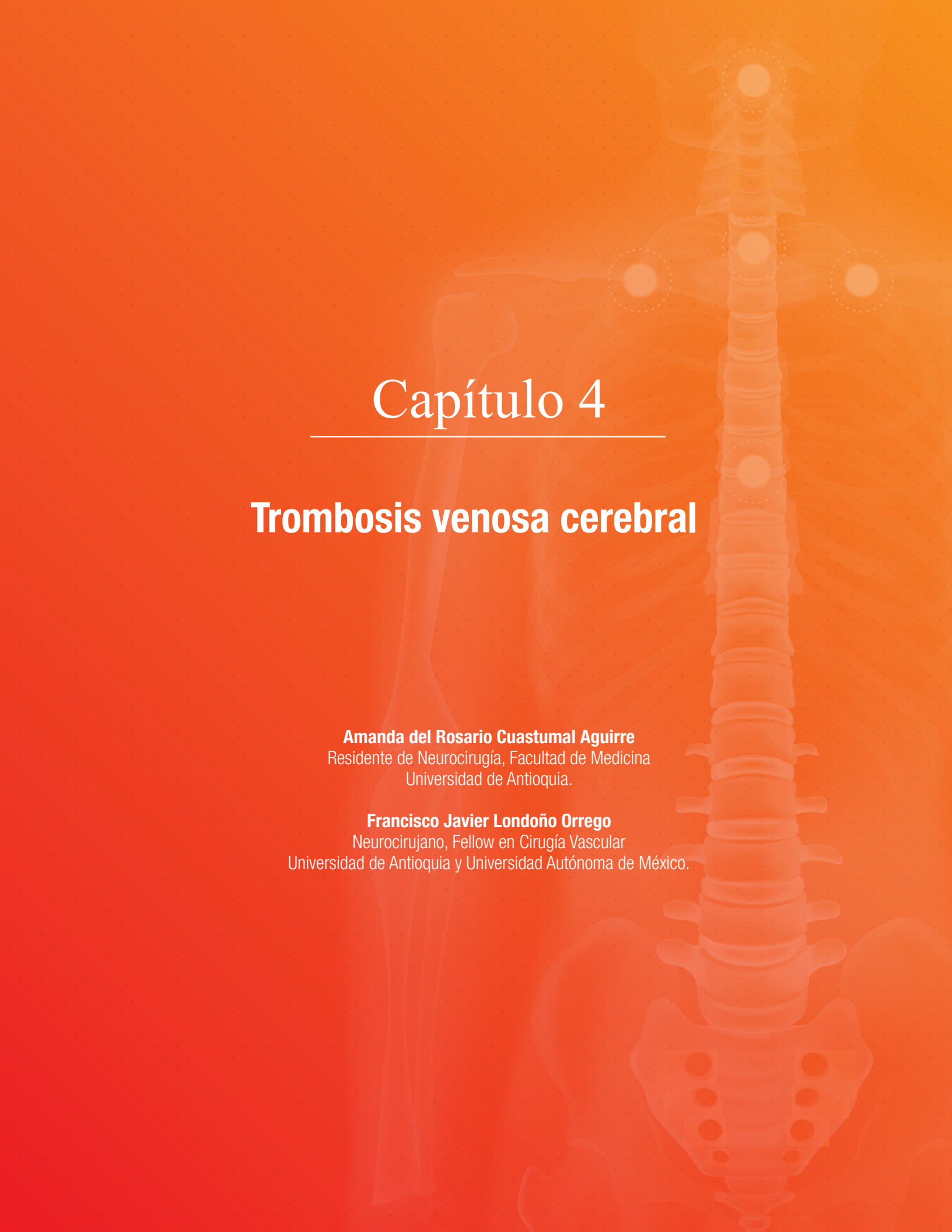


A stylized, semi-transparent human figure is centered on the page, overlaid on a background of a fine dotted grid. The figure is shown from the front, with the spine and ribcage clearly visible. The overall color scheme is a gradient of orange and red.

Capítulo 4

Trombosis venosa cerebral

Amanda del Rosario Cuastumal Aguirre

Residente de Neurocirugía, Facultad de Medicina
Universidad de Antioquia.

