



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA

“DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ”

***ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE TIROFIBAN
EN LA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS
DURANTE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS NEUROENDOVASCULARES***

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO SUBESPECIALISTA EN
TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLOGICA

PRESENTA:

DR. JOSÉ AURELIO CERÓN MORALES

TUTOR DE TESIS:

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. PABLO LEÓN ORTÍZ
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Dr. Manuel Velasco Suárez”

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS
Profesor Titular del Curso de Terapia Endovascular Neurológica
Tutor de Tesis
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Dr. Manuel Velasco Suárez”

DR. JORGE BALDERRAMA BAÑARES

Asesor de Tesis

Médico Adscrito del Departamento de Terapia Endovascular Neurológica

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

“Dr. Manuel Velasco Suárez”

DR. DANIEL SAN JUAN ORTA

Asesor metodológico

Médico Adscrito al Departamento de Investigación Clínica y al Departamento de

Neurofisiología Clínica

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

“Dr. Manuel Velasco Suárez”

DR. JOSÉ AURELIO CERÓN MORALES

Autor

Médico Residente de la Especialidad de Terapia Endovascular Neurológica

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

“Dr. Manuel Velasco Suárez”

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros: Dr. Marco Zenteno, Dr. Jorge Balderrama y Dra. Yolanda Aburto, por el conocimiento y apoyo brindados durante estos dos años.

Al Dr. Daniel San Juan por su gran apoyo en la realización de este trabajo.

A mis amigos y compañeros: Víctor, Felipe, Gustavo, Erick, Henry, Alejandro, Dania, Mario, Christopher y Agustín, por compartir su tiempo y esfuerzo conmigo.

DEDICATORIA

A mi maestro, Dr. Marco Zenteno, de quien aprendí a tener una visión flexible, a entender y crear el cambio.

A mis padres, Aurelio y Reyna, por estar siempre conmigo.

A mi esposa Arlette, por iluminar mi vida.

Y a Dios por guiar mis pasos.

ÍNDICE

RESUMEN:.....	7
INTRODUCCIÓN:	9
PACIENTES Y MÉTODOS.	10
RESULTADOS:	13
DISCUSIÓN.....	32
Tromboembolismo cerebral e imagen.....	34
Factores de riesgo para tromboembolismo.	35
Uso de heparina en la prevención de complicaciones tromboembólicas neuroendovasculares.....	37
Evidencia actual del tirofiban en la prevención de fenómenos tromboembólicos.	39
ANÁLISIS.....	42
CONCLUSIONES.....	42
BIBLIOGRAFÍA.	43

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE TIROFIBAN EN LA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS DURANTE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS NEUROENDOVASCULARES.

RESUMEN:

Introducción. Los procedimientos endovasculares neurológicos están relacionados con complicaciones isquémicas (3-28%) y hemorrágicas (4-10%), estas complicaciones están influenciadas por distintos factores clínicos y técnicos. La prevención de las complicaciones tromboembólicas en los procedimientos terapéuticos endovasculares incluye el uso de heparina, ácido acetilsalicílico y filtros de aire, siendo la más común la heparina, la cual presenta hasta 6.9 % de complicaciones hemorragias y/o trombocitopenia (5-30%). El tirofiban es un antiplaquetario que bloquea los receptores de glicoproteínas IIb/IIIa que ha iniciado a utilizarse en algunos centros basado en evidencia no sistematizada o anecdótica.

Pacientes y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó pacientes del 01 de enero de 2013 hasta el 30 de marzo de 2015 del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México, en total se incluyeron 81 pacientes, divididos en dos grupos, el grupo problema con 58 pacientes y el grupo control con 23 pacientes, los cuales fueron sometidos a procedimientos terapéuticos neuroendovasculares (casos, n=58, embolización de aneurisma = 51, angioplastia carotídea = 6 y angioplastia con stent intracraneal = 1; controles, n=23, embolización de aneurisma = 3, fistula carótida cavernosa = 3, fistula vertebroyugular = 1, fistula dural = 8, fistula pial = 1, malformación arteriovenosa = 6, tumor intracraneal = 1). En el grupo de casos se utilizó tirofiban intravenoso periprocedimiento como fármaco antiagregante para evitar complicaciones tromboembólicas, comparado con un grupo control en donde no se utilizó tirofiban. Además se valoró la imagen de resonancia magnética (IRM) en secuencia DWI, ADC y FLAIR T2 pre y post tratamiento para identificar lesiones isquémicas nuevas. Así como también se hizo búsqueda intencionada de las complicaciones hemorrágicas presentadas durante su internamiento.

Resultados. Para el grupo de casos, la mediana de edad fue 49.7 ± 19.8 años, predominó el sexo femenino (n=40/58) sobre el masculino (n=18/58), el tiempo de uso de tirofiban fue de 26 ± 44 hr, en

cuanto al eje arterial tratado se distribuyó de la siguiente manera: arteria carótida interna izquierda (n=26), arteria carótida interna derecha (n=16) y eje vertebrobasilar (n=16). Para el grupo de controles la mediana de edad fue de 34.0 ± 9.8 años, se presentó dominancia para el sexo femenino (n=15/23) sobre el sexo masculino (n=8/23), en cuanto al eje arterial tratado: arteria carótida interna izquierda (n=5), arteria carótida interna derecha (n=5), arteria carótida externa derecha o izquierda (n=6) y eje vertebrobasilar (n=7). Se identificaron 8 pacientes con lesiones isquémicas nuevas en cada grupo (casos= 13.79%, controles =34.78%; $p=0.032$), todas menores a 10 mm, con un promedio de 4.1 lesiones nuevas por paciente; de las cuales ninguna lesión fue sintomática, Se presentó solo un paciente con una complicación hemorrágica (1.7%, $p=0.000$) en el grupo de casos, la cual fue por sangrado de tubo digestivo alto el cual solo amerito manejo médico, sin presentar repercusión hemodinámica ni la necesidad de transfusión sanguínea.

Conclusión: El tirofiban es una opción terapéutica eficaz y segura para disminuir la tasa de complicaciones tromboembólicas durante el tratamiento neuroendovascular, además de que el uso de tirofiban presenta menor riesgo de complicaciones hemorrágicas comparado con lo reportado para heparina.

INTRODUCCIÓN:

Actualmente estamos viviendo el crecimiento explosivo de los avances en la terapia neurológica endovascular, esto es dado principalmente por la aparición de nuevas técnicas y de nuevas generaciones de dispositivos. A pesar de que desde que en 1927 el Dr. António Egas Moniz realizó la primer angiografía cerebral, se tiene solamente poco más de 20 años en que ha surgido una evolución importante en las técnicas de tratamiento todo esto, en parte, gracias al gran avance que desarrollo el Dr. Guido Guglielmi al introducir en 1991 los coils desmontables. Con la aparición de estas nuevas técnicas y dispositivos, se necesita conocer más en cuanto al manejo y realización de los procedimientos endovasculares en beneficio del paciente.

Es bien sabido que los procedimientos invasivos de cualquier tipo son susceptibles de presentar cierto porcentaje de complicaciones; cuando hablamos de procedimientos neuroendovasculares se reconocen principalmente dos tipos de complicaciones: las isquémicas y las hemorrágicas.

Es bien sabido la posibilidad de presentar complicaciones tromboembólicas debido a procedimientos de tratamiento endovascular neurológico. Y a pesar de que muchos grupos de trabajo a nivel mundial utilizan distintos fármacos para evitar dichas complicaciones, estos mismos tienen efectos secundarios indeseables que pueden aumentar la morbimortalidad de los pacientes. Actualmente el fármaco más utilizado es la heparina no fraccionada, sin embargo la posibilidad de presentar una complicación debida a su uso es alta, pudiendo presentar efectos inmediatos como es sangrado en el sitio de punción de acceso, o empeoramiento en caso de sangrado intracerebral, o efectos tardíos como trombosis inducida por heparina tipo II.

En nuestra experiencia como centro de trabajo de tercer nivel hemos observado menos tasa de complicaciones al utilizar tirofiban, datos que no se han reportado en ningún otro centro de terapia endovascular neurológica a nivel global. Por lo cual decidimos hacer un análisis de las complicaciones tromboembólicas que se presentan al utilizar tirofiban.

PACIENTES Y MÉTODOS.

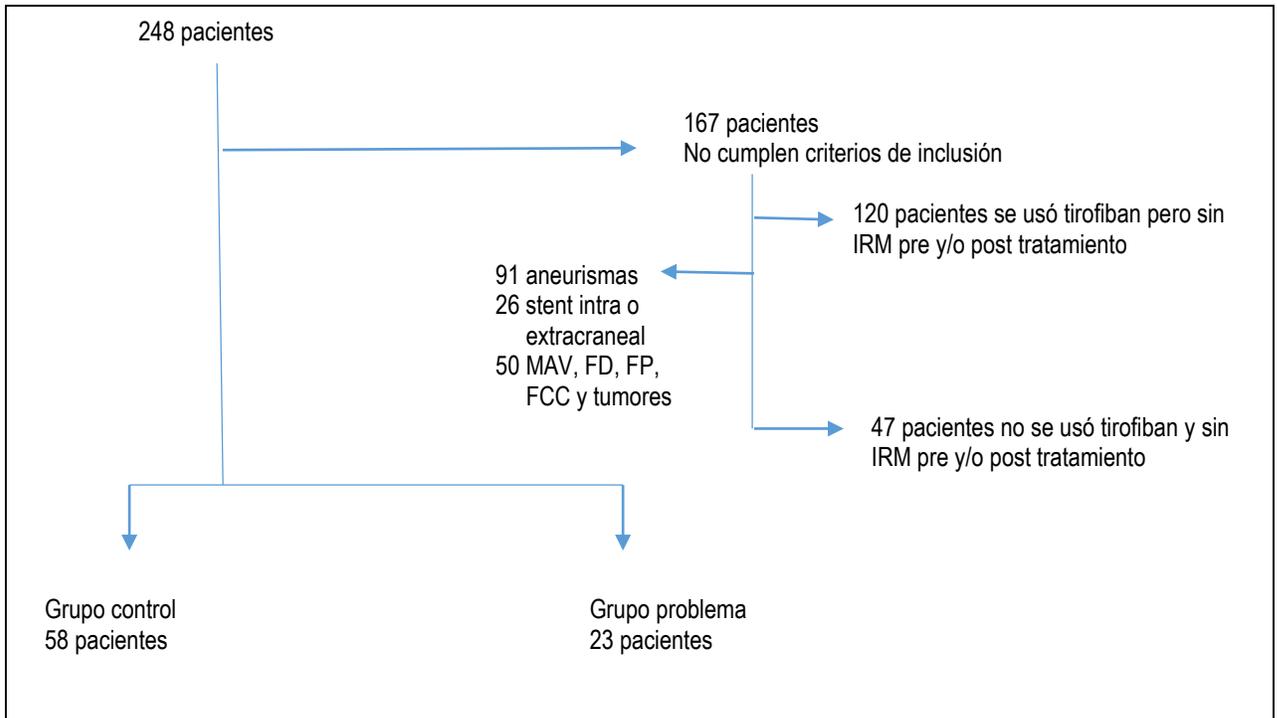
Se revisaron los expedientes y registros radiológicos de 248 pacientes atendidos por el servicio de Terapia Endovascular Neurológica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez de México, DF, en el periodo del 01 de enero de 2013 al 31 de marzo de 2015, de los cuales se dividieron en dos grupos; un grupo de pacientes a los cuales se les realizó algún procedimiento terapéutico neuroendovascular donde se utilizó tirofiban periprocedimiento y un grupo control donde a las pacientes a quienes se les realizó algún procedimiento terapéutico neuroendovascular no se utilizó tirofiban, todos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. (Tabla 1)

El análisis de datos incluyó: edad, sexo, patología por la cual fue tratado, eje vascular tratado y lateralidad (arteria carótida interna, arteria carótida externa, eje vertebrobasilar), tiempo de uso de tirofiban medido en horas, así como también si presentaron infartos nuevos medidos de forma clínica evaluados por médico neurólogo y de forma radiológica por medio de IRM medido por número de lesiones isquémicas, lesiones por eje tratado, tamaño de lesiones evaluado por médico neurorradiólogo de forma ciega, y por último el número de complicaciones hemorrágicas tanto intracraneales como extracraneales.

