



***FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA  
MASTER DE INICIACION A LA INVESTIGACION EN MEDICINA***

***PROYECTO FIN DE MASTER:***

***MARCADORES DE RIESGO DE  
HEMORRAGIA CEREBRAL EN EL  
POSTOPERATORIO INMEDIATO DE  
TUMORES CEREBRALES EN  
ADULTOS***

**ESTELA VAL JORDAN**

SEPTIEMBRE 2013



**UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS  
DEPARTAMENTO DE TRAUMATOLOGIA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET**

***MARCADORES DE RIESGO DE  
HEMORRAGIA CEREBRAL EN EL  
POSTOPERATORIO INMEDIATO DE  
TUMORES CEREBRALES EN  
ADULTOS***

**Autora:** ESTELA VAL JORDAN

**Directores Proyecto Fin de Máster:** D. AGUSTIN NEBRA PUERTAS

Dña. BEATRIZ VIRGOS SEÑOR

**Coordinador del Máster:** D. JOSÉ MARÍA MIGUELENA BOBADILLA



## **INDICE:**

<b>1. GLOSARIO</b> .....	<b>pág 4-5</b>
<b>2. INTRODUCCION</b> .....	<b>pág 5-8</b>
<b>3. HIPOTESIS</b> .....	<b>pág 8-9</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>pág 9-10</b>
<b>5. MATERIAL Y METODO</b> .....	<b>pág 11-17</b>
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>pág 18-22</b>
<b>7. DISCUSION</b> .....	<b>pág 23-24</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b> .....	<b>pág 25-26</b>
<b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b> .....	<b>pág 26-29</b>



## 1. GLOSARIO

- AP: Actividad de Protrombina
- CEICA: Comité Etico de Investigación Clínica de Aragón
- CH: Concentrados de Hematíes
- CP: Complejo Protrombínico
- DE: Desviación Estándar
- EXT: Extubación
- FVC: Fibrinógeno Von Clauss
- HB: Hemoglobina
- HC: Historia Clínica
- HTA: Hipertensión Arterial
- IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
- INE: Instituto Nacional de Estadística
- INR: International Normalized Ratio
- PLQ: Plaquetas
- QT: Quimioterapia
- RM: Resonancia Magnética
- RT: Radioterapia
- TAS: Tensión Arterial Sistólica
- TC: Tomografía Computarizada
- TP: Tiempo de Protrombina
- TTPA: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
- VM: Ventilación Mecánica
- WHO: World Health Organization



## 2. INTRODUCCION

La incidencia de procesos neoplásicos a nivel mundial sigue aumentando, tanto por el crecimiento y envejecimiento poblacional como por una creciente adopción de comportamientos que aumentan la aparición de los mismos, con mayor frecuencia en países desarrollados. El incremento en su incidencia y la elevada morbimortalidad asociada suponen una gran relevancia en términos de salud pública.<sup>1</sup>

La supervivencia al cáncer tiende a ser mas pobre en países en vías de desarrollo, muy probablemente debido a la combinación de una etapa tardía en el diagnóstico y el acceso limitado a un tratamiento oportuno y estándar. Una proporción considerable de la carga mundial de cáncer podría prevenirse mediante la aplicación de los conocimientos existentes y la implementación de programas de detección por lo que el personal sanitario y los responsables en la materia deberían desempeñar un papel activo en la aceleración de la aplicación de estos programas.<sup>1</sup>

En nuestro medio el cáncer es una de las enfermedades con mayor relevancia en términos de salud pública presentando una elevada morbi-mortalidad. Los tumores malignos han sido la segunda causa de muerte en España en las últimas décadas, superados únicamente por las enfermedades del aparato circulatorio. Sin embargo, analizando los datos de mortalidad proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) se objetiva un ligero aumento de ésta por tumores en los últimos cinco años sobre todo en varones, con respecto a otras causas (5814 muertes por tumores en varones en 2010-2012 frente a 5100 de origen circulatorio)<sup>3</sup>

Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, GLOBOCAN 2008) la incidencia de tumores cerebrales en España es relativamente baja con respecto a otros tumores (1,8%) (hombres 6,4 y mujeres 4,3 por cada 100.000 habitantes) y similar a la incidencia europea (1,7%) y a la mundial (1,9%). A escala mundial, se diagnosticaron en 2008 aproximadamente 238.000 nuevos casos de tumores cerebrales, con un cálculo de 175.000 defunciones.<sup>4</sup>

Las metástasis cerebrales superan a las neoplasias primarias en una proporción de al menos 10 a 1, y se manifiestan clínicamente en torno al 20-40% de los pacientes de cáncer.<sup>5</sup> Los tumores primarios que metastatizan al cerebro con más frecuencia son el cáncer de pulmón (50%), cáncer de mama (15-20%), melanoma (10%) y colon (5%). En EE.UU. se desconoce la incidencia exacta de metástasis, pero se calcula que entre 98.000 y 170.000 nuevos casos son diagnosticados anualmente.<sup>6</sup>

Los gliomas son las neoplasias cerebrales primarias más prevalentes en el adulto (aproximadamente 40%) y dentro de éstos, el tipo histológico más frecuente y a la vez más maligno es el Glioblastoma (según World Health Organization, WHO); les siguen



en frecuencia los Meningiomas, que es el benigno más frecuente, (20-25%) y menos comunes los Schwannomas, Oligodendrogliomas, Ependimomas y Meduloblastomas.<sup>7,8</sup>

Podría existir una tendencia al incremento de los gliomas en los países desarrollados, favorecida por los carcinógenos ambientales, el estilo de vida, la dieta, y ciertas profesiones, aunque algunos autores apuntan a las radiaciones ionizantes como el factor que, sin duda, aumenta considerablemente el riesgo de aparición de gliomas (especialmente en niños).<sup>7</sup>

