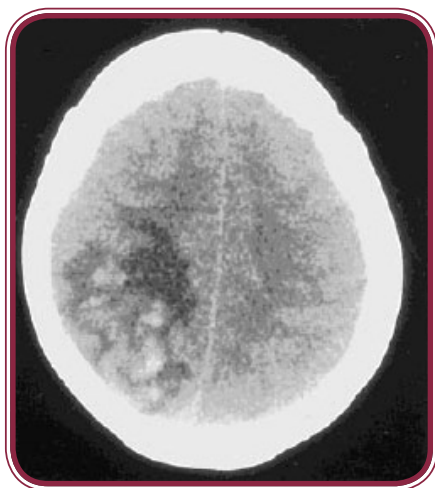


Figura 2. TAC simple de cráneo con múltiples hemorragias pequeñas en el hemisferio derecho en una gran hipodensidad. Es la imagen típica de un infarto hemorrágico con edema asociado en un paciente con trombosis extensa del seno sagital superior.

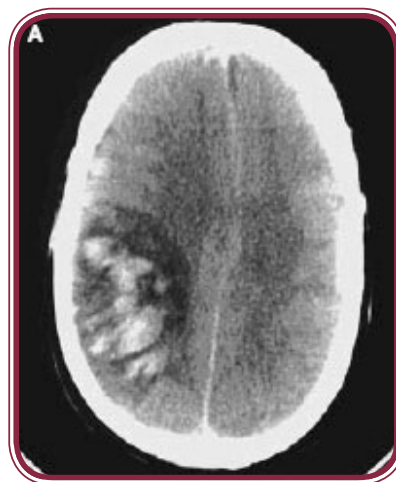


Figura 3. Tac simple de cráneo Muestra un infarto extenso en el lóbulo parietal derecho en un paciente con trombosis del seno sagital superior. El infarto es hemorrágico. Hay desplazamiento de la línea media hacia la izquierda como resultado del edema y del efecto compresivo generado por el área infartada.

si no hay compromiso de la porción posterior del seno sagital superior o si la TAC es tomada durante los cinco primeros días luego del inicio de los síntomas (5). Otros signos directos como la visualización de una imagen densa correspondiente a una vena cortical trombada (signo de la cuerda) y el signo del triángulo denso, correspondiente a la presencia de un trombo fresco en la parte posterior del seno sagital superior, se aprecian en pocas ocasiones. La TAC revela con frecuencia signos inespecíficos tales como edema cerebral local o generalizado (40-70%), realce intenso de la *falx cerebri* y del tentorio luego del suministro de contraste (20%), lesiones hipodensas localizadas (que pueden corresponder a edema o a infartos venosos) áreas hiperdensas que representan infartos hemorrágicos (10-40%) y realce de las circunvoluciones hasta en un 20 por ciento de los casos (21). A pesar de lo anterior, la TAC puede ser normal en 25-30 por ciento de los pacientes. El valor diagnóstico de la TAC de cráneo radica en la capacidad de confirmar o descartar otras condiciones tales como el ACV, lesiones neoplásicas o abscesos cerebrales que debuten con clínica similar a la de la TVSC. Una ayuda diagnóstica importante en urgencias es la angiografía por tomografía computarizada multicorte (angio-TAC) que permite una evaluación rápida del sistema venoso y arterial en situaciones donde el diagnóstico diferencial incluye al infarto arterial (42). Su realización toma menos de cinco minutos (Figura 5).

La resonancia magnética (RM) y la venografía por resonancia magnética son consideradas las mejores herramientas en el diagnóstico y seguimiento de la TVSC debido a que han demostrado el mejor rendimiento operativo en comparación con otros estudios radiológicos (30-34). Las características de la señal dependen del tiempo de evolución desde la formación