Los procedimientos terapéuticos se realizaron en el caso de aneurismas con anestesia general, en el caso de stent carotideo y fistulas bajo sedación; en todos los casos se utilizó la misma técnica con variaciones pequeñas dependiendo la individualización del paciente: uso de introductor femoral 6 – 7 Fr, catéter guía 6-8 Fr, para embolización de aneurismas se utilizó microcatéter y microguía sistema 10 o 18, coils varias medidas según el caso, para angioplastia con stent se utilizó stent premontado medidas variables, sin filtro de protección distal, para embolización de fistulas se utilizó microcatéter y microguía además de embolizante (hystoacril, ónix). En todos los pacientes del grupo problema se administró tirofiban intravenoso a dosis de 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 30 minutos como dosis de carga y a 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ como dosis de mantenimiento, el cual se posterior a posicionar el microcatéter / stent y justo antes de desplegar el material de trabajo (coils, stent, embolizante). El tirofiban fue suspendido a criterio del médico tratante. En los pacientes del grupo control la variante a la técnica fue el no utilizar tirofiban.

En cuanto a la metodología estadística, los datos obtenidos fueron capturados en el programa Excel (Microsoft®) y analizados mediante el programa SPSS Statistics versión 22 (IBM®).

Tabla 1. Criterios utilizados para la inclusión de pacientes.	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes mayores de 15 años - Sexo indistinto - Pacientes tratados de forma endovascular a nivel neurológico intracraneal. - Contar con resonancia magnética con secuencias FLAIR T2, DWI + ADC antes (no mayor a un mes) y después del procedimiento (no mayor a 7 días). - Para los pacientes del grupo problema se incluyeron aquellos en quienes se utilizó tirofiban periprocedimiento. - Para los pacientes del grupo control se incluyeron aquellos en quienes no se utilizó tirofiban. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con evento vascular cerebral isquémico en evolución. - Pacientes que no cuenten con resonancia previa al procedimiento por lo menos con 1 mes de antigüedad. - Pacientes que no cuenten con resonancia posterior al procedimiento, o sea posterior a 7 días. - Pacientes que hayan presentado oclusión arterial debido a factores mecánicos periprocedimiento. - Pacientes a quienes se les haya administrado cualquier anticoagulante o antiagregante por lo menos 48 horas antes del procedimiento. - Sangrado mayor previo o activo al momento del tratamiento. - Expediente clínico incompleto

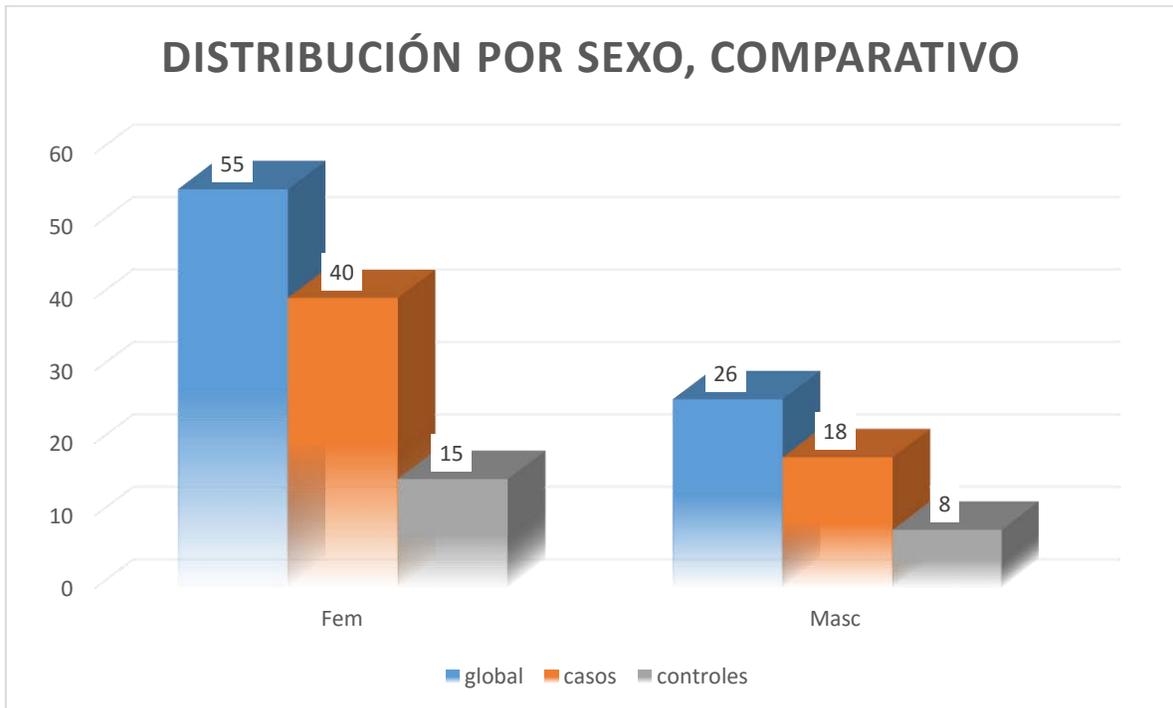


Cuadro 1. Distribución de pacientes; MAV malformación arteriovenosa, FD fistula dural, FP fistula pial, FCC fistula carótido cavernosa.

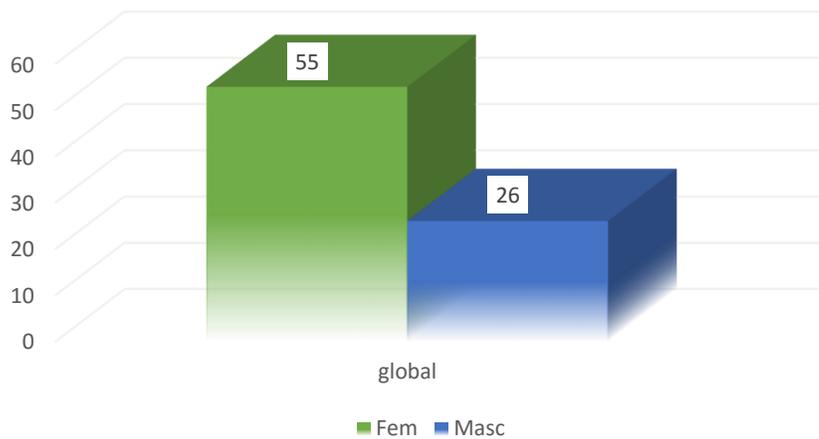
RESULTADOS:

La distribución de los pacientes por sexo fue del 68.97% para mujeres (40/58) y de 31.03% para hombres (18/58) para el grupo de casos, mientras que para el grupo de controles fue del 65.22% para mujeres (15/23) y de 34.78% para hombres (8/23). La distribución por edad fue heterogénea de forma global, con un mínimo para un caso de 15 años y un máximo de 81 años; cuando se realiza el análisis por grupo se encuentra que en los casos se mantienen esos mismos rangos, con una mediana de 49 ± 19.8 años DE, por grupos etarios predominan para la quinta y octava décadas de la vida; para el grupo de controles, la edad mínima es de 17 años y la máxima es de 52 años, con una mediana de 32 ± 9.8 años DE, predominando los pacientes de la tercera década de la vida.

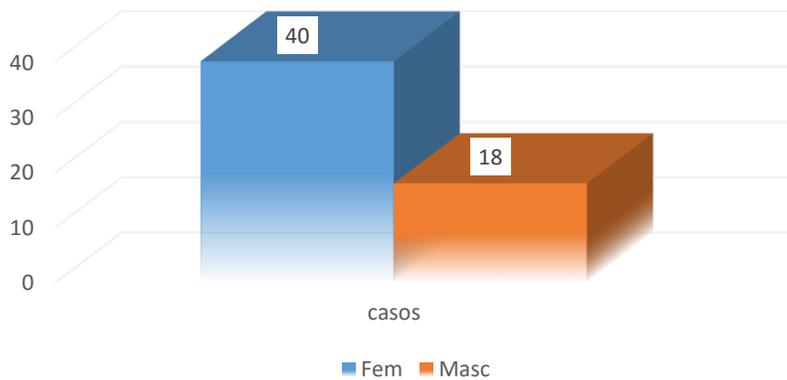
Sexo	global	porcentaje	casos	porcentaje	controles	porcentaje
Fem	55	67.90	40	68.97	15	65.22
Masc	26	32.10	18	31.03	8	34.78
	81		58		23	