La mayoría de los pacientes con tumor cerebral debutan con clínica neurológica como cefalea, convulsiones, cambios de personalidad o focalidad pero, en otras ocasiones, son las pruebas radiológicas las que detectan lesiones casuales en estadios precoces, incluso asintomáticos.<sup>8</sup> La Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM) se complementan en el diagnóstico de estas lesiones. Mientras que la TC es superior en la detección de calcificaciones, lesiones craneales y hemorragias agudas, la RM presenta mayor resolución tisular detectando con mayor sensibilidad realces, lesiones isodensas, edema y hemorragias no agudas.<sup>9,10</sup>

Una vez establecida la sospecha diagnóstica el manejo de los tumores debe ser entendido como multidisciplinar. El tratamiento recomendado en la mayoría de los tumores cerebrales, y siempre que sea posible, es la resección quirúrgica de la mayor cantidad posible de tejido afecto, preservando a la vez la función neurológica.<sup>11</sup>

Sin embargo en muchas ocasiones la cirugía debe acompañarse de otras terapias adyuvantes como son la radio y la quimioterapia (RT/QT), que persiguen eliminar el tejido cerebral afecto restante.<sup>11</sup> Esta combinación ha mejorado el pronóstico en los últimos años, siendo suficiente, en algunos casos, para controlar la enfermedad. Actualmente están siendo sometidos a evaluación diversos tratamientos, entre ellos la terapia biológica y dirigida.

Si bien es cierto que el riesgo y la mortalidad quirúrgica han disminuido en los últimos años siguen existiendo un gran número de complicaciones perioperatorias, que es obligado controlar y tratar en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con experiencia en el conocimiento del riesgo potencial, detección precoz y tratamiento adecuado de las mismas.

Se sabe que además de algunos antecedentes personales del paciente y el estado clínico previo a la intervención, también influye en la posible aparición de complicaciones las características cualitativas y cuantitativas del propio tumor y la técnica quirúrgica llevada a cabo, así como las situaciones adversas hemodinámicas, respiratorias y neurológicas acontecidas durante la intervención quirúrgica y en el postoperatorio inmediato.<sup>10</sup>



El sangrado cerebral es una de las complicaciones más temidas después de la cirugía intracraneal, potencialmente mortal y con frecuencia asociado a mal pronóstico funcional. Por lo tanto, es de vital importancia identificar los factores de riesgo que pueden evitarse o tratarse específicamente.

Algunos de ellos son factores extrínsecos, como la hipertensión arterial (HTA) mal controlada, la diabetes y la dislipemia, y otros intrínsecos como las alteraciones de la hemostasia y coagulación. También parece aumentar el riesgo de sangrado cerebral el tabaco, las drogas y determinados fármacos, además de los antiagregantes y anticoagulantes, como son los antiinflamatorios y los antiepilépticos, en especial el Acido Valproico.<sup>12,13</sup>

Tanto las características del propio tumor, naturaleza histológica, volumen tumoral y vascularización, como las del propio acto quirúrgico, tiempo y tipo de hemostasia y duración de la intervención, pueden condicionar la evolución del postoperatorio.

Aunque la técnica quirúrgica haya sido sumamente meticulosa, durante la cirugía intracraneal se producen alteraciones en la hemostasia, tanto activación de la coagulación como aumento de la actividad fibrinolítica, que pueden causar sangrado postoperatorio. Además, a esto se añade que, las propias células tumorales interactúan con todos los componentes esenciales del sistema hemostático.

Las pruebas de coagulación estándar preoperatorias, incluyen el Tiempo de Protrombina (TP) y el derivado International Normalized Ratio (INR) que evalúan la vía extrínseca de la cascada de coagulación, el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA) que evalúa la vía intrínseca, el fibrinógeno y el recuento de plaquetas. Todos ellos pueden controlar la capacidad hemostática preoperatoria e identificar alteraciones susceptibles de complicación hemorrágica cerebral.<sup>14,15,16,22</sup>

Dentro del sistema de la hemostasia sanguínea, es necesario conocer que la formación de coágulos estables de fibrina, rígidos y resistentes a la lisis, se basa principalmente en la actividad del Factor XIII que polimeriza el coágulo inicial de monómeros friable y susceptible a la fibrinólisis. La disminución de la actividad enzimática del Factor XIII puede causar hemorragia en el postoperatorio de neurocirugía.<sup>16,17,18</sup>

En un estudio prospectivo llevado a cabo en 2002 por Gerlach Rudiger et al con 876 pacientes neuroquirúrgicos se determinó que un descenso perioperatorio significativo de Factor XIII y fibrinógeno, guardó relación con la aparición de hematoma intracerebral postoperatorio. También se observó un recuento de plaquetas y TP significativamente menor en el postoperatorio de los pacientes con sangrado. Desde entonces, son varios los estudios que defienden la posible asociación entre el déficit de Factor XIII y la hemorragia intracerebral tras la intervención neuroquirúrgica y abogan por la reposición



del mismo si se evidencia dicho déficit con el fin de reducir el riesgo de hematoma postoperatorio.<sup>14</sup>

El fibrinógeno es una glicoproteína plasmática de síntesis hepática, que participa en los procesos de coagulación y mantenimiento de la viscosidad sanguínea y también puede comportarse como reactante de fase aguda. Su concentración plasmática es indicadora de la actividad de coagulación en el organismo. Se han empleado numerosos métodos, desde funcionales hasta directos para su determinación, entre ellos destaca el descrito por Clauss. Basa su principio en el tiempo de coagulación, inversamente proporcional a la concentración de fibrinógeno plasmático cuando se añade un exceso de trombina a la muestra. El método de von Clauss es reconocido como el más idóneo por su precisión, rapidez, reproducibilidad y sensibilidad en los resultados.<sup>19,20</sup>

También los niveles elevados de D-Dímero podrían estar relacionados con el aumento del sangrado cerebral. Se trata del producto de degradación de la fibrina reticulada que en pacientes oncológicos, indicaría la activación global de la hemostasia y la fibrinólisis y, además, parece estar implicado en la progresión tumoral, la angiogénesis y la diseminación metastásica.<sup>21,22,23,24</sup>

Son diversos, por tanto, los factores que pueden llegar a condicionar la aparición de sangrado cerebral durante el postoperatorio de neurocirugía. Sin embargo, no existen demasiados estudios que valoren en conjunto su asociación con dicho sangrado.