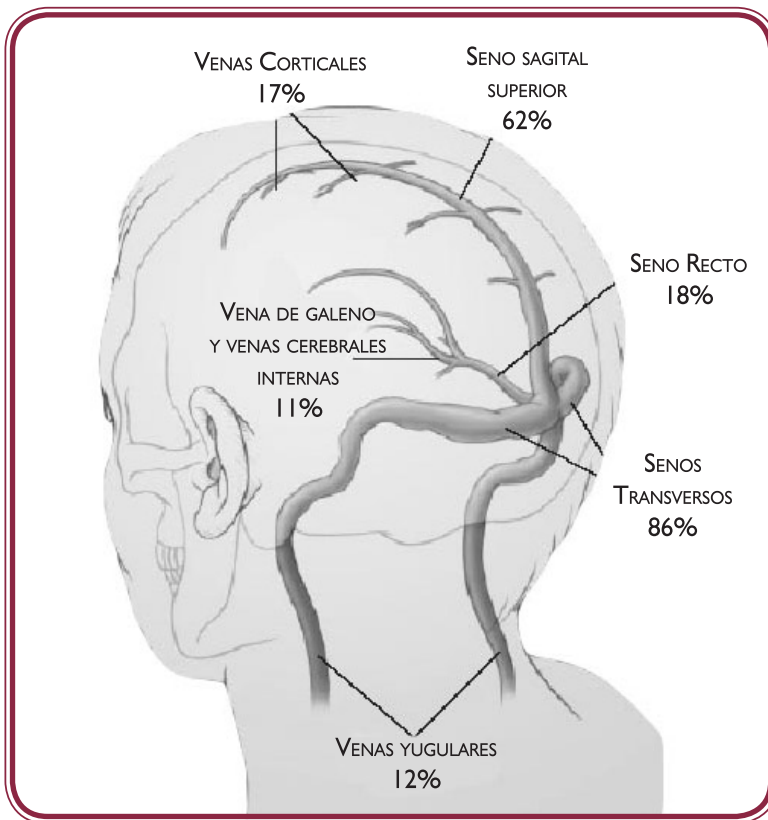


Figura 4. Frecuencia de trombosis de las venas y de los senos cerebrales. En aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes la trombosis ocurre en más de un seno. Basado en el Estudio Internacional de Trombosis de Senos Durales y Venas Cerebrales (25).

del trombo (29, 30). Durante los primeros días, el trombo aparece isointenso en la secuencia T1 e hipointenso en el T2. Es posible apreciar una imagen análoga al signo delta de la TAC luego del suministro de gadolinio (Figura 6).

Durante el primer mes (estado sub-agudo que se inicia luego de la primera semana) la señal del trombo es hiperintensa tanto en el T1 como en la secuencia de T2. Los cambios en la señal ocurren desde la periferia hasta el centro generando una señal característica “en diana” de aspecto isointenso en el centro e hiperintenso alrededor, lo que indica la conversión de oxihemoglobina a metahemoglobina. Luego del primer mes, los hallazgos en la RM están sujetos a si se produjo o no recanalización. Generalmente se aprecia una señal isointensa en el T1 e hiperintensa en el T2. La venografía por resonancia magnética permite crear imágenes más nítidas y fidedignas del sistema venoso cerebral (Figura 7). Su aporte está en la capacidad de diferenciar entre hipoplasia y trombosis en áreas cruciales tales como el seno transversal y en general,

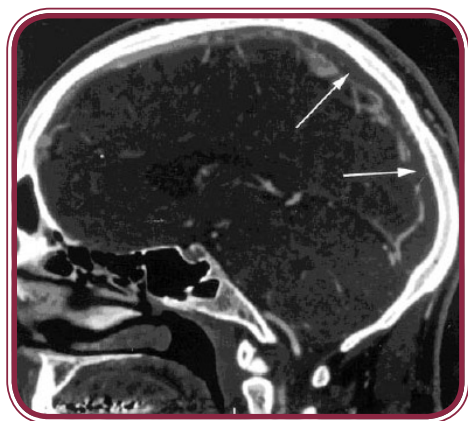


Figura 5. Angio-TAC multicorte. Se evidencia el llenado incompleto del seno sagital superior y de la confluencia de los senos (flechas). Vista lateral en proyecciones sagitales de máxima intensidad.