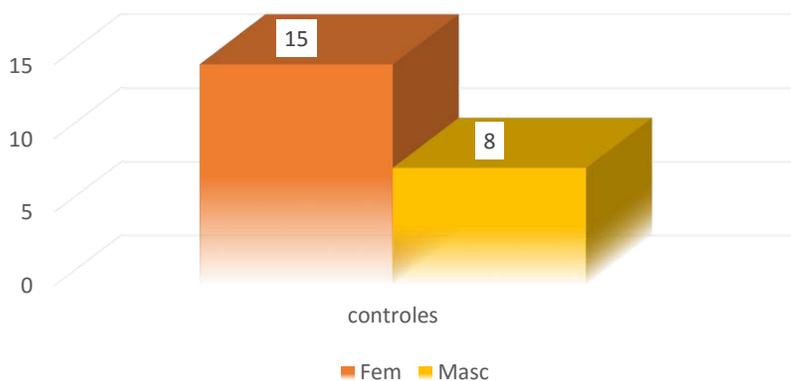
DISTRIBUCIÓN POR SEXO, GLOBAL



DISTRIBUCIÓN POR SEXO, NUMERO DE CASOS

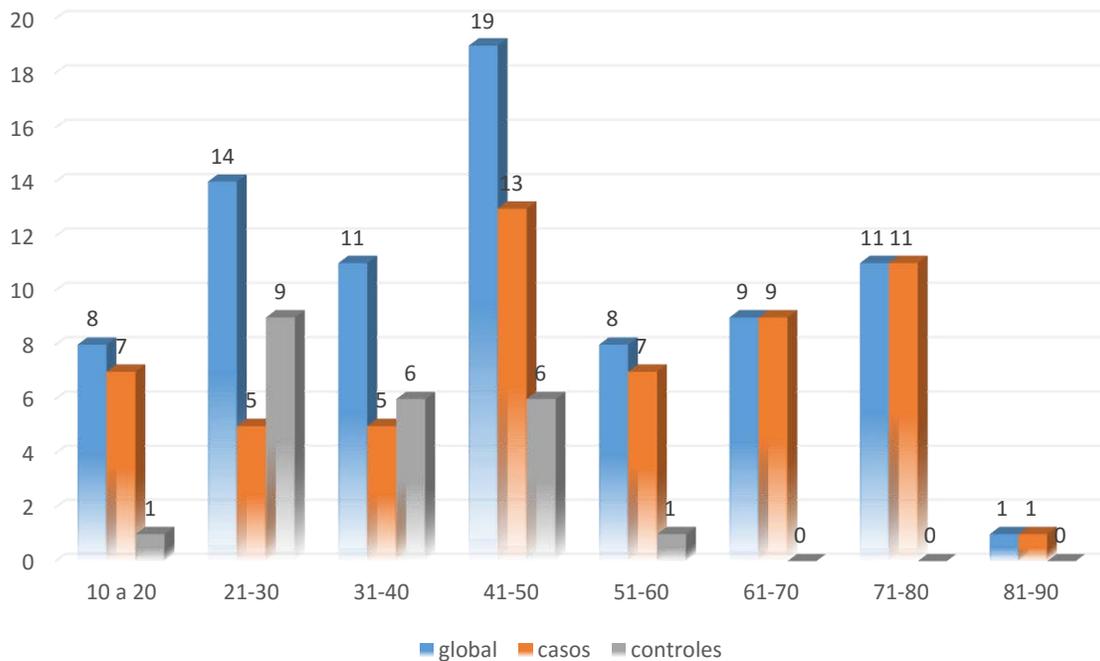


DISTRIBUCIÓN POR SEXO, NUMERO DE CONTROLES

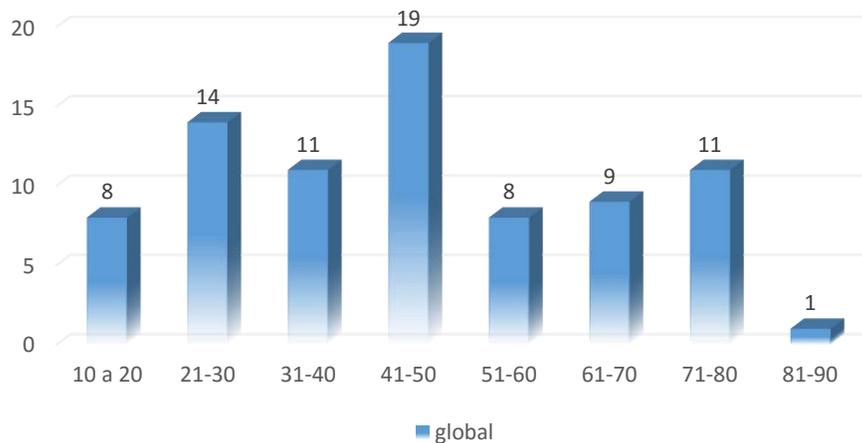


Edad	global	casos	controles
mínimo	15	15	17
máximo	81	81	52
moda	46	46	21
mediana	46	49	32
media	45	50	34
desv estándar	18.90	19.83	9.83
10 a 20	8	7	1
21-30	14	5	9
31-40	11	5	6
41-50	19	13	6
51-60	8	7	1
61-70	9	9	0
71-80	11	11	0
81-90	1	1	0

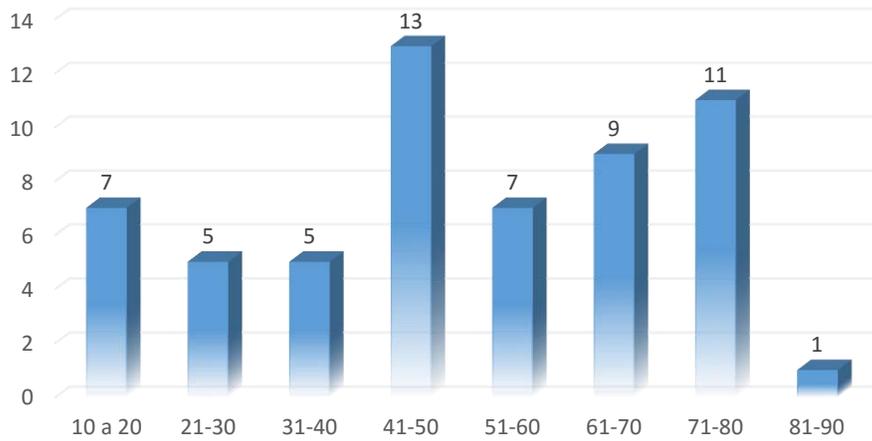
DISTRIBUCIÓN POR EDAD, COMPARATIVO



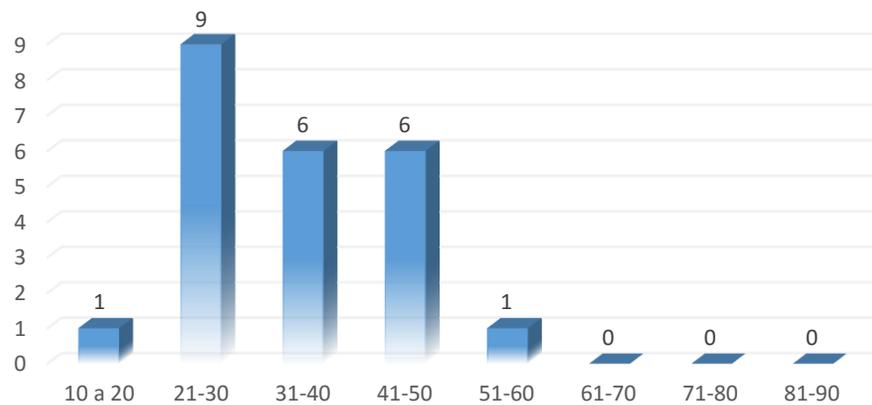
DISTRIBUCIÓN POR EDAD, GLOBAL



DISTRIBUCIÓN POR EDAD, CASOS



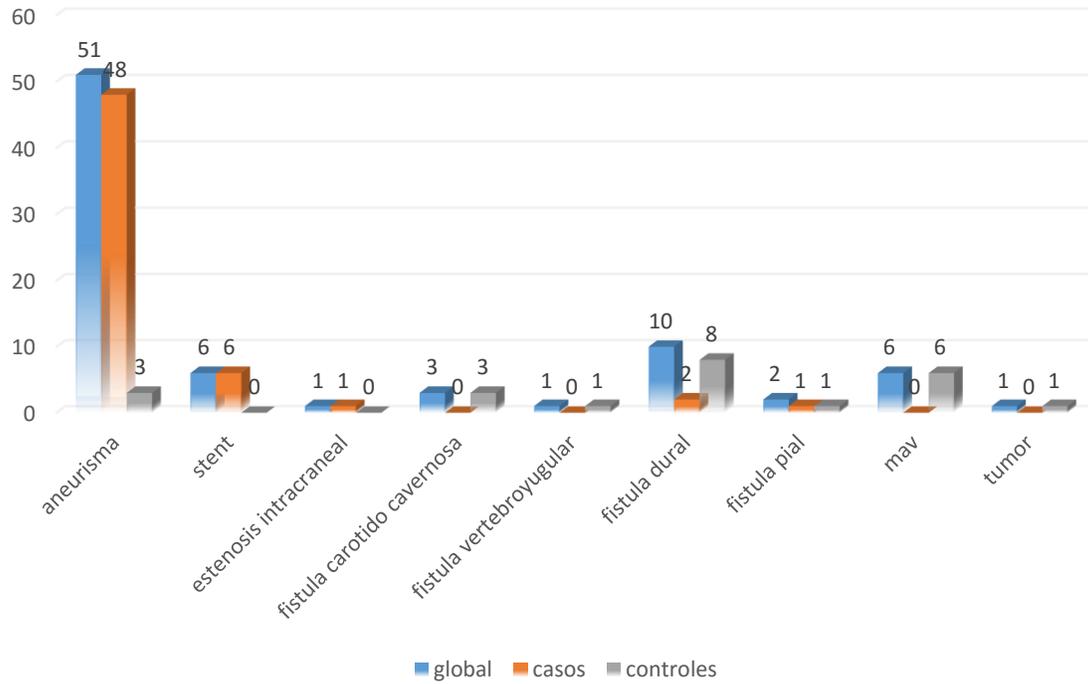
DISTRIBUCIÓN POR EDAD, CONTROLES



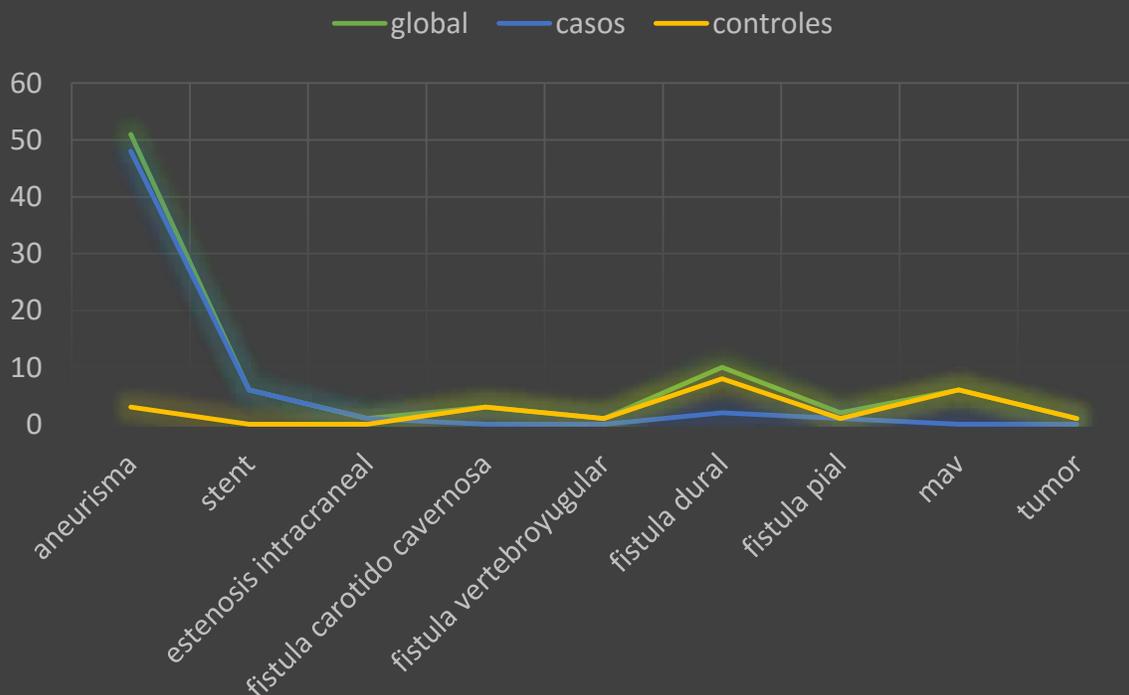
Cuando se hizo el análisis por tipo de patología por la cual se dio tratamiento endovascular, de forma global predomina la embolización de aneurismas (51/81), seguido de la embolización de fistulas dúrales (10/81), embolización de malformación arteriovenosa (6/81), embolización de fistula carótido cavernosa (3/81), embolización de fistula pial (2/81), y para embolización de fistula vertebroyugular, tumor intracraneal y angioplastia de estenosis intracraneal (1/81, por cada uno). En el grupo de casos, la mayor parte de pacientes fue para reparación de aneurisma (50 pacientes) de los cuales 32 (64%) de ellos fueron incidentales y 18 pacientes (36%) se presentaron como hemorragia subaracnoidea. Cinco pacientes fueron tratados por angioplastia carotidea, dos pacientes fueron tratados por fistula dural y un paciente por fistula pial. Para el grupo de controles, la embolización de cortocircuitos arteriovenosos (fistulas y MAVs) fue de 19 pacientes (19/23, 82.6%), 3 pacientes para embolización de aneurismas (13%) y un paciente para embolización de tumor intracraneal (4.3%).