Francisco Javier Londoño Orrego

Neurocirujano, Fellow en Cirugía Vascular
Universidad de Antioquia y Universidad Autónoma de México.

Introducción

Es una causa infrecuente de enfermedad cerebrovascular, con reciente interés particular por su asociación con la infección por Covid-19 y raros casos ocurridos posterior a la aplicación de algunas vacunas. Tiene una incidencia de 0,3–1,5 casos/100.000 persona-año, lo que representa hasta el 1 % de todos los accidentes cerebrovasculares en todo el mundo. La presentación clínica y las características del infarto cerebral producido por la oclusión venosa difieren de las oclusiones arteriales, y varias causas neuroquirúrgicas pueden estar relacionadas. A continuación, se revisarán los criterios diagnósticos, las características imagenológicas y el tratamiento disponible.

Anatomía y fisiopatología

La trombosis de senos duros se refiere a un coágulo que ocupa los conductos venosos duros, y la trombosis venosa cortical se refiere a la oclusión de venas en la superficie de la corteza cerebral, por lo que el término trombosis venosa cerebral (TVC) engloba ambos conceptos. El seno venoso dural más prominente es el seno sagital superior (SSS), el cual drena posteriormente al seno transversal, y este a su vez a la vena yugular interna. El SSS y transversal son alimentados por varias venas corticales tributarias que varían en tamaño y localización; en cada lado, la vena más grande es llamada Trolard (discurre verticalmente sobre el lóbulo parietal y drena en el SSS) y Labbé (vena dispuesta horizontalmente sobre el lóbulo temporal y drena en el seno transversal). El origen más común de los trombos son los senos duros, desde donde se propagan a las venas corticales, aunque la trombosis también puede ocurrir en las estructuras venosas profundas (seno recto, vena de Galeno, seno sagital inferior, vena cerebral interna que drena el tálamo y vena basal de Rosenthal), y producen los síndromes locales según la vena afectada.

La TVC causa dos distintas entidades fisiopatológicas: infartos venosos corticales con síndromes neurológicos focales, e hipertensión intracraneana. Estos síndromes, individualmente o juntos, usualmente se desarrollan sobre un período de horas o días, pero pueden progresar durante semanas.

Síndromes clínicos

La característica es la cefalea aguda o subaguda (70 - 90 %) y una evaluación neurológica normal. Las convulsiones,

generalmente focales, y el déficit motor o sensitivo puede ocurrir secundario a infartos corticales.

El dolor de cabeza progresa durante horas o días a dolor intenso o pulsátil en todo el cráneo, bifrontal o en el vértice, este último poco frecuente pero más específico. Al momento del diagnóstico, los pacientes tienen entre uno y tres días de evolución, en un tercio el dolor es unilateral y en una quinta parte es más localizado. Los pacientes con migraña pueden distinguir entre la cefalea pulsátil secundaria a la TVC de su dolor migrañoso habitual. Tosar, agacharse o mover la cabeza empeoran el dolor. Algunos pacientes manifiestan “cefalea en trueno”, por su rapidez e intensidad, lo cual obligará a descartar a su vez una hemorragia subaracnoidea.

El aumento de la presión intracraneana produce papiledema, que puede desarrollarse en días o semanas después de la TVC, mientras que la parálisis bilateral del sexto nervio craneal es infrecuente.

Los déficits neurológicos focales ocurren horas o días después del inicio de la cefalea en la mitad de los pacientes. Los síndromes comunes son paresia de una o ambas piernas o hemiparesia por infarto en las regiones frontoparietales (22 – 25 %) que rodean la vena de Trolard, y afasia y confusión por infarto en el lóbulo temporal que rodea la vena de Labbé. Los déficits fluctúan y pueden ser en gran medida reversibles, o también pueden estar precedidos o empeorar después de una convulsión.

Las convulsiones ocurren dentro de una semana después de la trombosis en el 34 % de los pacientes, con reportes variables de estado epiléptico (y algunas veces es refractario al tratamiento).