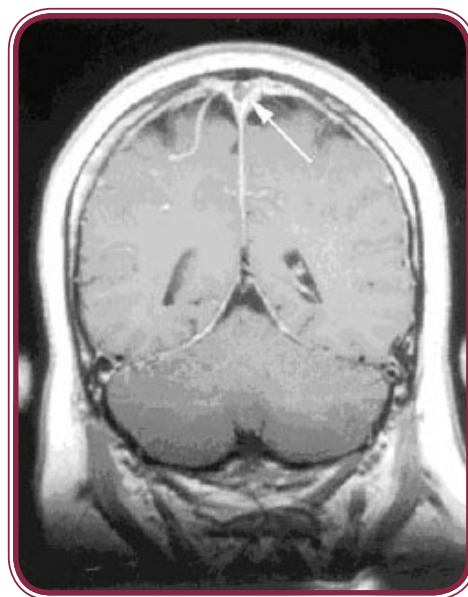


Figura 6. RM en secuencia T1 con gadolinio. Se aprecia el defecto de llenado (flechas) del seno sagital superior trombosado. El realce de las paredes del seno se debe al desarrollo de colaterales y canales venosos y a la hiperemia de la dura madre.

cualquier caso altamente sugestivo sin hallazgos suficientes en la RM convencional. Durante muchos años se utilizó la panangiografía de cuatro vasos como el “estándar de oro” en el diagnóstico de TVSC (5, 21). Actualmente se tiende a reemplazarla por las técnicas angiográficas, tanto en RM como en TC, debido a que tienen un nivel de confiabilidad adecuado y son menos invasivas.

TRATAMIENTO

La prioridad en el tratamiento, durante la fase aguda, consiste en estabilizar la condición del paciente y prevenir la herniación cerebral. Se ha observado por medio de TAC la presencia de edema cerebral en casi 50 por ciento de todos los pacientes con TVSC. Sin embargo el tratamiento anti-edema solo es necesario en un 20 por ciento de los pacientes y se debe llevar a cabo siguiendo los principios generales para el manejo de una presión intracraneana aumentada: cabecera elevada a 30°, hiperventilación (buscando una PaCO₂ de 30-35 mmHg) y aplicación intravenosa de diuréticos osmóticos. Hay que tener en cuenta que los diuréticos osmóticos, como el manitol, pueden ser perjudiciales en casos de obstrucción del sistema venoso ya que no se eliminan de la circulación cerebral a la misma velocidad que lo harían bajo otras circunstancias. Se debe evitar la restricción masiva en el aporte de volumen debido a que esta medida puede empeorar el flujo sanguíneo causando un aumento en la viscosidad. No se puede recomendar el uso general de los esteroides para el manejo de la hipertensión intracraneana debido a que no se ha demostrado su utilidad y eficacia en casos de isquemia cerebral y por el contrario, podría empeorar la condición del paciente debido a su capacidad de promover el proceso trombótico (5, 9, 21).

En aquellos pacientes que presentan síntomas sugestivos de hipertensión intracraneana

la prioridad es documentar la presencia o ausencia de una lesión que ocupe espacio y de si su causa es realmente una obstrucción del flujo venoso por trombosis. Si no hay contraindicaciones tales como infartos isquémicos de grandes dimensiones o hemorragias se puede realizar una punción lumbar con el fin de medir la presión de LCR y aliviar los síntomas que de ella derivan.

ANTICOAGULACIÓN

La opción terapéutica propuesta para contrarrestar la extensión del proceso trombotico esta fundamentada en la anticoagulación plena con HNF, que además previene complicaciones derivadas del fenómeno trombotico tales como el embolismo pulmonar (35). Sin embargo, se ha generado gran controversia con respecto a su utilidad debido a la tendencia de los infartos venosos a hacer transformación hemorrágica. Esto hace pensar que su uso podría precipitar o empeorar dicha condición. Sin embargo, Ferro y cols. afirman que cerca del 40 por ciento de los pacientes con trombosis de senos venosos infartos hemorrágicos inclusive antes de iniciar la anticoagulación (25).