patología	global	casos	controles
aneurisma	51	48	3
stent	6	6	0
estenosis intracraneal	1	1	0
fistula carótido cavernosa	3	0	3
fistula vertebroyugular	1	0	1
fistula dural	10	2	8
fistula pial	2	1	1
mav	6	0	6
tumor	1	0	1

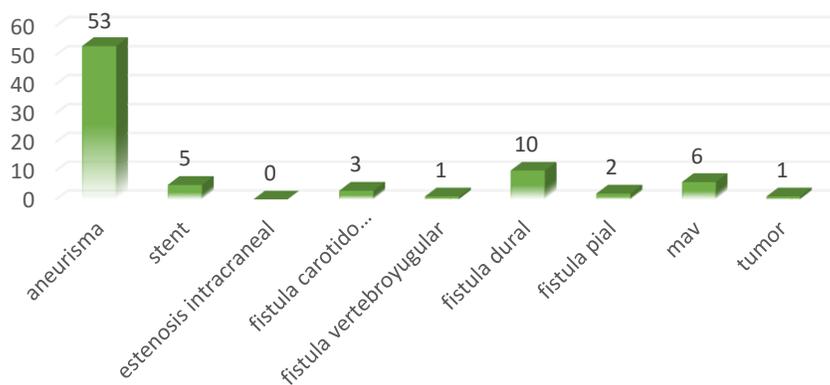
DISTRIBUCIÓN POR PATOLOGÍA, TOTAL



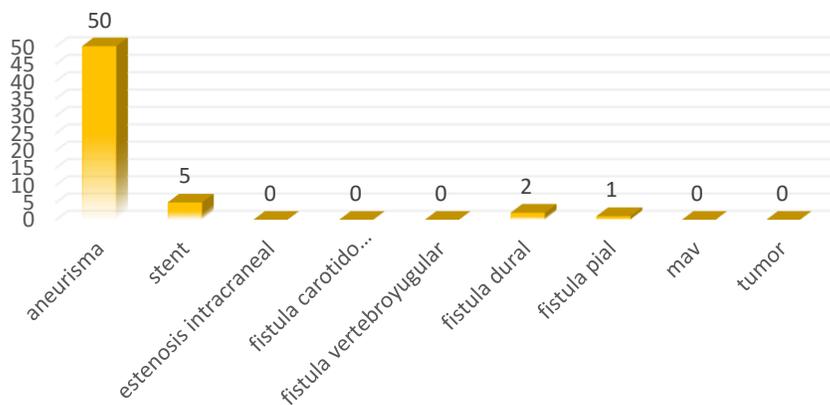
Distribución por patología, total



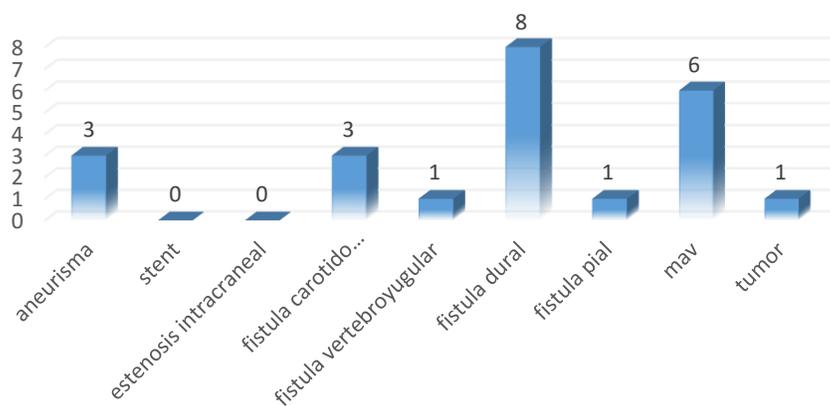
DISTRIBUCIÓN POR PATOLOGÍA, GLOBAL



DISTRIBUCIÓN POR PATOLOGÍA, CASOS

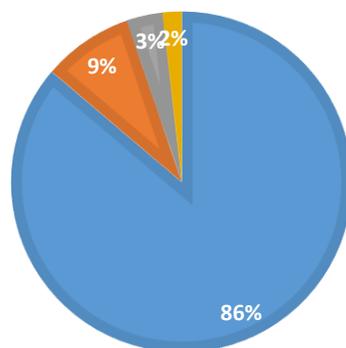


DISTRIBUCIÓN POR PATOLOGÍA, CONTROLES



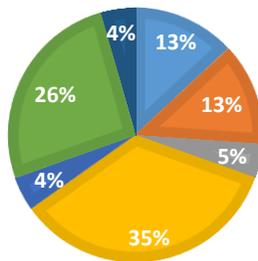
DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE PATOLOGIA, CASOS

■ aneurisma ■ stent ■ fistula dural ■ fistula pial



DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE PATOLOGIA, CONTROLES

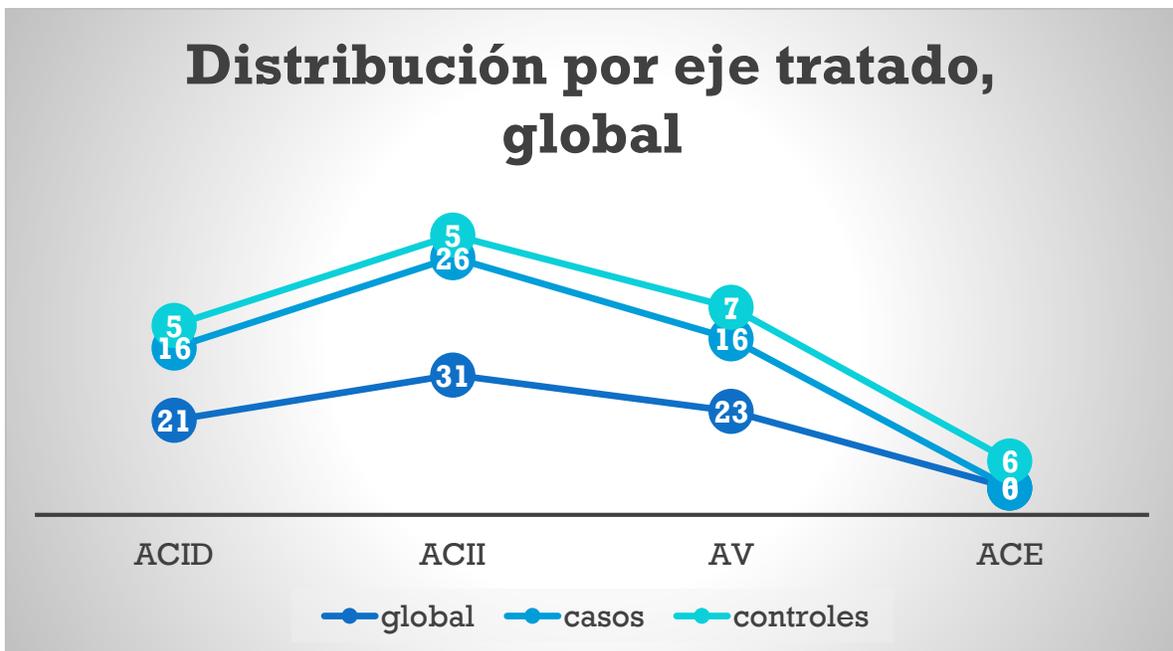
- aneurisma
- fistula carotido cavernosa
- fistula vertebroyugular
- fistula dural
- fistula pial
- mav
- tumor



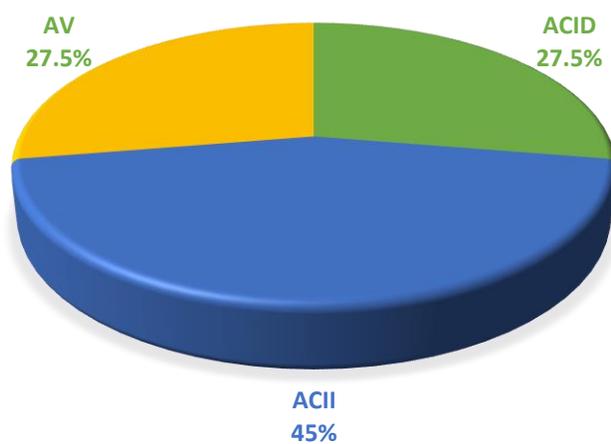
También se analizaron los pacientes por eje vascular tratado, presentándose de la siguiente manera: de forma global, 21 pacientes (25.9%) fueron tratados mediante acceso a través de la arteria carótida interna derecha (ACID), 31 pacientes (38.2%) para la arteria carótida interna izquierda (ACII), 23 pacientes (28.3%) para el eje vertebrobasilar y 6 pacientes (7.4%) tratados por la arteria carótida externa (ACE), ya sea derecha o izquierda. En el grupo de casos, 16 (27.5%) pacientes para la arteria carótida interna derecha, 26 pacientes (45%) para la arteria carótida interna izquierda, 16 pacientes (27.5%) para el eje vertebrobasilar. En el grupo de controles, 5 pacientes (21.7%) fueron tratados por la ACID y otros 5 pacientes más por la ACII, 7 pacientes (30.4%) tratados por el eje vertebrobasilar y 6 pacientes (26.0%) por la ACE.

eje tratado	global	casos	controles
ACID	21	16	5
ACII	31	26	5
AV	23	16	7
ACE	6	0	6

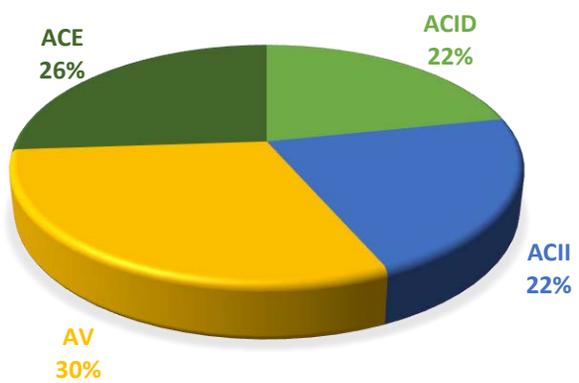
ACID= arteria carótida interna derecha, ACII= arteria carótida interna izquierda, AV= eje vertebro basilar, ACE= arteria carótida externa.