Los síndromes de TVC profunda son complejos e incluyen somnolencia o estupor por disfunción talámica bilateral e hidrocefalia obstructiva. La trombosis del seno cavernoso causa un síndrome regional de dolor periorbitario y en la frente, quemosis ocular y parálisis de los nervios craneales que atraviesan la estructura (los pares craneales tercero, cuarto y sexto, y las divisiones oftálmica y maxilar del quinto nervio craneal), este tipo de trombosis generalmente se observa en el contexto séptico. Si la trombosis se extiende desde el cavernoso hasta los senos petrosos, habrá signos de tallo cerebral y cerebelo.

Causas

Trastornos que causan trombosis venosa sistémica

- Estados de hipercoagulabilidad evidentes antes de que ocurra la TVC: adenocarcinoma, policitemia vera, trombocitemia, leucemia, enfermedad de células falciformes y embarazo o posparto.
- Trastornos que debutan con TVC: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (6 %) y trastornos trombofílicos genéticos (22 %) incluido el factor V Leiden, deficiencia de proteína S y proteína C, mutación de protrombina e hiperhomocisteinemia.
- Estados de hipercoagulabilidad raros, pero fisiopatológicamente relacionados: trombocitopenia inducida por heparina (HIT); trombocitopenia autoinmune inducida por heparina (aHIT), que no es desencadenada por heparina e incluye una variante aún más rara que tampoco es desencadenada por heparina (síndrome de HIT espontáneo); y trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por la vacuna (VITT) (también conocida como síndrome de trombosis con trombocitopenia [TTS]). Estas tres entidades se asocian con trombosis, recuento bajo de plaquetas y coagulación intravascular diseminada y están mediadas por anticuerpos activadores de plaquetas contra el factor plaquetario 4 (PF4). Estas entidades son un reto porque pueden estar asociadas con trombosis, hemorragias primarias y hemorragias secundarias en áreas de infarto venoso cerebral.
- La rara asociación de TVC con las dos vacunas de vector adenoviral contra el Covid-19 (1 caso por 100.000 vacunados para la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 [AstraZeneca] y 1 por 1.000.000 para la vacuna Ad26.COV2.S [Johnson & Johnson/Janssen]), principalmente en mujeres, se ha caracterizado por trombocitopenia trombótica inmune mediada por anticuerpos activadores de plaquetas contra PF4. Por otra parte, la TVC está presente en menos del 1 % de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 severo, sin demostrar hasta ahora trombocitopenia y anticuerpos anti-PF4.

Trauma craneano directo (23 % de pacientes con traumas penetrantes), procedimientos neuroquirúrgicos en el área de un seno venoso (4 – 11 % de cirugías en fosa posterior y de

manera rara tras la implantación de stent en senos venosos para el tratamiento de la hipertensión intracraneana idiopática) y meningitis bacteriana.

Los anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal se han utilizado durante mucho tiempo y están asociados con la TVC, pero se han vuelto mucho menos comunes con el uso de formulaciones bajas en estrógeno.

También se ha reportado como una complicación rara de las terapias contra el cáncer como el tamoxifeno, el cisplatino y la l-asparaginasa, así como con la hormona eritropoyética epoetina-alfa.

Trastornos como el síndrome de Behçet dan cuenta de casos de TVC en regiones donde el trastorno es prevalente, asociado a deshidratación grave, generalmente por enfermedad diarreica en lactantes y niños en países en desarrollo.

La mastoiditis y las infecciones de cabeza y cuello son una causa común de trombosis del seno transversal ("hidrocefalia otítica" en el siglo XX), causa común en bebés y niños en las regiones en desarrollo.

Diagnóstico

La tomografía y la venorresonancia contrastada, **Figura 1**, son los estudios de elección. El diagnóstico se realiza al visualizar un segmento de vena o seno sin flujo sanguíneo. En la tomografía simple el trombo agudo aparece hiperdenso, y en las secuencias T1 y T2 de la resonancia, la señal de vacío normal está ausente en la ubicación del trombo. En estudios contrastados de venotomografía y venorresonancia, el medio de contraste se interrumpe en la ubicación del trombo. Atresias y estenosis funcionales pueden confundirse con trombosis especialmente en el seno transversal. La captación del medio de contraste de la pared dural sin realce intradural produce el signo de "Delta vacío", descrito en los estudios de tomografía como de resonancia. La secuencia de tiempo de vuelo (TOF) por venorresonancia no requiere medio de contraste, pero es menos sensible.