El efecto del tratamiento anticoagulante solo se ha evaluado en tres estudios clínicos, aleatorizados con pocos participantes. En el estudio de Einhüpl y cols. en 1991 se comparó el efecto de la heparina IV contra placebo, pero tuvo que ser parado luego de que solo diez pacientes hicieran parte del grupo de tratamiento debido a que un análisis interino mostró un beneficio significativo con el uso de heparina. En este estudio, ocho pacientes en el grupo de heparina se recuperaron completamente y ninguno falleció, mientras solo un paciente se recupero completamente y tres pacientes fallecieron en el grupo placebo. En el grupo con heparina, tres pacientes con hemorragias intracraneanas previas al tratamiento se recuperaron completamente y no se reportaron nuevas hemorragias mientras que el grupo placebo murieron dos pacientes con hemorragias intracraneanas previas y se presentaron dos nuevas hemorragias (36). En un análisis ulterior basado en las escalas de desenlace para infarto cerebral no se logro mostrar una diferencia estadísticamente significativa entre el efecto de la heparina y el placebo (37).

En el estudio de Nagaraja y cols en 1995 se comparo el efecto de la HNF IV vs. placebo en 57 mujeres de la India que tuvieron trombosis de senos venosos durante el puerperio; desafortunadamente los resultados de este ensayo carecen de validez ya que no se contaba con el recurso necesario para confirmar el diagnóstico (RMN o angiografía) (38). En el ensayo de De Bruijn y Stam de 1999, se comparó el efecto de una dosis fija de nadroparina sub-cutánea vs. placebo en 60 pacientes. No se reporto diferencia estadísticamente significativa y por el contrario,



Figura 7. Venografía por RM contrastada con gadolinio. Se observa una reconstrucción del sistema venoso que realza luego de la infusión del contraste. No hay trombos.

el estudio recibió críticas importantes debido a que en el proceso de selección y aleatorización se cometieron algunos errores que pudieron haber favorecido al grupo placebo (39). En dos de los ensayos que utilizaron adecuadas herramientas imagenológicas para el diagnóstico, 23 por ciento de los pacientes que recibieron placebo tuvieron un pobre desenlace, entendido como dependencia funcional o muerte según la escala modificada de Rankin, mientras que esto solo ocurrió en el 10 por ciento de los pacientes que recibieron tratamiento. En el metaanálisis publicado por la Colaboración Cochrane 2002 a cargo de De Bruijn, Stam y deVeber, se mostró una reducción no significativa en el riesgo relativo ponderado para muerte o dependencia de 0.46 (IC 95%; 0,16 a 1,31). En conjunto, los tres estudios mencionados mostraron un beneficio no significativo del tratamiento anticoagulante en comparación con placebo en los pacientes con TVSC (37). Es claro que no se puede extraer evidencia contundente de los estudios revisados para hacer una recomendación sobre el uso inequívoco de heparina como tratamiento de la trombosis de venas y senos duros intracerebrales. Tal vez, la principal razón para evitar el uso de heparina en la TVSC recae en su seguridad, como se menciona previamente. Sin embargo, los ensayos aquí revisados incluyen pacientes con infartos hemorrágicos antes de iniciado en tratamiento anticoagulante y en ninguno de ellos se menciona aumento en la extensión o aparición de nuevas hemorragias intracerebrales luego de utilizar heparina.

La recomendación actual es iniciar tratamiento con HNF IV tan pronto se confirmó el diagnóstico de TVSC aún en la presencia de infartos hemorrágicos. En el ensayo publicado por Ferro y cols Del Estudio Internacional en Trombosis de Senos Duros y Venas Cerebrales 2004, se utilizó heparina en el tratamiento de más del 80 por ciento de un total de 624 paciente. Según este estudio prospectivo, 79 por ciento de los pacientes se recuperaron, 8 por ciento quedaron con discapacidad menor, 5 por ciento quedaron severamente discapacitados y 8 por ciento fallecieron. Aun se desconoce cual debe ser la duración óptima de la anticoagulación oral luego de la fase aguda. La TVSC ocurre en 2 por ciento de los pacientes y cerca del 4 por ciento presentan un evento trombotico extracraneal en el transcurso de un año. Se recomienda en suministrar warfarina durante seis meses luego de un primer evento trombotico de senos venosos buscando un INR óptimo de 2.5 (25).