DISTRIBUCIÓN POR EJE TRATADO, CASOS



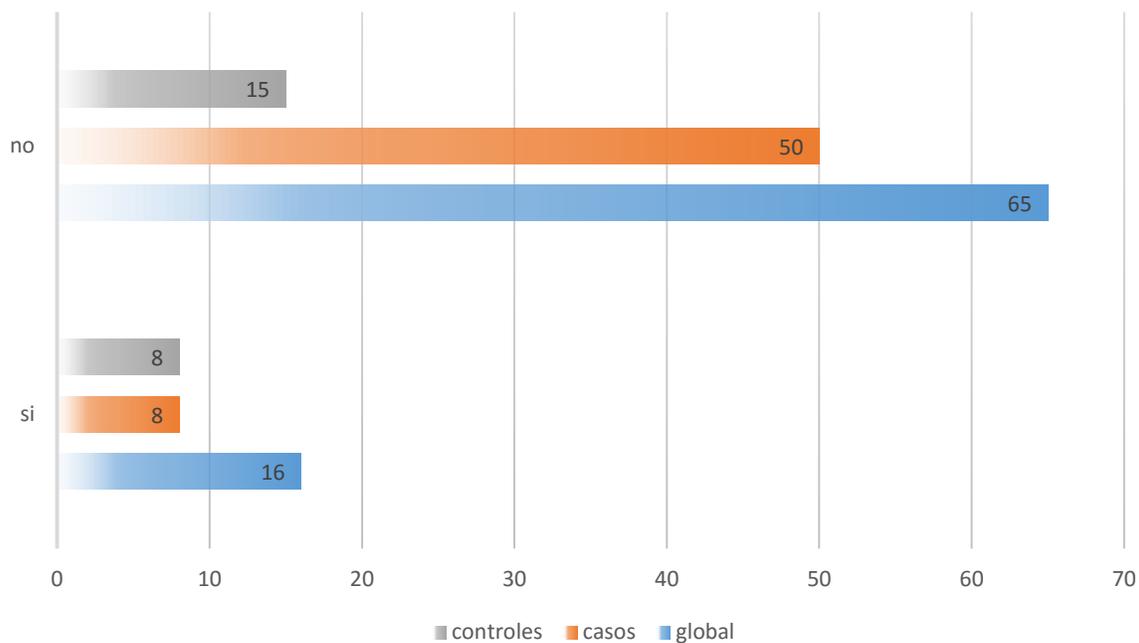
DISTRIBUCIÓN POR EJE TRATADO, CONTROLES



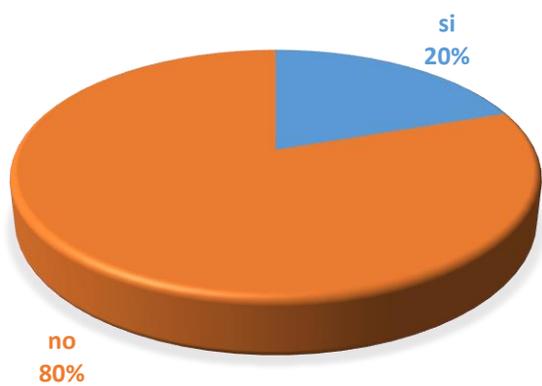
De los 81 pacientes incluidos de forma total, se presentaron 16 pacientes con infartos nuevos por IRM (19.75%), en el grupo de casos, se presentaron 8 casos con infartos nuevos (13.79%), y en el grupo de controles, aunque también se presentaron también 8 pacientes con infartos nuevos, por porcentaje se presentaron en 34.78%; realizando prueba de Chi cuadrada se obtiene una significancia de 0.032. Por número de lesiones vistas por IRM se subdividieron en menores de 5 mm, de 5 a 10 mm y mayores de 10 mm, y a su vez se hizo la diferenciación de lesiones que correspondieran con el eje tratado y aquellas lesiones que se presentan en el eje no tratado; de forma global, se presentaron 95 lesiones isquémicas en total. En el grupo de casos, analizando por subgrupos, en las lesiones menores de 5 mm, hubo en total 50 lesiones en el eje tratado y una lesión en el eje no tratado, en el grupo de lesiones de 5 a 10 mm, se presentaron 8 lesiones en el eje tratado y 3 lesiones en el eje no tratado, y por último, en el grupo de más de 10 mm, no hubo lesiones para ambos subgrupos de eje tratado y eje no tratado. Hay que mencionar que en el grupo de lesiones menores de 5 mm, en un solo paciente se presentaron 31 lesiones del eje tratado, lo cual contribuye a que el análisis no sea uniforme en cuanto a este ítem. En los controles, en las lesiones menores de 5 mm, hubo en total 9 lesiones en el eje tratado y 15 lesiones en el eje no tratado, en el grupo de lesiones de 5 a 10 mm, se presentaron una lesión en el eje tratado y 3 lesiones en el eje no tratado, y por último, en el grupo de más de 10 mm, hubo 4 lesiones en el eje tratado y una lesión en el eje no tratado. Ninguno de los infartos presentados tuvo significancia clínica.

infarto nuevo	global	porcentaje	casos	porcentaje	controles	porcentaje
si	16	19.75	8	13.79	8	34.78
no	65	80.25	50	86.21	15	65.22

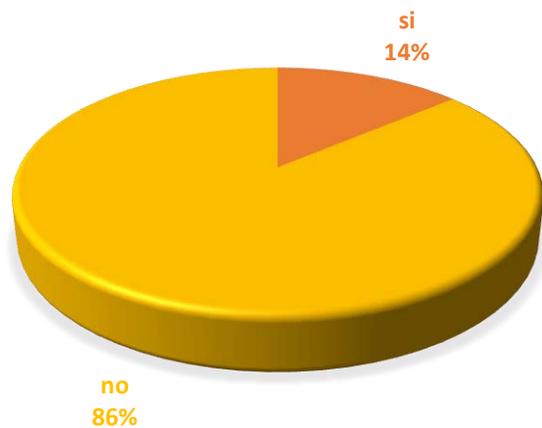
DISTRIBUCIÓN POR INFARTO NUEVO, GLOBAL



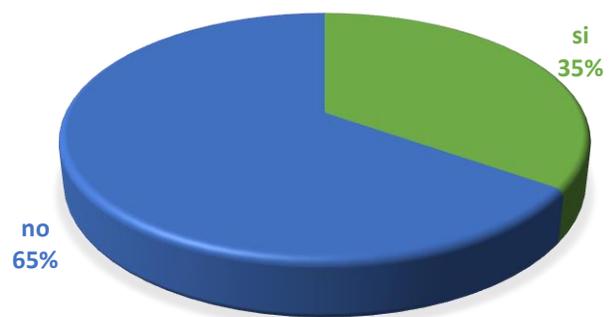
DISTRIBUCIÓN POR INFARTO NUEVO, GLOBAL



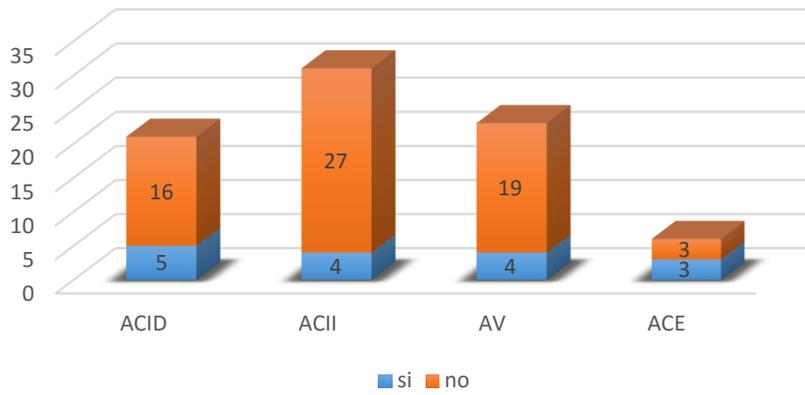
DISTRIBUCIÓN POR INFARTO NUEVO, CASOS



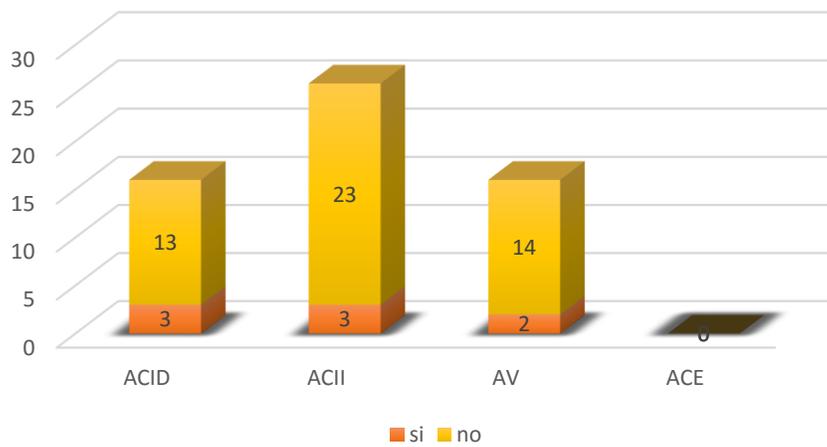
DISTRIBUCIÓN POR INFARTO NUEVO, CONTROLES



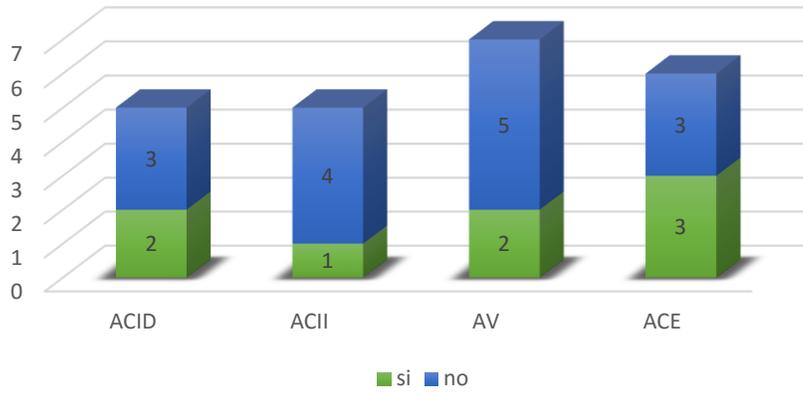
Presencia de infarto por eje tratado, global



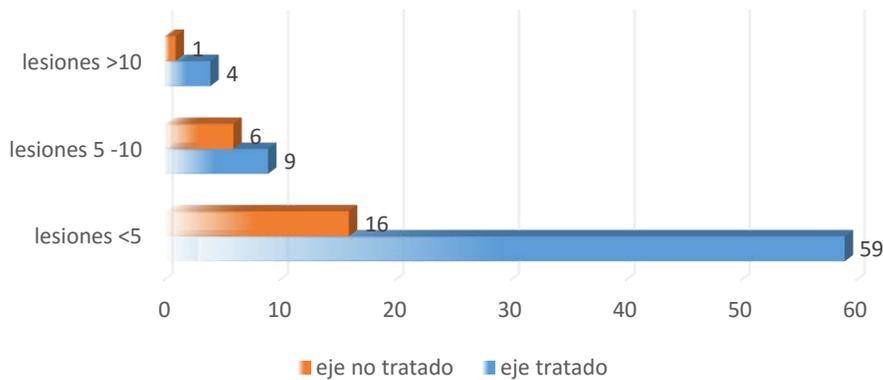
Presencia de infarto por eje tratado, casos