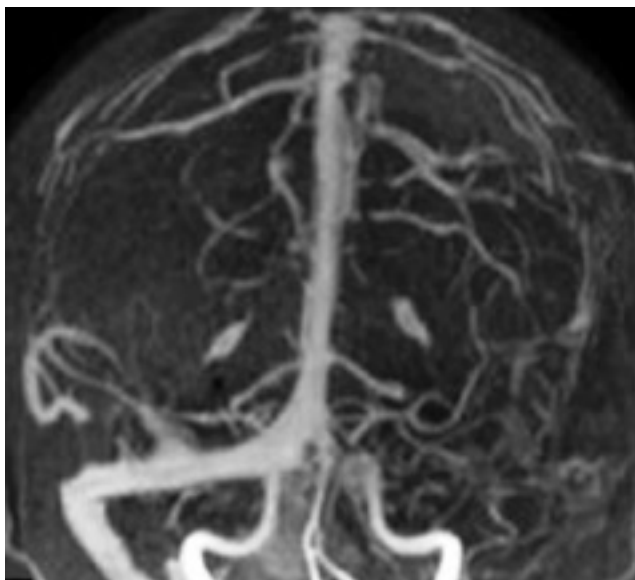


Figura 1. Venorresonancia contrastada muestra amputación del seno transverso y sigmoides izquierdo. Tomada de *Bonneville L. Imaging of cerebral venous thrombosis. Diagnostic and Interventional Imaging (2014) 95, 1145—1150.*

Los infartos venosos aparecen como un área de edema mixto con infarto y hemorragia, en donde el contraste no respeta los territorios arteriales. En la trombosis venosa,

particularmente en los casos acompañados de la coagulación intravascular diseminada, la hemorragia cerebral puede ocurrir independientemente del infarto venoso hemorrágico, y en casos raros, la hemorragia subaracnoidea es la única manifestación por imágenes de la trombosis venosa cerebral.

Si se sospecha HIT, aHIT o VITT, están indicadas las pruebas específicas de laboratorio para anticuerpos anti-PF4, junto con un ensayo para la activación de plaquetas por los anticuerpos.

Recientemente fue propuesto un puntaje clínico predictivo para el diagnóstico de TVC, **Tabla 1**. La puntuación varía de 0 a 14 puntos (17 puntos si se utiliza el dímero D). El riesgo bajo es de 0 a 2 puntos, el riesgo moderado es de 3 a 5 puntos y el riesgo alto es ≥ 6 puntos. El dímero D no es obligatorio en la puntuación, pero se puede incorporar (dímero D ≥ 500 $\mu\text{g/L}$ son 3 puntos). De los pacientes con baja probabilidad de TVC, el 5,9 % fueron finalmente diagnosticados con TVC y todos ellos tenían un dímero D >500 $\mu\text{g/L}$. El mejor modelo de predicción resultó para una puntuación clínica ≥ 6 y dímero D ≥ 500 $\mu\text{g/L}$, con una sensibilidad del 83 % y una especificidad del 86,8 %. A pesar de lo anterior, se ha criticado la escasa especificidad del dímero D y sus altas probabilidades de ser falso negativo en pacientes con TVC que presentan solo cefalea, por lo que la *European Stroke Organization* no recomienda su uso rutinario en pacientes con sospecha de TVC.

Componente	Puntaje
Convulsiones en el momento de la presentación	4
Trombofilia conocida	4
Anticoncepción oral	2
Duración de los síntomas >6 días	2
El peor dolor de cabeza de la historia	1
Déficit neurológico focal en el momento de la presentación	1
Dímero D ≥ 500 $\mu\text{g/L}$ (No es obligatorio)	3

Tabla 1. Puntaje clínico trombosis venosa cerebral (TVC).