### **3. HIPOTESIS**

La alteración de los niveles de Factor XIII, Fibrinógeno Von Clauss (FVC) y D- Dímero es predictora de complicación hemorrágica en los pacientes intervenidos de tumor cerebral.

Proponemos realizar un estudio de dichos marcadores mediante determinaciones analíticas obtenidas previa y posteriormente a la intervención de tumor cerebral.





## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Principal:

- Analizar si la alteración de **marcadores específicos de coagulación** (Factor XIII, D-Dímero y FVC) puede considerarse predictora de la aparición de sangrado posquirúrgico de tumores cerebrales.

### 4.2 Secundarios:

**4.2.1** Analizar si existe asociación entre las alteraciones preoperatorias de los marcadores de coagulación analizados (Factor XIII, D-Dímero y FVC) y:

- Los parámetros **estándar preoperatorios de hematimetría y coagulación:**

- Hemoglobina (HB)
- Plaquetas (PLQ)
- INR
- AP
- ATTP
- Fibrinógeno derivado

- Los **antecedentes personales, clínicos y farmacológicos** del paciente

Antecedentes personales:

- Edad
- Sexo
- Tabaquismo
- HTA
- Antecedentes de neoplasia previa
- Alteraciones coagulación conocidas
- RT/QT previa

Fármacos habituales:

- Antiagregantes
- Anticoagulantes
- Antihipertensivos
- Corticoides
- Acido valproico

- El **volumen tumoral**, hallado en la RM



**4.2.2** Estudiar algunas características del tumor y de la propia intervención:

- Origen tumoral
- Resección quirúrgica
- Tiempo de Hemostasia
- Tiempo Quirúrgico

**4.2.3** Estudiar las principales alteraciones clínicas ocurridas durante la anestesia y/o ingreso en UCI.

- Episodios de HTA mal controlada
- Sangrado con necesidad de transfusión de hemoderivados y/o complejos protrombónicos durante la cirugía



## **5. MATERIAL Y METODO**

### **5.1 Búsqueda bibliográfica**

Para el desarrollo del presente estudio se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE incluyendo todas las publicaciones a partir de 2008 que incluyeran los siguientes términos: brain neoplasms, therapy, epidemiology, intracerebral hemorrhage, drug effects, Fibrinogen, Factor XIII, D-dimer.

Adicionalmente, se utilizaron referencias bibliográficas secundarias (identificadas en los estudios analizados encontrados por la búsqueda electrónica). Se consultó el INE, el National Cancer Institute y la International Agency for Research on Cancer al igual que el Journal of Clinical Neuroscience y la Revista de Medicina Intensiva.

### **5.2 Tipo de estudio**

Se trata de un estudio observacional prospectivo llevado a cabo entre los meses de marzo y junio de 2013 en la UCI de Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

### **5.3 Criterios de inclusión**

El estudio recoge a todos los adultos, previamente diagnosticados de tumor cerebral intracraneal (primario, recidiva o metástasis), que ingresan en la UCI tras intervención quirúrgica programada llevada a cabo por el Servicio de Neurocirugía de nuestro hospital.

Todos los pacientes fueron informados, previa intervención quirúrgica, de las características del estudio y su objetivo dando, verbalmente, ellos mismos (o en su defecto los tutores legales) el consentimiento que permitía el acceso a su Historia Clínica (HC) y utilización de datos, así como a la realización perioperatoria de las determinaciones analíticas.

Todos los pacientes intervenidos de tumor cerebral y posteriormente ingresados en la UCI fueron incluidos en un protocolo de recogida de datos a través de una hoja estandarizada.

Fue necesaria la revisión de Historias Clínicas, posterior al alta en UCI, para completar la recogida de datos.



## 5.4 Criterios de exclusión

Aquéllos que no cumplen los criterios de inclusión.

## 5.5 Definición de variables

### 5.5.1 Variable principal:

#### **SANGRADO CEREBRAL:**

Aparición de hemorragia cerebral con repercusión radiológica (a criterio del neurorradiólogo responsable) en el TC de control a las 24 horas de la intervención quirúrgica.

Para ello, definimos **repercusión radiológica** como sangrado de considerable *volumen*, bien en el propio lecho quirúrgico o fuera de él, o como sangrado con *efecto masa*, considerada ésta como la presencia de signos radiológicos de hipertensión endocraneal, desplazamiento de estructuras y/o de la línea media, no atribuibles a edema perioperatorio.