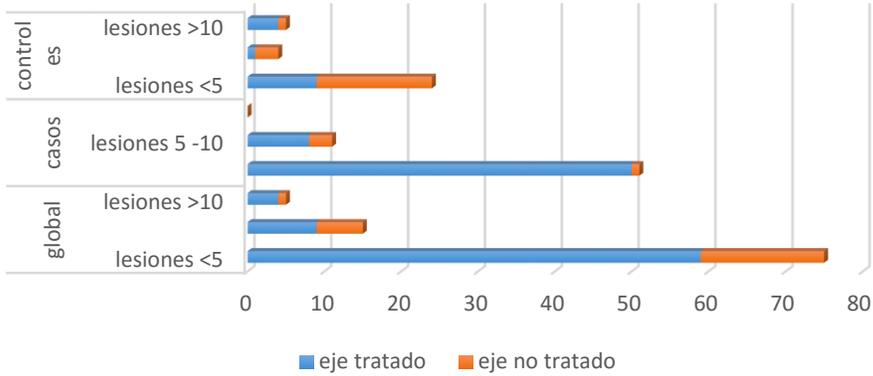
Presencia de infarto por eje tratado, controles



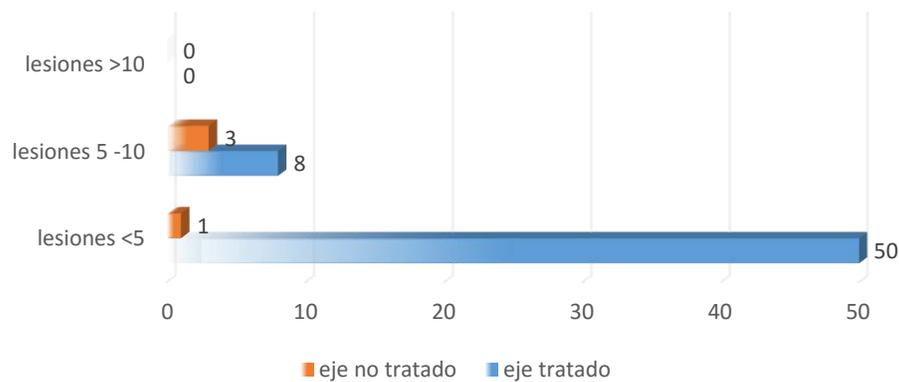
LESIONES ISQUEMICAS NUEVAS, GLOBAL



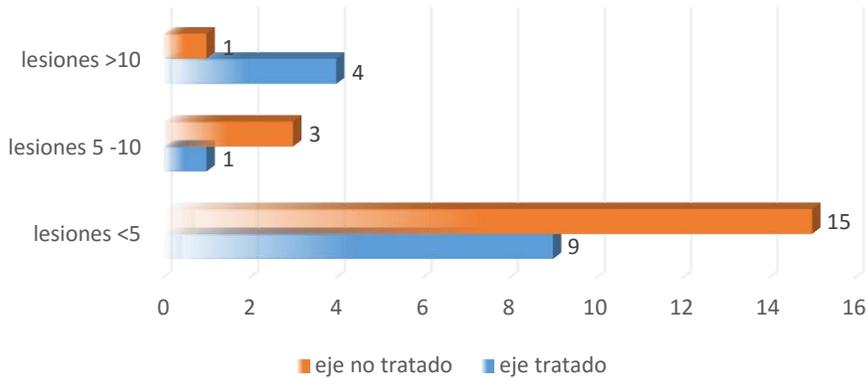
DISTRIBUCIÓN POR NUMERO DE LESIONES NUEVAS, GLOBAL



DISTRIBUCIÓN POR NUMERO DE LESIONES NUEVAS, CASOS



DISTRIBUCIÓN POR NUMERO DE LESIONES NUEVAS, CONTROLES



Solo se presentó una complicación hemorrágica asociada al uso de tirofiban periprocedimiento, lo cual representa el 1.7%, la cual se manifestó como sangrado de tubo digestivo alto, la cual no produjo datos de bajo gasto, y solo requirió manejo conservador, sin necesidad de transfusión de componentes sanguíneos.

COMPLICACIONES HEMORRAGICAS, GRUPO DE CASOS



DISCUSIÓN.

En general, hablando de complicaciones isquémicas o tromboembólicas estas se asocian principalmente a: 1) el uso catéteres o guías los que al estar en contacto con la sangre pueden favorecer la formación de coágulos, 2) la estasis sanguínea por uso inadecuado de los materiales o por vasoespasmo reactivo, 3) lesión del endotelio o de la pared vascular como en el caso de la disección arterial iatrogénica lo cual causa estenosis u oclusión, 4) el embolismo aéreo por introducción a través de la inyección de contraste o de la solución de lavado, 5) el desprendimiento mecánico de placas de ateroma de la pared vascular por el paso del catéter, 6) el efecto del medio de contraste sobre el endotelio; entre otros. (1)(2)(3).

La disección arterial iatrogénica es más frecuente en procedimientos terapéuticos que en diagnósticos, esto puede ser debido al número de intentos de manipulación vascular como lo es el intercambio de catéteres, el uso de dobles abordajes, y la necesidad de navegar los catéteres en arterias más distales. (4). En nuestro análisis se consideró que la técnica endovascular de tratamiento fuera similar en todos los pacientes, aunque por obvias razones hubo pequeñas diferencias, principalmente influenciadas por el tipo de patología tratada; además de que como parte de los criterios se excluyeron los pacientes que presentaron estasis sanguínea y que hubieran condicionado trombosis de vasos grandes, así como aquellos pacientes con lesiones advertidas al endotelio, o por desprendimiento advertido de placa aterosclerótica.

Incluso existen ciertas enfermedades sistémicas que predisponen a la formación de trombos como la fibrodiasplasia muscular, enfermedades de la colágena, osteogénesis imperfecta, etc. El riesgo de embolismo también está fuertemente asociado a historia de vasculopatías. (2)

En cuanto a la tasa de complicaciones tromboembólicas en el manejo de aneurismas existen estudios como el CLARITY donde se dio anticoagulación y antiagregación a criterio del médico tratante, que reporta un 12.5% de complicaciones detectadas de forma clínica. Ver tabla 2. (5)

Estudio	Intervencion farmacologica	Tromboembolismo					Hemorragias			Filtro Aereo	
		Aneurisma no rotos	Aneurismas Rotos	Aneurismas con Antiplaquetario	Aneurisma sin antiplaquetario	Enfermedad carotidea	Morbilidad o Mortalidad	Morbilidad	Mortalidad		Ruptura aneurismatica
Soeda et al., 2003, ††	Heparina	69.00%					27%				
Willinsky et al., 2003, †	Heparina				1.3% *		0.05%	0.40%			
Bendszus et al., 2004, ††	Heparina			6% *	22% *						6% *
Ross et al., 2005, †	Heparina		8%					8%	10%	8.70%	
Ries et al., 2006, †††	Heparina + ASA	6.49%	14.13%	8.80%	17.60%					6.28%	
Brooks et al., 2008, ††	Heparina, ASA, clopidogrel, no homogene		24%								
Pierot et al., 2010, †	No mencionado		12.53%				3.83%			4.34%	
Park et a., 2011, ††	Heparina					51.38%					
Cho et al., 2012, †† y †††	Heparina + tirofiban IA		10.50%						5.10%		
		†	Estudio realizado bajo vision angiografica			*	Solo incluye procedimientos diagnosticos				
		††	Estudio realizado con IRM								
		†††	Estudio realizado con TC								

Tabla 2
 Compilado de estudios que demuestran la tasa de complicaciones isquémicas y hemorrágicas en procedimientos endovasculares neurológicos.

Tromboembolismo cerebral e imagen.

Hasta el momento hemos hablado acerca de la frecuencia de complicaciones tromboembólicas que se manifestaron clínicamente, sin embargo, poco se conoce acerca de la frecuencia de lesiones isquémicas subclínicas relacionadas a los procedimientos terapéuticos neuroendovasculares. Al respecto es importante mencionar el estudio realizado por Bendszus et al., 2004, quienes reportaron 22% de nuevas lesiones isquémicas en su grupo control que incluyó 50 pacientes, y 6% de lesiones isquémicas en el grupo de pacientes en el cual usó heparina sistémica y otro 6% en el grupo de pacientes donde utilizó filtros de aire cada uno de estos grupos también con 50 pacientes, esto confirmado mediante resonancia magnética en difusión (DW-RMI, por sus siglas en inglés). (2)

Park et al., 2011, utilizaron DW-RMI antes y después de las angiografías encontrando de 1 a 23 lesiones en 37 pacientes de un total de 72 pacientes, la mayoría de estas lesiones eran menores de 5 mm del tipo lacunar, sin embargo, estas lesiones ocurrieron en zonas de irrigación límite y en hemisferios cerebelosos más que en territorio de arterias perforantes (6)(7) lo que sugiere un mecanismo hemodinámico más que tromboembólico.

Brooks et al., 2008, encontraron cambios en DW-RMI en 24% de los pacientes a quienes se les realizó embolización de aneurismas mediante el uso de coils, y un 27% de pacientes que presentaron evidencia clínica de infarto cerebral o de ataque isquémico transitorio, cabe mencionar que en este trabajo utilizaron heparina y ácido acetilsalicílico como fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. (8) Mientras que en otros estudios como el de Soeda et al., 2003, se reporta hasta 69% de pacientes con lesiones nuevas en la resonancia magnética en secuencia de difusión cuando trataron a pacientes mediante embolización de aneurismas con coils a pesar de utilizar heparina en sus procedimientos. (9)

Las complicaciones tromboembólicas durante o inmediatamente después de la embolización de aneurismas intracraneales ocurren en 3 al 28% de los procedimientos. En la serie de Cho et al., 2012, quien utilizó tirofiban intraarterial en el caso de complicaciones isquémicas durante el tratamiento endovascular de aneurismas rotos, reportó que este fármaco tuvo un beneficio de hasta 95% en reestablecer el flujo (37/39 pacientes), el cual a pesar de no ser un ensayo clínico demuestra que la infusión de tirofiban de forma intraarterial es segura y eficiente como terapia trombolítica con un bajo

riesgo de sangrado (2/39 pacientes 5.1%) y altas tasas de recanalización. (10) Esto también es reforzado por el estudio de Kang et al., 2008, el cual incluyó 24 pacientes quienes presentaron tromboembolismo durante el manejo endovascular de aneurismas rotos y no rotos a los cuales se les administró tirofiban de forma intraarterial con recanalización en 23 pacientes y sin reportar ningún sangrado como evento adverso. (11)

Nuestros pacientes fueron evaluados de forma clínica y radiológica, y aunque no hubo significancia clínica en ninguno de ellos, es importante mencionar que si se presentaron lesiones isquémicas vistas mediante IRM de forma mediata; nuestra tasa de lesiones en el grupo de casos, como ya se mencionó, fue del 13.79 % (8/58 pacientes), y por número de lesiones se presentaron con una media de 4.13 ± 7.72 , todas menores de 10 mm, mientras que en el grupo de casos, el porcentaje de nuevos infartos fue de 34.78% (8/23 pacientes), que por número de lesiones se presentan con una media de 2.75 ± 1.76 ; hay que hacer la consideración de que un paciente presentó 34 lesiones en el grupo de casos, lo cual altera considerablemente los datos estadísticos y puede considerarse un sesgo para el resultado.

Factores de riesgo para tromboembolismo.

Para disminuir el riesgo de complicaciones tromboembólicas es necesario una técnica angiográfica depurada, con cuidados minuciosos como el uso de soluciones de lavado en infusión, el uso de filtros de aire o heparinización sistémica. (1)(2) A continuación detallamos los principales factores de riesgo para tromboembolismo durante procedimientos endovasculares neurológicos.