Tratamiento

La terapia anticoagulante a corto y largo plazo aún no tiene resultados concluyentes. La heparina ha sido ampliamente utilizada, incluso si hay un infarto hemorrágico. La heparina no fraccionada puede ser útil y segura, pero sin evidencia firme. La heparina de bajo peso molecular seguida de Warfarina no muestra diferencias significativas con el placebo en la prevención de un mal resultado o la muerte. Al comparar Dabigatrán con Warfarina durante un período de 22 semanas no hubo trombosis venosas recurrentes, y las tasas de hemorragia fueron del 1 % y 3 % en los dos grupos, respectivamente, sin diferencias significativas en los resultados generales, tal vez porque las tasas de recanalización de las estructuras venosas fueron altas, del 60 % y del 67 %, respectivamente. De manera similar, al comparar Rivaroxabán después de heparina o heparina de bajo peso molecular, versus heparina más warfarina, no se pudieron sacar conclusiones definitivas.

La heparina y las transfusiones de plaquetas se evitan en todas las formas de trombocitopenia trombótica inmunitaria, incluidas HIT y VITT, debido a los efectos impredecibles sobre los anticuerpos anti-PF4.

El síndrome antifosfolípido y los trastornos hereditarios de la coagulación pueden requerir anticoagulación indefinida.

El tratamiento endovascular de la trombosis de senos duros tiene resultados favorables en series de casos, principalmente para la trombectomía en lugar de la trombolisis. Esto aún carece de evidencia fuerte, pues no se han empleado grupos de comparación y las estrategias planteadas, así como los criterios de inclusión son múltiples.

Los pacientes con infartos venosos grandes y evidencia clínica o por imagen de herniación cerebral o hipertensión intracraneana pueden beneficiarse de craniectomía descompresiva, con evidencia extrapolada del edema secundario a infartos arteriales o trauma.

La medicación anticonvulsiva después de una primera convulsión se recomienda como una opinión de expertos, pero la medicación profiláctica no ha sido respaldada.

La terapia médica para la hipertensión intracraneana, como los glucocorticoides, la acetazolamida y el manitol, no se ha

estudiado adecuadamente, y los diuréticos conllevan un riesgo teórico de promover la trombosis debido a la deshidratación.

Manejo de la hipertensión intracraneana

La presión intracraneana (PIC) elevada puede ser una consecuencia devastadora de la TVC. Una causa importante de muerte es la hernia transtentorial; por lo tanto, su manejo temprano es crítico. Hay poca evidencia para guiar el tratamiento del aumento de la PIC en el contexto de la TVC.

Se puede considerar la punción lumbar terapéutica para reducir la PIC y, aunque ningún estudio aleatorizado ha demostrado un beneficio terapéutico en la TVC, los estudios han demostrado que la punción lumbar es segura en pacientes con TVC que tienen hipertensión intracraneal aislada. Está contraindicada en pacientes con lesiones grandes con riesgo de herniación y su práctica debe ponderarse con la necesidad de anticoagulación.

Las guías europeas no recomiendan la acetazolamida ya que solo se ha evaluado en pequeños estudios no aleatorizados sin un beneficio claro. No se ha demostrado que los esteroides sean beneficiosos, con un estudio de casos y controles que no mostró diferencias en las tasas de muerte o dependencia en comparación con el control. Pueden ser beneficiosos en personas con trastornos inflamatorios subyacentes, como el lupus eritematoso sistémico. Recomendaciones de la Sociedad Europea para la Enfermedad Cerebrovascular de 2010 recomendaban elevar la cabeza del cordón a 30 grados, hiperventilación a 30-35 mmHg PaCO₂, y solución salina hipertónica o manitol para reducir la PIC por opinión de expertos. Se recomienda la consulta neuroquirúrgica urgente en pacientes con TVC y signos de hernia inminente, ya que series de casos pequeños y datos observacionales han demostrado que la cirugía descompresiva puede salvar vidas, pero hay pocos datos para guiar la selección de pacientes, **Figura 2.**