### 5.5.2 Variables secundarias:

- Datos de filiación
  - **Edad** (años)
  - **Sexo:** Varón / Mujer
  
- Antecedentes personales (considerados como factores de riesgo de sangrado):
  - **Tabaco:** consumo activo de tabaco
  - **HTA:** recogido en HC o toma de antihipertensivos
  - **Neoplasia previa:** cerebral y de otra localización
  - **Alteraciones de la hemostasia conocidas:** recogido en HC
  - **QT/RT previa:** recogido en HC



- **Fármacos habituales ambulatorios:** (en los últimos 3 meses)
  - Antiagregantes
  - Anticoagulantes
  - Antihipertensivos
  - Antiinflamatorios
  - Corticoides
  - Anticomiciales: Acido Valproico y otros
  
- Características del tumor:
  - **Origen tumoral:** - Primario
    - No primario: Recidiva
    - Metástasis
  - **Resección tumoral:** > 90% subtotal
    - < 90% parcial
  - **Volumen tumoral(ml):** calculado por neurorradiólogo según RM
  
- Datos durante la intervención quirúrgica:
  - **Tratamiento médico de la hemorragia cerebral:**
    - Hemoderivados: necesidad de transfusión de concentrados de hematíes (CH) durante la cirugía, a criterio del anestesista según sangrado.
    - Complejos protrombínicos: necesidad de administración de factores de coagulación durante la cirugía, a criterio del anestesista según sangrado.
  - **Tiempo hemostasia quirúrgica** (minutos)



- **Tiempo de intervención quirúrgica** (horas)
- **TAS máxima durante la cirugía** (mmHg): registrada en la hoja de anestesia
- Datos del postoperatorio en UCI:
  - **Fármacos en UCI:**
    - Corticoides: de elección para control inflamatorio a todos los tumores
    - Anticomiales: de elección como profilaxis en tumores supratentoriales
  - **TAS máxima en UCI** (mmHg)
  - **TC de control a las 24 horas** de ingreso en UCI:
    - sangrado (con/sin efecto masa)
    - no sangrado
  - **Extubación** en UCI (a criterio del médico intensivista según la complejidad de la intervención y el despertar del paciente) :
    - en el mismo día de la intervención
    - diferida (>24horas)
- Determinaciones sanguíneas. Valores normales según el laboratorio del Hospital
  - **Parámetros estándar de hematimetría:**
    - HB (13,2-18 gr/dl)
    - PLQ (125-450 x10<sup>3</sup>/μl )



- **Parámetros estándar de coagulación:**

- INR (0,90-144)
- AP (80-120 %)
- ATTP (26-39 segundos)
- Fibrinógeno derivado (1,4-4 g/l)

- **Parámetros específicos de coagulación:**

- D-Dímero (0-200 ng/ml )
- Factor XIII (70-140%)
- FVC (1,4-4 g/l)

## **5.6 Obtención y análisis de las muestras**

### **5.6.1 Extracción muestras de sangre:**

De forma rutinaria se extrajeron 2 muestras de sangre de cada paciente. La primera muestra (codificada como muestra A) en el quirófano, inmediatamente previa a la cirugía, y la segunda (codificada como muestra B) en la UCI a las 24 horas de la intervención.

La sangre fue extraída, en ambas ocasiones, de la vía venosa central canalizada en el quirófano. El estudio no supone intervención alguna sobre el enfermo.

### **5.6.2 Determinación, Procesamiento y Metodología de las muestras de sangre:**

Una vez extraídas, las muestras fueron enviadas inmediatamente al laboratorio de Hematología para su análisis.



### **- Determinación:**

Los parámetros del estudio básico de hemostasia (AP, TTPA y sus cálculos derivados), Dímero-D y hemograma, se determinaron de forma inmediata. La determinación de niveles de Factor XIII se realizó tras congelación y almacenamiento del plasma a -20°C.

### **- Procesamiento:**

Las muestras para el estudio básico de coagulación y D-Dímero fueron procesadas en dos autoanalizadores ACL-TOP 500 y 700 CTS. La determinación de niveles de Factor XIII fue procesada en un autoanalizador BCS Siemens.

### **- Metodología:**

La metodología para las pruebas coagulométricas, es la espectrofotometría, la cual está basada en el cambio de luz dispersada asociada con la formación del coágulo de fibrina (absorción de la luz por parte de las hebras de fibrina durante el proceso de conversión de fibrinógeno en fibrina).

Los parámetros analíticos del estudio básico de hemostasia son medidos mediante turbidimetría.

El tipo de muestra primaria empleada para el estudio es el plasma resultante de la centrifugación de una muestra de sangre total. Una vez obtenida la muestra de sangre total del paciente, debe ser introducida en los tubos destinados a realizar el análisis. El tipo de recipiente es un tubo de vidrio de vacío de 13 x 75 mm y 4,5 ml de capacidad con tapón celeste y anticoagulante citrato trisódico tamponado (0,5 ml 0.129M al 3.2%).

Las muestras para la determinación del hemograma se basaron en el análisis hematológico diferencial, perfil plaquetario, fórmula leucocitaria, 5 poblaciones en sangre EDTA (ácido etilen-diamino-tetracético) mediante técnicas automatizadas. Para todas estas determinaciones se utilizó el analizador Beckman Coulter LH serie 780.

Los analizadores LH 700 series realizaron las medidas por:

- Espectrofotometría: Hemoglobina

- Método COULTER (Análisis del CBC): cuenta y distribuye las células por tamaño. Por medio de la detección y medición de los cambios en la resistencia eléctrica cuando una partícula (una célula) en un líquido conductor pasa a través de una pequeña apertura. El número de impulsos indica el recuento de partículas, el tamaño del impulso eléctrico es proporcional al volumen celular.





- Tecnología VCS (volumen, conductividad, láser o scatter): el análisis de la fórmula leucocitaria y la clasificación se realiza en la célula de flujo:

- La corriente de baja frecuencia mide el volumen
- La corriente de alta frecuencia detecta el contenido celular intenso a través de la medición de los cambios de conductividad
- La luz de rebote de láser fuera de las células caracteriza la superficie celular la forma y la reflectancia

- Análisis de reticulocitos: un colorante supravital, nuevo azul de metileno, se incubaba con las muestras de sangre total. El colorante precipita la red ARN basofílico que se encuentra en los reticulocitos. La hemoglobina y la tinción suelta, se eliminan, añadiendo un reactivo aclarante que deja un color claro a los eritrocitos maduros esféricos y el color oscuro a los reticulocitos. Los reticulocitos teñidos se diferencian de las células rojas teñidas y todas poblaciones celulares por la dispersión de la luz, las mediciones directas de corrientes y las características de opacidad.