Edad: Fifi et al., 2009, encontró en su serie de 3636 angiografías diagnósticas cerebrales que pacientes con edad mayor de 65 años se asociaron a complicaciones con una tasa de 0.76%, considerado hasta 4 veces más que pacientes por debajo de esta edad. Mientras que Willinsky et al., 2003, encontraron que los pacientes mayores de 55 años tienen más riesgo de desarrollar complicaciones (1.8% vs 0.9% en menores de 55 años). (6)(12)(13)

Ataque isquémico transitorio (AIT) e Ictus: La presencia de AIT o de ictus previos acrecienta la tasa de complicaciones, datos extrapolados de estudios de tratamiento endovascular la tasa llega a ser de

hasta 3.7% para complicaciones isquémicas. (6) Earnest et al., 1984, encontraron que aquellos pacientes con enfermedad cerebrovascular previa tienen un riesgo de 4.2% para complicaciones tromboembólicas, de los cuales quedaron con déficit permanente un 0.6%; mientras que pacientes con hemorragia subaracnoidea o aneurisma a quienes se les realizó angiografía diagnóstica tuvieron un riesgo de 3.8% para desarrollar complicaciones tromboembólicas (14); mientras tanto Theodotou et al., 1987, encontró un 4.5% de riesgo en pacientes con accidente isquémico transitorio previos, no obstante este riesgo aumenta a 7.7% para aquellos pacientes con infarto previo. (15)

Otros: La presión arterial sistólica mayor de 160 mmHg está asociada con mayor riesgo de complicaciones, elevándose hasta 2.3%. La presencia de diabetes mellitus también aumenta el riesgo de complicaciones principalmente de las 24 horas hasta las 72 horas después del procedimiento. Niveles elevados de creatinina o falla renal previa al procedimiento se han asociado a aumento de complicaciones. (6)

En cuanto a la técnica angiográfica se ha encontrado que el tiempo de realización del estudio también es un factor a considerar, ya que un tiempo de procedimiento mayor a 60 minutos aumenta el riesgo, mientras que otros autores consideran un tiempo mayor a 80 minutos. (3)(6)

Además de la posibilidad de presentar complicaciones por los factores mencionados Dion et al., 1987, divide las complicaciones en aquellas que se presentan en las primeras 24 horas y aquellas que se presentan de las 24 a las 72 horas; con lo cual nos hace notar que los factores que aumentan el riesgo de complicaciones neurológicas dentro del grupo de las primeras 24 horas post angiografía son el tiempo de procedimiento mayor a 60 minutos y la hipertensión sistólica; y dentro del grupo de las 24 a 72 horas los factores que aumentan significativamente los riesgos de complicaciones incluyen la cantidad de contraste utilizado, la edad y la presencia de diabetes mellitus. (3) En el mismo estudio prospectivo donde se incluyeron 1002 procedimientos, se reportó que un recambio de catéter intraarterial por más de tres veces aumenta el riesgo de complicaciones neurológicas, (3) sin embargo en un estudio retrospectivo que incluyó 483 angiografías cerebrales en 454 pacientes, no se encontró significancia estadística cuando se usó de más de un catéter. (16)

Willinsky et al en un análisis prospectivo que incluyó 2899 angiografías demuestra un 1.3% de complicaciones en aquellas angiografías realizadas por personal en entrenamiento mientras que la tasa de complicaciones fue de 0.5% en aquellas angiografías realizadas por médicos especialistas, a pesar de ello al realizar el análisis matemático no encontró significancia estadística ($P=0.172$) (13) Aunque en nuestra serie hubo diferencia en cuanto a sexo con una relación 2:1 mujer a hombre, cuando se realizó prueba estadística de Chi cuadrada no hubo diferencia estadística ($p=0.745$).

Uso de heparina en la prevención de complicaciones tromboembólicas neuroendovasculares.

La heparina es usada en muchos centros durante el tratamiento de aneurismas para prevenir complicaciones tromboembólicas. Mientras en otros centros utilizan aspirina y/o clopidogrel antes o durante el intervencionismo con la finalidad de reducir eventos tromboembólicos. (17) Esta heterogeneidad en el uso de fármacos antiagregantes, antiplaquetarios y/o anticoagulantes se debe a la necesidad que surge de encontrar la mejor forma de prevenir las complicaciones isquémicas periprocedimiento; sin embargo, existe el temor a los efectos adversos que se pueden producir en este tipo especial de pacientes y de las implicaciones que pueden surgir, siendo el ejemplo más clásico cuando se presenta ruptura accidental del aneurisma requiriendo manejo descompresivo craneal con la necesidad de revertir el efecto anticoagulante del fármaco utilizado.

La heparina es un inhibidor indirecto de la trombina que forma complejos con la antitrombina (conocido antes como antitrombina III), lo que convierte este cofactor en un inactivador rápido de la trombina, del factor Xa y en menor medida de los factores XIIa, XIa y IXa. La unión de antitrombina y heparina es mediada por un pentasacárido que se distribuye al azar a lo largo de las cadenas de heparina. La unión de la heparina con la antitrombina produce una aceleración de la función de la antitrombina desde 1000 a 4000 veces. (18) La heparina tiene una distribución impredecible debido a la unión a diversas proteínas plasmáticas. (19)

Algunos estudios sugieren el uso de heparina mediante bolos de 3000 a 5000 unidades internacionales seguidos de 20-40 UI/kg/hr de forma continua monitorizado mediante tiempo de coagulación activado el cual debe de estar entre 200 a 300 segundos. La World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology (WFITN) en un intento por unificar criterios recomienda un bolo de 5000 UI posteriormente 1000 UI/hr de forma continua monitorizado por tiempo de coagulación activado hasta

200 segundos. Mientras que por dosis ponderada a peso se sugiere un bolo de 70 UI/kg y posteriormente 18 UI/kg/hr ajustado a tiempo de coagulación activado. (5) El tiempo de coagulación activado en procedimientos intervencionistas percutáneos coronarios se ha establecido en un rango de 250 a 350 segundos basándose en las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología teniendo un nivel de evidencia tipo C. (20) Sin embargo, actualmente no está establecido un criterio estrictamente definido para el uso de heparina ni para la dosis que ha de administrarse durante algún procedimiento endovascular neurológico.

Cabe mencionar que se recomienda el uso de heparina solo mientras dura el procedimiento terapéutico, según los lineamientos que ofrece WFITN. (5)

En cuanto a la angiografía diagnóstica se sugiere el uso de heparina en pacientes con infartos cerebrales previos, así como también su monitorización mediante Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTP) siendo adecuado un valor de 1.5 a 2.3 veces el valor normal, (21) sin embargo, la heparina a dosis completa puede producir hasta en el 30% de los pacientes el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina, lo cual conlleva a complicaciones trombo embólicas. Se han descrito dos formas: tipo I ocurre dentro de los primeros días de la infusión de heparina por unión directa de la heparina a las plaquetas, lo cual se asocia a trombocitopenia leve sin eventos trombóticos; tipo II, es una trombocitopenia grave con alta incidencia de trombosis tanto arterial como venosa, a veces en sitios inusuales, se presenta del día 4 al día 14 después de su uso en el paciente; y está causada por la unión del complejo heparina IgG al receptor factor 4 plaquetario lo cual favorece la activación plaquetaria. (19)(22)(23)

Recientemente Jani et al., 2014, realizó un análisis de 33 ensayos clínicos donde evaluó el uso de heparina durante el tratamiento endovascular en pacientes con infarto cerebral agudo, incluyendo 957 pacientes encontró que en aquellos en quienes se utilizó heparina peri procedimiento, la mortalidad fue más alta que en quienes no se utilizó (141/485 pacientes Vs 107/472 pacientes respectivamente, $p=0.02$), también hay mejores desenlaces clínicos de 1 a 3 meses después del tratamiento en quienes no recibieron heparina (305/472 pacientes vs 264/485 pacientes, $p=0.001$). (24)

Otra desventaja potencial del uso de heparina durante la angiografía es el aumento en la tasa de hematomas inguinales el cual puede llegar hasta el 6.9% (2)

En referencia al uso de fármacos antiplaquetarios, se ha insinuado que su uso puede disminuir la incidencia de infartos clínicos y subclínicos, incluso hay grupos que usan de forma rutinaria ASA y clopidogrel en el periodo periprocedimiento de aneurismas no rotos. (25)

Grupos de estudio como el de Ries et al., 2006, han estudiado el uso de ASA para disminuir los fenómenos tromboembólicos durante los procedimientos endovasculares, reportando una tasa del 17.6 % de eventos trombóticos en pacientes donde no se administró, mientras que hubo una reducción hasta llegar al 8.8% de eventos en pacientes donde sí se utilizó. Este trabajo es de especial interés ya que en su metodología de trabajo se utilizó heparina en la solución de lavado de catéter, así como heparina intravenosa. (26)

Evidencia actual del tirofiban en la prevención de fenómenos tromboembólicos.

La vía final común para la agregación plaquetaria implica la expresión de los receptores GP IIb/IIIa en la superficie de las plaquetas. Los receptores GP IIb/IIIa activados tienen una alta afinidad para unirse con el fibrinógeno y otros adhesivos de proteínas lo que da inicio a la agregación. (27) Los antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa potencializan el bloqueo del receptor plaquetario GP IIb/IIIa, el cual es el mediador final de la agregación. Estos fármacos reducen el crecimiento del trombo y previenen la reoclusión después de la trombólisis mecánica o farmacológica. Por lo cual muestran un beneficio mayor al lisis los coágulos ricos en plaquetas lo que mejora la microcirculación. (28) Como un dato clave el trombo se puede dividir en trombo rojo (de empaquetado más libre, trombo venoso con mayor proporción de eritrocitos, se forma en flujos lentos) el cual responde mejor a la administración de rTPA, y trombo blanco (de empaquetamiento denso de plaquetas y fibrina) el cual responde mejor a antagonistas IIb/IIIa. (27)

Tirofiban es una molécula no peptídica derivada de tirosina que es altamente específica al receptor GP IIb/IIIa. Tiene una vida media de 1.6 horas. (28) Tirofiban es administrado de forma intravenosa en esquema estándar según las recomendaciones para infarto al miocardio. La dosis de carga es de

0.4 ug/kg/min por 30 minutos, entonces la infusión se reduce a 0.1 μ g/kg/min y se mantiene al menos hasta que hay evidencia de disolución del trombo.