La trombólisis es un procedimiento endovascular en el cual se utiliza urocinasa como agente trombolítico. Esta se aplica directamente sobre el seno trombosado y ocasionalmente se combina con la aspiración mecánica del trombo fragmentado. La evidencia publicada con respecto a su eficacia esta limitada a reportes de casos y ensayos no controlados, por lo tanto no es posible además un beneficio superior del tratamiento endovascular frente a la heparina por vía venosa periférica (40). Su uso esta limitado a centros con alta experiencia en radiología intervencionista o inclusive a aquellos pacientes con pobre pronostico neurológico. Es obvia la necesidad de llevar a cabo ensayos aleatorizados y controlados en los que se compare la trombólisis endovascular con el uso de heparina en pacientes con TVSC de alto riesgo.

REFERENCIAS

- [1] **De Bruijn SFTM, de Haan RJ, Stam J for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group.** Clinical features and prognostic factors of cerebral venous and sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70: 105-108.
- [2] **Einhäupl KM, Villringer A, Haberl RL, Pfister W, Deckert M, Steinhoff H, Schmiedek P.** Clinical spectrum

- of sinus venous thrombosis. In: Einhupl K, Kempski O, Baethmann A (eds) Cerebral sinus thrombosis. Experimental and clinical aspects. Plenum Press, New York, 1990:149-155.
- [3] **Cantu C, Barrinagarrimenteria F.** Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. *Stroke* 1993;24: 1880-1884.
 - [4] **De Bruijn SFTM, de Haan RJ, Stam J for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group.** Clinical features and prognostic factors of cerebral venous and sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70: 105-108.
 - [5] **Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P.** Cerebral venous thrombosis - a review of 38 cases. *Stroke* 1985;16:199-213.
 - [6] **Ameri A, Bousser MG.** Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin* 1992;10: 87-111.
 - [7] **De Bruijn SFTM, Stam J, Kapelle LJ for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group.** Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. *Lancet* 1996;348:1623-1625.
 - [8] **Ferro JM, Correia M, Pontes C, Baptista MV, Pita F for the Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group.** Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal:1980-1998. *Cerebrovasc Dis* 2001;11: 177-182.
 - [9] **Bousser MG, Ross Russel R** (1997) Cerebral venous thrombosis, vol 1, Saunders, London.
 - [10] **Kothare SV, Ebb DH, Rosenberger PB, Buonanno F, Schaefer PW, Krishnamoorthy KS.** Acute confusion and mutism as a presentation of thalamic strokes secondary to deep cerebral venous thrombosis. *J Chile Neurol* 1998;13:300-3.
 - [11] **Farb RI, Vanek I, Scott JN, Mikulis DJ, Willinsky RA, Tomlinson G, terBrugge KG.** Idiopathic intracranial hypertension. The prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology* 2003;60:1418-1424.
 - [12] **De Bruijn SFTM, Stam J for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group.** Randomized, placebo controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484-488
 - [13] **Einhupl KM, Masuhr F.** Cerebral venous and sinus thrombosis - an update. *Eur J Neurol* 1994;1:109-126
 - [14] **Weih M, Junge-Hulsing J, Mehraein S, Ziemer S, Einhaupl KM.** Hereditare Thrombophilien bei ischamischem Schlaganfall und Sinusvenenthrombosen: Diagnostik, Therapie und Meta-Analyse. *Nervenarzt* 2000;71:936-945.
 - [15] **Reuner KH, Ruf A, Grau A, et al.** Prothrombin gene G20210 A transition is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1998;29:1765-1769.
 - [16] **deVeber G, Andrew M.** Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345:417-423.
 - [17] **Enevoldson TP, Russell RW.** Cerebral venous thrombosis: new causes for an old syndrome? *Q J Med* 1990;77:1255-1275.
 - [18] **Weih M, Junge-Hulsing J, Mehraein S, Ziemer S, Einhupl KM.** Hereditary thrombophilias in ischemic stroke and sinus vein thrombosis: diagnostic, therapy and meta-analysis. *Nervenarzt* 2000;71:936-945
 - [19] **Lanska DJ, Kryscio RJ.** Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 2000;31:1274-1282.
 - [20] **Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM.** High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793-1797.
 - [21] **de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, 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. *BMJ* 1998;316:589-592. [Erratum, *BMJ* 1998;316:822
 - [22] **de Bruijn SF, Stam J, Vandenbroucke JP.** Increased risk of cerebral venous sinus thrombosis with third-generation oral contraceptives. *Lancet* 1998;351:1404-1404.
 - [23] **Vandenbroucke JB, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al.** Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1527-1535.
 - [24] **Wilder-Smith E, Kothbauer-Margreiter I, Lammle B, Sturzenegger M, Ozdoba C, Hauser SP.** Dural puncture and activated protein C resistance: risk factors for cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:351-356.
 - [25] **Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F.** Prognosis of cerebral vein and

- dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-670
- [26] **Bousser MG.** Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol* 2000;247:252-258
- [27] **Corvol JC, Oppenheim C, Manai R, et al.** Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in a case of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1998;29:2649-2652.
- [28] **Yoshikawa T, Abe O, Tsuchiya K, et al.** Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of dural sinus thrombosis. *Neuroradiology* 2002;44:481-488.
- [29] **Dormont D, Anxionnat R, Evrard S, Louaille C, Chiras J, Marsault C.** MRI in cerebral venous thrombosis. *J Neuroradiol* 1994;21:81-99.
- [30] **Isensee C, Reul J, Thron A.** Magnetic resonance imaging of thrombosed dural sinuses. *Stroke* 1994;25:29-34
- [31] **Villringer A, Seiderer M, Bauer WM, Laub G, Haberl RL, Einhüpl KM.** Diagnosis of superior sagittal sinus thrombosis by three-dimensional magnetic resonance flow imaging (letter). *Lancet* 1989;1086-1087
- [32] **Vogl TJ, Bergmann C, Villringer A, Einhüpl KM, Lissner J, Felix R.** Dural sinus thrombosis: value of venous MR angiography for diagnosis and follow up. *Am J Roentgenol* 1994;162:1191-1198
- [33] **Yuh WT, Simonson TM, Wang AM, Koci TM, Tali ET, Fisher DJ, Simon JH, Jinkins JR, Tsai F.** Venous sinus occlusive disease: MR findings. *Am J Neuroradiol* 1994;15:309-316.
- [34] **Dormont D, Anxionnat R, Evrard S, Louaille C, Chiras J, Marsault C.** MRI in cerebral venous thrombosis. *J Neuroradiol* 1994;21:81-99.
- [35] **Bousser MG.** Cerebral venous thrombosis: nothing, heparin, or local thrombolysis? *Stroke* 1999;30:481-483.
- [36] **Einhüpl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, Haberl RL, Pfister HW, Schmiedek P.** Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991;338:597-600.
- [37] **Stam J, De Bruijn SF, DeVeber G.** Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD002005-CD002005.
- [38] **Nagaraja D, Rao BSS, Taly AB, Subhash MN.** Randomized controlled trial of heparin in puerperal cerebral venous/sinus thrombosis. *Nimhans J* 1995;13:111-5.
- [39] **de Bruijn SF, Stam J.** Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484-488.
- [40] **Canhão P, Falcao F, Ferro JM.** Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:159-166.
- [41] **Valdúeza JM, Hoffmann O, Weih M, Mehraein S, Einhüpl KM.** Monitoring of venous hemodynamics in patients with cerebral venous thrombosis by transcranial Doppler ultrasound. *Arch Neurol* 1999;56:229-234.
- [42] **Klingebiel R, Busch M, Bohner G, Zimmer C, Hoffmann O, Masuhr F.** Multi-slice CT angiography in the evaluation of patients with acute cerebrovascular disease - a promising new diagnostic tool. *J Neurol* 2001;249:43-49.