- Análisis de eritroblastos: se realiza en la cámara WBC. Simultáneamente al de leucocitos. Estas partículas son diferenciadas de los leucocitos, contabilizadas y sustraídas del número total de leucocitos obtenidos.

La técnica llevada a cabo en los tres marcadores específicos de coagulación fue:

- D-Dímero: Inmunoensayo de partículas de látex.
- Factor XIII: Determinación fotométrica.
- FVC: El ensayo funcional del FVC está basado en el tiempo de trombina determinando el tiempo hasta que es detectada la formación del coágulo.

## 5.8 Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa MedCalc versión 7.3.0.1. para Windows 95/98/NT/Me/2000/XP.

Los datos continuos se expresaron como Media  $\pm$  Desviación Estándar (DE) y los categóricos como porcentajes. Las variables continuas nominales que seguían una distribución normal se analizaron utilizando el test de la t de Student y las que no seguían distribución normal según el test de Kolmogorov-Smirnov, utilizando las pruebas no paramétricas de Wilcoxon. En determinadas variables se aplicó análisis de regresión logística. El nivel de significación estadística alfa se estableció en 0,05.



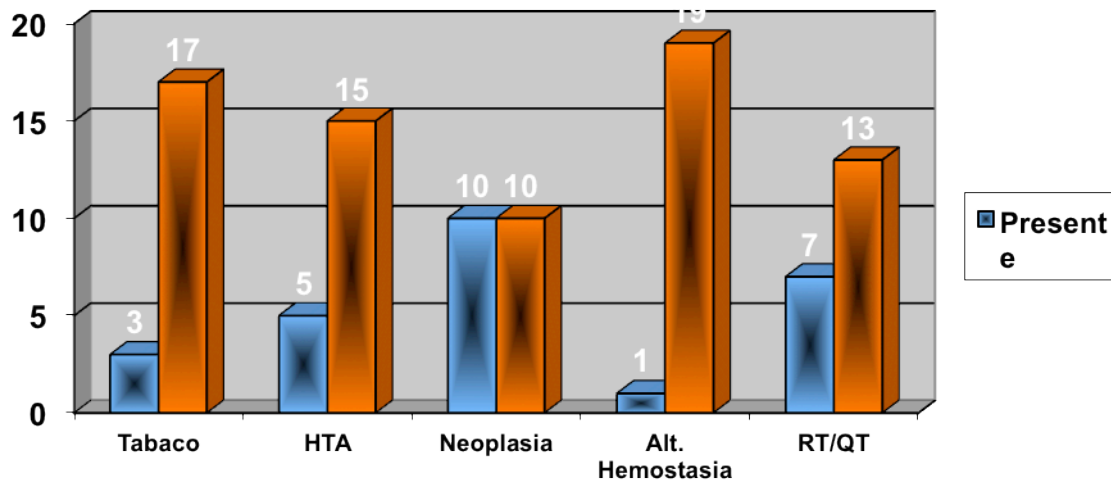
## 6. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, de marzo a junio de 2013 (4 meses), fueron intervenidos de tumor cerebral 22 pacientes. Se recogieron los datos completos correspondientes a 20 de ellos, 15 hombres y 5 mujeres. Los dos casos restantes se dieron por perdidos por imposibilidad de recopilación de datos clínicos y analíticos. Ningún paciente se rechazó por no cumplir criterios de inclusión.

La edad media de los pacientes fue de  $47,04 \pm 14,1$  años, siendo el más joven de 24 años y el más mayor de 69 años. Sólo 3 casos fueron menores de 30 años.

Ningún paciente estuvo libre de antecedentes clínicos, considerados factores de riesgo perioperatorio. La mitad de los pacientes presentó antecedentes de enfermedad neoplásica y, además, el 35% habían sido tratados previamente con QT/RT. Le siguen en frecuencia los hipertensos, todos en tratamiento farmacológico. Sólo se detectó 1 caso de los 20 pacientes con alteración de la hemostasia previa a la cirugía (anemia hemolítica por Déficit de Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa). (Gráfico1)

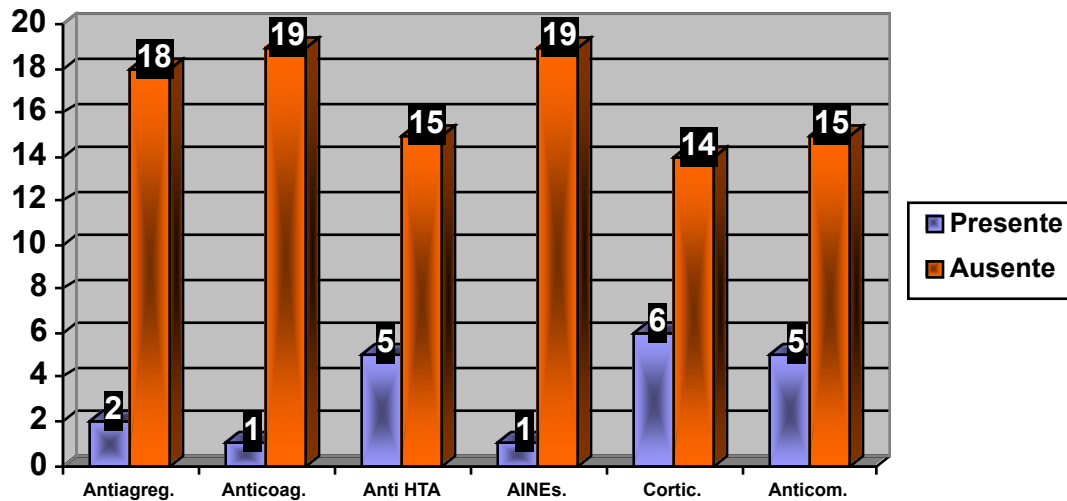
Gráfico 1. Antecedentes clínicos considerados de riesgo para el sangrado cerebral postquirúrgico