El tirofiban tiene depuración por vía renal, y su función es de tipo reversible, después de la interrupción de la infusión del fármaco los tiempos de hemorragia regresan a la normalidad en 15 minutos para eptifibatide y 4 hr para tirofiban. (10)(27)

En los síndromes coronarios agudos, los antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa han mostrado mejoría en los desenlaces clínicos, probablemente como resultado de la reducción de la obstrucción de la microvasculatura lo que lleva a una disminución en la lesión miocárdica. (29)

Algunos grupos han reportado el uso promedio de tirofiban cuando lo administran intravenoso con una duración de 31.1 \pm 70.3 horas, aunque se menciona el uso concomitante de ácido acetilsalicílico y heparina en una corte de 16 pacientes. (30) lo anterior es importante, pues combina tres fármacos de mecanismos de acción diferentes: heparina es un inhibidor indirecto de la trombina, tirofiban es un antagonista de la GP IIb/IIIa y ASA bloquea la conversión de ácido araquidónico a tromboxano A₂; lo cual puede potenciar sus efectos en pro de evitar fenómenos tromboembólicos, sin embargo también aumenta el riesgo de hemorragia. (31)

Los eventos tromboembólicos con déficit neurológico permanente parcial o completo se reportan en 2.4 a 5.2 % en pacientes con aneurismas tratados de forma endovascular. (27) mientras que se ha reportado hasta un 13.5% de infartos clínicos o radiológicos en pacientes donde se utilizó tirofiban durante el tratamiento de aneurismas rotos y no rotos. (32)

Se ha reportado la eficacia de tirofiban en disminuir el número de señales microembolicas (MES) medidas por Doppler transcraneal en pacientes con enfermedad carotídea, lo cual permite mejorar el riesgo de eventos isquémicos en este tipo de pacientes. (29)

En cuanto a las complicaciones hemorrágicas asociadas de forma directa al uso de inhibidores GP IIb/IIIa durante la embolización con coils son de 3/147 pacientes (2.0%, 95% CI: 0.4 – 5.8%). (27)

Es importante mencionar a Kellert et al., 2013, quien en su serie de 162 pacientes con ictus isquémico agudo, de los cuales trataron a 50 de ellos con tirofiban periprocedimiento de rescate vascular, encontraron mayor riesgo de hemorragia intracerebral fatal y como factor predictivo independiente para pobre desenlace a el uso de tirofiban, sin embargo al analizar este artículo, el autor muestra una serie de pacientes de su hospital y pudiera caer en conflicto de interés por estar patrocinado por un laboratorio farmacológico (Boehringer Ingelheim) (33); dichos resultados contrastan con el estudio SaTIS (Safety of Tirofiban in acute Ischemic Stroke) el cual demuestra que la tasa de hemorragia cerebral no difiere entre el grupo con placebo y el grupo que utilizo tirofiban, además de que demuestra que la mortalidad a 5 meses fue menor en el grupo con tirofiban (2.3% Vs 8.7%,) concluyendo que el uso de tirofiban es seguro en infarto cerebral agudo moderado cuando es administrado dentro de una ventana grande de tiempo después del inicio de los síntomas. (34)

En una serie multicéntrica donde se estudió el uso de abciximab (inhibidor GP IIb/IIIa) en 51 procedimientos neuroendovasculares, de los cuales en 9 se presentó hemorragia intracraneal, y de estos mismos en 8 se utilizó de forma concomitante otros antiplaquetarios, anticoagulantes o trombolíticos. De ellos 4 pacientes murieron posterior a la hemorragia intracraneal, lo cual sugiere un riesgo del 18 % para presentar hemorragia intracerebral para el uso de abciximab. (35)

ANÁLISIS.

Desde hace algunos años en nuestro centro hemos utilizado tirofiban periprocedimiento en casos terapéuticos, y hemos visto que el número de complicaciones es baja, en este trabajo medidos de forma estadística nuestras observaciones empíricas que habíamos realizado previamente. Y aunque nuestra estadística de número de infartos nuevos es comparable con otros trabajos, cuando analizamos reportes en condiciones casi similares a la de nuestros pacientes donde se utilizó heparina, el cual es el fármaco recomendado, notamos que la tasa de complicaciones tromboembólicas oscila alrededor del 24% (8), por lo cual, podemos decir que nuestra serie tiene menor tasa de lesiones isquémicas; y una baja tasa de complicaciones hemorrágicas.

CONCLUSIONES.

Con lo anterior podemos decir que el tirofiban es una opción terapéutica eficaz y segura para disminuir la tasa de complicaciones tromboembólicas durante el tratamiento neuroendovascular, además de que su uso presenta menor riesgo de complicaciones hemorrágicas; todo esto comparado con lo reportado para heparina.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Orrù E, Roccatagliata L, Cester G, Causin F, Castellan L. Complications of endovascular treatment of cerebral aneurysms. *Eur J Radiol.* 2013 Oct;82(10):1653–8.
2. Bendszus M, Koltzenburg M, Bartsch AJ, Goldbrunner R, Günthner-Lengsfeld T, Weilbach FX, et al. Heparin and air filters reduce embolic events caused by intra-arterial cerebral angiography: a prospective, randomized trial. *Circulation.* 2004 Oct 12;110(15):2210–5.
3. Dion JE, Gates PC, Fox AJ, Barnett HJ, Blom RJ. Clinical events following neuroangiography: a prospective study. *Stroke J Cereb Circ.* 1987 Dec;18(6):997–1004.
4. Cloft HJ, Jensen ME, Kallmes DF, Dion JE. Arterial dissections complicating cerebral angiography and cerebrovascular interventions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000 Mar;21(3):541–5.
5. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, Ricolfi F, CLARITY Investigators. Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY study). *Radiology.* 2010 Sep;256(3):916–23.
6. Zammar SG, Hamade YJ, El Ahmadieh TY, El Teclé NE, Bendok BR. Pitfalls and complications management in the endovascular treatment of aneurysms. *Neurosurg Clin N Am.* 2014 Jul;25(3):405–13.
7. Park K-Y, Chung P-W, Kim YB, Moon H-S, Suh B-C, Yoon WT. Post-interventional microembolism: cortical border zone is a preferential site for ischemia. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2011;32(3):269–75.
8. Brooks NP, Turk AS, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Pulfer K, Cook T. Frequency of thromboembolic events associated with endovascular aneurysm treatment: retrospective case series. *J Neurosurg.* 2008 Jun;108(6):1095–100.

9. Soeda A, Sakai N, Murao K, Sakai H, Ihara K, Yamada N, et al. Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization with use of diffusion-weighted MR imaging. Part II. Detection of the microemboli proximal to cerebral aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Dec;24(10):2035–8.
10. Cho YD, Lee JY, Seo JH, Kang H-S, Kim JE, Jung KH, et al. Intra-arterial tirofiban infusion for thromboembolic complication during coil embolization of ruptured intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*. 2012 Oct;81(10):2833–8.
11. Kang H-S, Kwon BJ, Roh HG, Yoon SW, Chang HW, Kim JE, et al. Intra-arterial tirofiban infusion for thromboembolism during endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2008 Aug;63(2):230–7; discussion 237–8.
12. Fifi JT, Meyers PM, Lavine SD, Cox V, Silverberg L, Mangla S, et al. Complications of modern diagnostic cerebral angiography in an academic medical center. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2009 Apr;20(4):442–7.
13. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology*. 2003 May;227(2):522–8.
14. Earnest F, Forbes G, Sandok BA, Piegras DG, Faust RJ, Ilstrup DM, et al. Complications of cerebral angiography: prospective assessment of risk. *AJR Am J Roentgenol*. 1984 Feb;142(2):247–53.
15. Theodotou BC, Whaley R, Mahaley MS. Complications following transfemoral cerebral angiography for cerebral ischemia. Report of 159 angiograms and correlation with surgical risk. *Surg Neurol*. 1987 Aug;28(2):90–2.

16. Leffers AM, Wagner A. Neurologic complications of cerebral angiography. A retrospective study of complication rate and patient risk factors. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2000 May;41(3):204–10.
17. Gralla J, Rennie ATM, Corkill RA, Lalloo ST, Molyneux A, Byrne JV, et al. Abciximab for thrombolysis during intracranial aneurysm coiling. *Neuroradiology*. 2008 Dec;50(12):1041–7.
18. Therapeutic use of heparin and low molecular weight heparin [Internet]. [cited 2015 May 19]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-of-heparin-and-low-molecular-weight-heparin>
19. Scharf J, Dempfle C-E. Anticoagulation in neurointerventions: basic pharmacology and pathophysiology, current status, practical advice. *Clin Neuroradiol*. 2012 Mar;22(1):3–13.
20. Nahab F, Walker GA, Dion JE, Smith WS. Safety of periprocedural heparin in acute ischemic stroke endovascular therapy: the multi MERCI trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2012 Nov;21(8):790–3.
21. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part II—Clinical aspects and recommendations. *Neurosurgery*. 2000 Jun;46(6):1360–75; discussion 1375–6.
22. Van Sambeek MR, Segeren CM, van Dijk LC, van Essen JA, Dippel DW, van Urk H. Endovascular repair of an extracranial internal carotid artery aneurysm complicated by heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. 2000 Oct;7(5):353–8.
23. Kolluri R, Rocha-Singh K, Sarac T, Bartholomew JR. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis after endovascular aneurysm repair. *Vasc Endovascular Surg*. 2009 Mar;43(1):89–92.

24. Jani VB, Saed A, Mohindroo T, Qureshi M, Hussain S, Suri F, et al. Abstract T P22: Intra-procedural Heparin Increases Mortality and Reduces Rates of Favorable Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients Undergoing Endovascular Treatment. *Stroke*. 2014 Feb 1;45(Suppl 1):ATP22–ATP22.
25. Ross IB, Dhillon GS. Complications of endovascular treatment of cerebral aneurysms. *Surg Neurol*. 2005 Jul;64(1):12–8; discussion 18–9.
26. Ries T, Buhk J-H, Kucinski T, Goebell E, Grzyska U, Zeumer H, et al. Intravenous administration of acetylsalicylic acid during endovascular treatment of cerebral aneurysms reduces the rate of thromboembolic events. *Stroke J Cereb Circ*. 2006 Jul;37(7):1816–21.
27. Fiehler J, Ries T. Prevention and treatment of thromboembolism during endovascular aneurysm therapy. *Klin Neuroradiol*. 2009 Mar;19(1):73–81.
28. Molina CA, Saver JL. Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke: emerging pharmacological, mechanical, and imaging strategies. *Stroke J Cereb Circ*. 2005 Oct;36(10):2311–20.
29. Junghans U. Cerebral Microembolism Is Blocked by Tirofiban, a Selective Nonpeptide Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonist. *Circulation*. 2003 Jun 3;107(>21):2717–21.
30. Bruening R, Mueller-Schunk S, Morhard D, Seelos KC, Brueckmann H, Schmid-Elsaesser R, et al. Intraprocedural thrombus formation during coil placement in ruptured intracranial aneurysms: treatment with systemic application of the glycoprotein IIb/IIIa antagonist tirofiban. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Jul;27(6):1326–31.
31. Kalyanasundaram A, Lincoff AM. Managing adverse effects and drug–drug interactions of antiplatelet agents. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Sep 13;8(10):592–600.
32. Ramakrishnan P, Yoo AJ, Rabinov JD, Ogilvy CS, Hirsch JA, Nogueira RG. Intra-Arterial Eptifibatide in the Management of Thromboembolism during Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms: Case Series and a Review of the Literature. *Interv Neurol*. 2013 Oct;2(1):19–29.

33. Kellert L, Hametner C, Rohde S, Bendszus M, Hacke W, Ringleb P, et al. Endovascular stroke therapy: tirofiban is associated with risk of fatal intracerebral hemorrhage and poor outcome. *Stroke J Cereb Circ.* 2013 May;44(5):1453–5.
34. Siebler M, Hennerici MG, Schneider D, von Reutern GM, Seitz RJ, Röther J, et al. Safety of Tirofiban in acute Ischemic Stroke: the SaTIS trial. *Stroke J Cereb Circ.* 2011 Sep;42(9):2388–92.
35. Walsh RD, Barrett KM, Aguilar MI, Lanzino G, Hanel RA, Miller DA, et al. Intracranial hemorrhage following neuroendovascular procedures with abciximab is associated with high mortality: a multicenter series. *Neurocrit Care.* 2011 Aug;15(1):85–95.