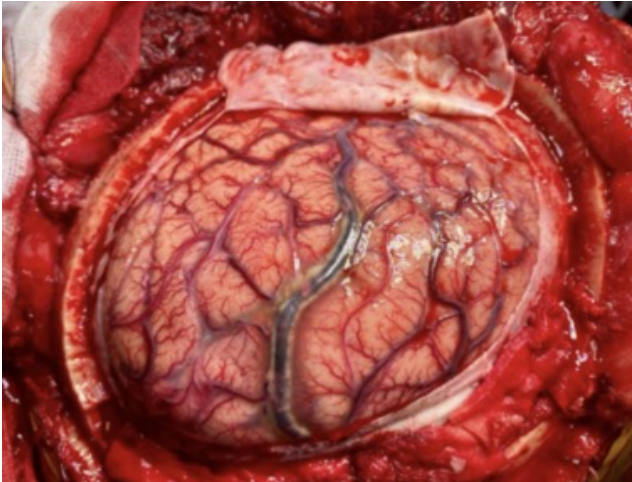


Figura 2. Hallazgos intraoperatorios muestran aumento en la densidad y opacidad de la vena cortical de Trolard izquierda, compatible con trombosis extensa. Tomada de Branco CC, Gomes VT, Dal Col Lucio JE, et al. Malignant cerebral venous thrombosis in a transgender patient: intraoperative aspect of vein of Trolard thrombosis. Images In Neurology. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2021;79.

Pronóstico

La mortalidad de los pacientes con trombosis venosa cerebral es del 8 % a 16 meses, y tienen tasas de recurrencia del 2 – 3 %. Los pacientes con anticuerpos anti-PF4, incluidos los que sufren TVC después de la vacunación contra Covid-19, y los menores de 18 años tienen peores resultados.

Los eventos trombóticos extracraneales, incluida la embolia pulmonar, pueden recurrir en el 10 %. Así mismo, las mujeres tienen mejores resultados que los hombres, probablemente debido a las diferentes causas subyacentes de la trombosis venosa cerebral.

La epilepsia como consecuencia a largo plazo de la trombosis venosa cerebral es poco frecuente, y casi todos los casos ocurrieron después de una convulsión en la fase aguda, pero las tasas de esta complicación varían del 5 al 30 % en todas las series. El raro síndrome de VITT puede estar asociado con una mortalidad de hasta el 50 %, a menos que el síndrome sea reconocido de manera rápida y adecuada.

Conclusiones

El reconocimiento oportuno y la implementación temprana del tratamiento son cruciales para reducir la morbimortalidad de la TVC. El manejo con heparina de bajo peso molecular, seguida de Warfarina o anticoagulantes orales directos durante un período no especificado, parece ser un enfoque aceptable excepto en pacientes con HIT, aHIT o VITT. La craniectomía descompresiva está indicada solo en caso de signos clínicos o radiológicos de herniación cerebral. Los enfoques endovasculares son prometedores y requieren mayor evidencia.

Bibliografía

1. Ropper AH, Klein JP. Cerebral Venous Thrombosis. N Engl J Med 2021;385:59-64.
2. Ferro JM, Boussier M-G, Canhão P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis — endorsed by the European Academy of Neurology. Eur J Neurol. 2017;24:1203-13.
3. Abdalkader M, Shaikh SP, Siegler JE, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2021;30(6): 105733.
4. Perry RJ, Tamborska A, Singh B, et al. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. Lancet 2021; 398: 1147–56.
5. Spadaro A, Scott KR, Koyfman A, et al. Cerebral venous thrombosis: Diagnosis and management in the emergency department setting. American Journal of Emergency Medicine. 2021; 47.
6. Branco CC, Gomes VT, Dal Col Lucio JE, et al. Malignant cerebral venous thrombosis in a transgender patient: intraoperative aspect of vein of Trolard thrombosis. Images In Neurology. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2021;79.
7. Natural History of Untreated Transverse/Sigmoid Sinus Thrombosis Following Posterior Fossa Surgery: Case Series and Literature Review. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2020. 1;19(2):109-116.

Trombosis venosa cerebral

8. Townsend RK, Jost A, Amans M, et al. Major complications of dural venous sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: case series and management considerations. J Neurointerv Surg. 2022;14.

9. Medhi G, Parida S, Nicholson P, et al. Mechanical Thrombectomy for Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Case Series and Technical Note. World Neurosurg. 2020 Aug;140:148-16.

10. Slasky SE, Rivaud Y, Suberlak M, et al. Venous Sinus Thrombosis in Blunt Trauma: Incidence and Risk Factors J Comput Assist Tomogr. 2017;41(6):891-897.

11. Bonneville L. Imaging of cerebral venous thrombosis. Diagnostic and Interventional Imaging (2014) 95, 1145—1150.