En relación a la medicación habitual, destacar que únicamente 2 pacientes tomaban antiagregantes y 1 anticoagulantes y que fueron, debidamente, suspendidos para la intervención. El 30% tomaban corticoides, a raíz del diagnóstico de tumor cerebral y el 25% anticomiciales, todos ellos el Acido Valproico, excepto uno que tomaba Levetiracetam. (Gráfico 2)



Gráfico 2. Fármacos de consumo habitual previos a la intervención quirúrgica



La mitad de los casos fueron tumores de origen primario. La media del volumen tumoral calculado a partir de la RM previa fue de  $45,63 \pm 49,27$  ml y la resección quirúrgica llegó a ser subtotal ( $>90\%$ ) en el  $70\%$  de los casos. El tiempo medio empleado en la hemostasia quirúrgica fue de  $31 \pm 11,33$  minutos y el de la cirugía fue de  $7 \pm 1,9$  horas (con una duración máxima de 12 horas la intervención más larga).

No se registraron episodios de HTA durante la intervención. Cuatro pacientes necesitaron transfusión de concentrados de hemáties (CH) y, uno de ellos, además, complejo protrombínico (CP). Ningún paciente falleció en el quirófano.

Todos los pacientes ingresaron sedoanalgesiados, intubados y conectados a VM en la UCI de Traumatología de nuestro hospital. Al igual que en quirófano, la TAS se mantuvo estable con valores máximos entre 122,89 y 132,65 mmHg. Todos los pacientes en UCI recibieron corticoides y 15 de ellos, Acido Valproico como anticomicial.

La mitad de los pacientes pudieron extubarse, sin incidencias, en las 24 primeras horas tras la intervención y a todos se les realizó un TC de control la mañana siguiente. Se observó sangrado cerebral en el  $70\%$  de los casos y, de ellos, el  $20\%$  con efecto masa.

No se encontró asociación, al menos significativa, entre las determinaciones sanguíneas de la hematimetría estándar y el D-Dímero, extraídos antes y después de la intervención. Sin embargo, se observó que la variación de las medias de Factor XIII y el FVC sí que fue significativa. (Tabla 1)



El descenso del Factor XIII y el incremento del FVC, ambos significativos, se asociaron al sangrado cerebral en el TC de control ( $p=0,04$  y  $p=0,02$  respectivamente), pero esa asociación no fue significativa cuando se analizó la relación del sangrado con el efecto masa.

Sin embargo, dicho sangrado no parece guardar relación, al menos significativa, con el resto de determinaciones de hematimetría y coagulación analizadas (HB, PLQ, TP, INR, TTP, AP, Fibrinógeno derivado). Tampoco parece estar relacionado con el volumen tumoral hallado en la RM. (Tabla 2)

Se estudió también la asociación de todos los marcadores sanguíneos con los niveles preoperatorios de Factor XIII, FVC y D-Dímero. De todos ellos, sólo los niveles preoperatorios de Fibrinógeno derivado parecen asociarse, y además, de forma significativa con el FVC y D-Dímero. ( $p<0,001$  y  $p=0,04$ , respectivamente).. (Tabla 3)

Tabla 1. Medida de asociación entre los parámetros estándar y específicos de hematimetría y coagulación extraídos previa y posteriormente a la intervención

PARAMETRO SANGUINEO	MEDIA ± DE	MEDIA ± DE	Valor p
	PREOPERATORIO	POSTOPERATORIO	
HB	13,86	12,34	0,40
PLQ	180,50	161,45	0,60
AP	102,77	95,18	0,82
TTPA	23,93	27,38	0,81
Fibrinógeno	2,56	3,86	0,18
D-Dímero	1063,04	1064,59	0,99
Factor XIII	100,63	56,41	0,0096
FVC	2,08	3,2	<0,0001



Tabla2. Asociación entre los parámetros estándar y específicos de hematimetría y coagulación preoperatorios con el sangrado cerebral

PARAMETRO SANGUINEO	MEDIA ± DE	Valor p
	PREOPERATORIO	
HB	13,86	0,69
PLQ	180,50	0,68
AP	102,77	0,16
TTPA	23,93	0,19
Fibrinógeno	2,56	0,41
D-Dímero	1063,04	0,99
Factor XIII	100,63	0,041
FVC	2,08	0,025

Tabla 3. Medida de asociación entre los parámetros de hematimetría y coagulación estándar con los marcadores específicos de coagulación estudiado

PARAMETRO SANGUINEO	DDímero	Factor XIII	FVC
HB	p=0,08	p=0,52	p=0,55
PLQ	p=0,36	p=0,99	p=0,83
AP	p=0,72	p=0,90	p=0,58
TTPA	p=0,06	p=0,49	p=0,56
Fibrinógeno	p=0,04	p=0,22	p<0,001



De todos los factores de riesgo perioperatorios estudiados, solo la enfermedad neoplásica se asoció al déficit de Factor XIII ( $p=0,01$ ). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los marcadores específicos de coagulación estudiados y la edad ni el sexo del paciente. Tampoco el tabaco ni la HTA influyeron de forma significativa en la alteración de dichos marcadores en la muestra analizada.

La toma de antihipertensivos, corticoides y Acido Valproico tampoco se asoció a alteración significativa de los marcadores basales de coagulación específicos.

El paciente que precisó transfusión de hemoderivados y administración del complejo protrombínico presentó un marcado descenso del Factor XIII e incremento del FVC con importante sangrado del lecho quirúrgico que retrasó la extubación y alargó su estancia en UCI.



## 7. DISCUSION

Es cierto que el riesgo y la mortalidad neuroquirúrgica han disminuido en los últimos años<sup>11</sup> pero todavía existen complicaciones perioperatorias, potencialmente mortales y con frecuencia asociadas a mal pronóstico. El sangrado cerebral es una de las más temidas.

Se sabe que las características del tumor, el propio acto quirúrgico y la alteración intrínseca del sistema hemostásico intraoperatorio pueden condicionar la aparición de sangrado. Pero también se ha visto que algunos antecedentes clínicos, tales como defectos en la coagulación no conocidos y potencialmente corregibles, podrían estar asociados a dicha complicación.

El objetivo del estudio fue analizar la asociación con el sangrado de esos marcadores de riesgo conocidos, pero, poco estudiados de rutina.

Se estudió la asociación de los parámetros sanguíneos rutinarios de hematimetría y coagulación con el sangrado cerebral, sin llegar a demostrarse asociación estadísticamente significativa entre ellos. Es decir, las pruebas estándar realizadas previamente a la intervención quirúrgica no se relacionaron, en nuestra muestra, con el sangrado postquirúrgico. Tampoco el volumen tumoral se relacionó con dicho sangrado en nuestra serie.

Por el contrario, la alteración de algunos parámetros específicos de coagulación, no estudiados de rutina, sí guardó relación con el sangrado tumoral postquirúrgico, en los pacientes de nuestro estudio.

A este respecto, el déficit de Factor XIII y el incremento de FVC en la muestra sanguínea basal se asociaron significativamente al sangrado cerebral postquirúrgico. Por lo que, hasta el momento y con los datos disponibles, se podrían considerar como los únicos marcadores de riesgo de sangrado cerebral, pudiendo reflejar de una forma más exacta posibles alteraciones subclínicas en la hemostasia, no discernibles mediante las pruebas estándar de laboratorio. Los resultados se asemejan a estudios que de forma individual analizaban estos mismos parámetros.<sup>14,17,18</sup>

Puede llamar la atención que sea un incremento del FVC, y no un descenso entre muestras o niveles basales por debajo de la normalidad, lo que se asocie de forma significativa con el sangrado cerebral postquirúrgico.<sup>25,26</sup> En este caso, el FCV podría comportarse más como un reactante de fase aguda que potencia la interacción entre leucocitos y células endoteliales, aumentando la respuesta inflamatoria a nivel vascular y favoreciendo el sangrado cerebral postquirúrgico.



En nuestra casuística no se encontró relación, al menos de forma significativa, entre los marcadores de coagulación analizados con los datos de filiación y antecedentes personales, a excepción del antecedente de enfermedad neoplásica, ni tampoco con las determinaciones sanguíneas estándar de hematimetría y coagulación. Nuestro estudio demuestra que el antecedente de neoplasia sí supuso riesgo para el déficit basal de Factor XIII.

No se analizaron aquellos fármacos, que aun pudiendo influir en el sangrado cerebral, presentaban un tamaño muestral muy bajo ya que podían arrojar resultados poco valorables.

Como limitación a nuestros resultados, encontramos que se trata de la fase inicial de una investigación, basada en una muestra muy pequeña, que por el momento no permite la comparación fiable de los resultados obtenidos con respecto a otras series. Es probable que estudios posteriores, con mayor tamaño muestral, puedan demostrar diferencias estadísticamente significativas entre las otras variables estudiadas y ayuden a discriminar los resultados obtenidos, de posibles factores de confusión surgidos durante la intervención quirúrgica. Por ejemplo, considerar que la variación en los niveles de las determinaciones específicas sea secundaria a la influencia de reactantes de fase aguda, hipotermia perquirúrgica, el uso de gases anestésicos, determinados factores hemodinámicos, etc.

Por ello, nuestro objetivo es continuar analizando esos marcadores que puedan ayudar a predecir el sangrado en los postoperados de tumor cerebral, pero ampliando la muestra y profundizando el análisis de los datos con el fin de dar mayor fiabilidad a los resultados hallados.





## 8. CONCLUSIONES

Son numerosos los factores que pueden condicionar la aparición de sangrado cerebral en el postoperatorio de neurocirugía y pocos los estudios que los valoran en su conjunto.

Es cierto que la enfermedad neoplásica presenta, por sí misma, alteraciones intrínsecas de la hemostasia, difíciles de controlar, que generan sangrado incluso a pesar de una meticulosa intervención. Sin embargo, con los datos obtenidos en el presente estudio se pueden identificar algunos marcadores de riesgo, detectados a través de la Historia Clínica o parámetros de coagulación, que ayuden a predecir el tan temido y, muchas veces injustificado hasta ahora, sangrado cerebral.

Con los datos analizados, hasta el momento, en nuestro estudio se puede concluir que los pacientes con descenso en las cifras basales de Factor XIII e incremento de las de FVC asocian sangrado cerebral postquirúrgico.

El antecedente de enfermedad neoplásica se asocia a un mayor déficit de Factor XIII y el Fibrinógeno derivado basal se relaciona de forma significativa con las cifras de D-Dímero y FVC.

Hasta el momento, parece que ningún otro marcador, de entre los analizados, predisponga también al sangrado cerebral pero se necesita una muestra mayor para establecer conclusiones más fiables, minimizando los posibles factores de confusión, para generalizar los resultados obtenidos.



## **CONFLICTO DE INTERERES**

El autor y sus principales colaboradores declaran no tener conflicto de intereses.

## **FINANCIACION**

El proyecto no ha sido financiado por ninguna entidad

## **AGRADECIMIENTO**

Muy especialmente al Dr. Agustín Nebra Puertas y a la Dra. Beatriz Virgós Señor, supervisores del presente trabajo de investigación; a los dos, mi agradecimiento por su dedicación e implicación en el proyecto.

Al Servicio de Hematología, en especial a la Dra. Nuria Fernández Mosteirín, de la sección de Coagulación, a todo el personal del Departamento de Traumatología del Servicio de Medicina Intensiva y del Servicio de Neurocirugía, y al Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Miguel Servet así como a todas aquellas personas que colaboraron voluntaria y desinteresadamente en la realización de esta investigación, hago extensivo mi más sincero agradecimiento.



## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward, E. And Forman, D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90
2. Situación del cáncer en España. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política social. Madrid. 2010
3. Análisis y estudios demográficos. Tablas de mortalidad por causa de muerte. Instituto Nacional de Estadística. Diciembre 2012
4. GLOBOCAN 2008: Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization
5. Patchell RA: The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 29 (6): 533-40, 2003
6. Mehta M, Vogelbaum MA, Chang S, et al.: Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1700-49
7. Hiroko O. Epidemiology of Brain Tumors. *Cancer Epidemiology. Methods in Molecular Biology* Volume 472, 2009, pp 323-342
8. Gómez-Utrero E, Navarro Expósito F, López González JL. Update in central nervous system tumors. *Medicine. Serie 11*. 2013; 24:1468-1483
9. Escudero Augusto, L. Marqués Álvarez, F. Taboada Costa Up-date in spontaneous cerebral hemorrhage. *Med. Intensiva* v.32 n.6 Madrid ago. 2008
10. Domínguez-Páez M, Herranz-Fernández JL, Villanueva-Habac V, Sánchez-Álvarez JC. Control de las crisis epilépticas durante el postoperatorio inmediato de los tumores cerebrales supratentoriales: recomendaciones del Grupo de Neurocirugía Funcional y Estereotáctica de la Sociedad Española de Neurocirugía. *Neurocirugia*. 2012;23(1):29–35
11. Sherman J. Hoes K. Marcus J. Neurosurgery for brain tumors: update on recent technical advances. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011. 11:313-319
12. Pohlmann-Eden B, Peters CN, Wennberg R, Dempfle CE. Valproate induces reversible factor XIII deficiency with risk of perioperative bleeding. *Acta Neurol Scand*. 2003 Aug;108(2):142-5



13. Lewis B, Morgenstern, MD, FAHA, FAAN, J. Claude Hemphill III, MD, MAS, FAAN, Craig Anderson, MBBS, PhD, FRACP; Kyra Becker, MD; Joseph P. Broderick et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*. 2010; 41:2108-2129
14. Gerlach R, Tölle F, Raabe A, Zimmermann M, Siegemund A, Seifert V. Increased Risk for Postoperative Hemorrhage After Intracranial Surgery in Patients With Decreased Factor XIII Activity. *Stroke*. 2002;33:1618-1623
15. Gerlach R, Raabe A, Scharrer I, Meixensberger J, Seifert V. Post-operative hematoma after surgery for intracranial meningiomas: causes, avoidable risk factors and clinical outcome. *Neurol Res*. 2004 Jan;26(1):61-6
16. Wang Y, Wang X, Kong Y, Li F, Chen H. Retrospective analysis of the predictive effect of coagulogram on the prognosis of intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;111:383-5
17. Martí-Fàbregas J, Borrell M, Silva Y, Delgado-Mederos R, Martínez-Ramírez S, de Juan-Delago M, Tirado I, Alejaldre A, Marín R, Martí-Vilalta JL, Fontcuberta J. Hemostatic proteins and their association with hematoma growth in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2976-8
18. Vrettou CS, Stavrinou LC, Halikias S, Kyriakopoulou M, Kollias S, Stranjalis G, Koutsoukou A. Factor XIII deficiency as a potential cause of supratentorial haemorrhage after posterior fossa surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Mar;152(3):529-32
19. Aulesa C, Ruiz G, Durán J, Galimany R. Estudio de la influencia de la hemólisis en un perfil básico de coagulación *Rev Diagn Biol* v.51 n.2 Madrid abr.-jun. 2002
20. Zamora Y, Rodríguez L, Castillo D, Fonseca C, Almagro D, Agramante O, Tejeda M, Graña G. Estandarización del método de Clauss para la determinación de fibrinógeno. Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana. Cuba
21. LY Dirix, R Salgado, R Weytjens, C Colpaert, I Benoy, P Huget, P van Dam, A Prove, J Lemmens and P Vermeulen. Plasma fibrin D-dimer levels correlate with tumour volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer* (2002) 86, 389-395
22. Lyman GH, Khorana AA. Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problema. *J Clin Oncol* 2009; 27 (29) :4821-6
23. M Hoke, Dieckmann K, Koppensteiner R, Schillinger M, Marosi C, Mlekusch W. Prognostic value of plasma d-dimer levels in patients with glioblastoma multiforme - Results from a pilot study. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123 (7 - 8) :199-203.



24. Zamora González, Y. et al. Introducción en el Instituto de Hematología e Inmunología, del método de von Clauss para la determinación de fibrinógeno. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2010, vol.26, n.3, pp. 253-254
25. Muñoz R, Gállego J, Herrera M. New perspectives on intracerebral haemorrhage. Anales Sis San Navarra v.31 supl.1 Pamplona 2008
26. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke 1998; 29: 1160-1166.