

María Dolores Vicente Gordo

Proteína C Reactiva como marcador de riesgo en cirugía de tumores cerebrales

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Nebra Puertas, Agustín Carlos
Virgós Señor, Beatriz

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADOR DE RIESGO EN CIRUGÍA DE TUMORES CEREBRALES

Autor

María Dolores Vicente Gordo

Director/es

Nebra Puertas, Agustín Carlos
Virgós Señor, Beatriz

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2016

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, OBSTETRICIA Y
GINECOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADOR DE
RIESGO EN CIRUGÍA DE TUMORES CEREBRALES**

Memoria presentada para optar al grado de Doctor

Dña. M^a Dolores Vicente Gordo

Directores:

Dña. Beatriz Virgós Señor

D. Agustín C. Nebra Puertas

Zaragoza, 2015

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA



Dña. Beatriz Virgós Señor, Doctora en Medicina y Cirugía, Facultativo Especialista Adjunto de Medicina Intensiva, en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Certifica:

Que el tema elegido es original y de impacto en cuanto que busca un marcador de riesgo (Proteína C Reactiva) para predecir y/o atenuar las posibles complicaciones de la cirugía de tumores cerebrales programada.

Que el apartado de resultados está bien ordenado y secuenciado, así como una fértil discusión, correctamente estructurada, que incluye una valoración crítica del propio estudio.

Que las conclusiones están bien redactadas y se adecúan a lo demostrado en el estudio.

Por todo ello, el abajo firmante encuentra que es un adecuado trabajo de tesis y que puede ser expuesto para ser juzgado.

Y para que conste, a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza a 10 de Octubre de 2015.

Fdo. Dra. Beatriz Virgós Señor

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA



D. Agustín Carlos Nebra Puertas, Doctor en Medicina y Cirugía, Facultativo Especialista Adjunto de Medicina Intensiva, en el Hospital Universitario Miguel Servet.

Certifica:

Que el trabajo de investigación: "Proteína C Reactiva como marcador de riesgo en cirugía de tumores cerebrales" que presenta Dña. M^a Dolores Vicente Gordo, licenciada en Medicina y Cirugía, para optar al grado de Doctor, fue realizado bajo mi dirección, se ajusta al proyecto de tesis presentado y doy mi autorización para su defensa como tesis doctoral.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a 13 de Octubre de 2015.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Agustín C. Nebra Puerta', with a large, stylized initial 'A' on the left.

Fdo. Dr. Agustín C. Nebra Puerta

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Beatriz Virgós Señor, mi directora de tesis por todo su apoyo y sabios consejos, además de saber transmitirme su fuerza y confianza en cada momento.

Al Dr. Agustín C. Nebra, mi director de tesis, por todo el esfuerzo empleado en la elaboración de esta tesis, sin el cual no estaría donde estoy.

Al Dr. Antonio Tejada, como Jefe de Sección de la Unidad de Traumatología del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Miguel Servet, que siempre me facilitó el trabajo.

A todos los compañeros del Servicio de Medicina Intensiva (médicos, residentes, enfermeras, auxiliares y celadores), y en especial a Estela, que de una forma u otra han contribuido a que este estudio llegara a buen puerto.

Al Servicio de Neurocirugía, en especial a Juan, por su paciencia y su inestimable ayuda.

A mi madre y a mi padre, porque sin ellos no hubiera podido estudiar mi sueño, muchas gracias por todo el esfuerzo y comprensión estos años.

A mi hermana, Raquel, por su apoyo todo este tiempo.

A Sergio y Martín, por su compañía y ayuda, porque ellos son el motor de mi vida. Sin vosotros, esto no tendría sentido.

Gracias, muchas gracias.

*“No puedo morir aún doctor. Todavía no.
Tengo cosas que hacer. Después de todo,
tendré una vida entera en la que morir.”*

El Juego del Ángel.
Carlos Ruiz Zafón.

INDICE

<u>ABREVIATURAS ÓRDEN ALFABÉTICO</u>	10
<u>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</u>	11
<u>TUMORES CEREBRALES</u>	12
1.Epidemiología	12
2.Etiopatogenia	14
3.Histología	16
<u>PROTEÍNAS DE FASE AGUDA</u>	23
1.Generalidades	23
2.Fisiología	24
3.Clasificación	25
<u>PROTEÍNA C REACTIVA</u>	27
1.Generalidades	27
2.Síntesis	28
3.Variabilidad biológica	29
4.Limitaciones	31
<u>PCR Y VSG</u>	32
<u>PCR Y EDEMA</u>	32
<u>PCR Y HEMORRAGIA</u>	33
<u>PCR Y MORTALIDAD</u>	33
<u>PCR Y COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS</u>	35
<u>PCR Y PROCALCITONINA</u>	35
<u>CONSIDERACIONES FINALES</u>	37
<u>OBJETIVO GENERAL</u>	38
<u>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u>	38
<u>CAPÍTULO II: HIPÓTESIS</u>	39
<u>HIPÓTESIS CONCEPTUAL</u>	40
<u>HIPÓTESIS OPERATIVAS</u>	40
<u>CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODOS</u>	41
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	42
<u>POBLACIÓN Y MUESTRA</u>	42
<u>MATERIALES</u>	44
1.Determinación de PCR	44
2.Métodos quirúrgicos	44
3.Organización del estudio y recogida de datos	45
4.Método de control de la calidad de los datos	51
<u>ESTADÍSTICA</u>	52
1.VARIABLES A ESTUDIO	52
2.Análisis estadístico	53
<u>CAPÍTULO IV: RESULTADOS</u>	55
<u>ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA</u>	56
<u>ESTADÍSTICA INFERENCIAL</u>	79
<u>CAPÍTULO V: DISCUSIÓN</u>	108
<u>VALIDEZ INTERNA DEL ESTUDIO</u>	109
Adecuación del modelo de investigación	109
Limitaciones del estudio	109

Posibles sesgos de este estudio_____	109
¿Por qué se ha elegido la determinación de PCR a las 24 horas?_____	110
¿Por qué se ha elegido la razón de PCR post / PCR pre como una de las variables principales del estudio?_____	110
VALIDEZ EXTERNA _____	111
Condiciones basales del estudio_____	111
Estudio analítico de correlación_____	114
 <u>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES</u>	 128
 <u>CAPITULO VII: ANEXOS</u>	 130
<u>ANEXO I. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</u> _____	131
<u>ANEXO II: AUTORIZACIÓN CEICA</u> _____	132
<u>ANEXO III: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS</u> _____	133
<u>LISTA DE TABLAS</u> _____	135
<u>LISTA DE ILUSTRACIONES</u> _____	137
 <u>CAPITULO VIII: BIBLIOGRAFÍA</u>	 140

ABREVIATURAS EN ORDEN ALFABÉTICO

AAS: Ácido Acetilsalicílico.
ACTH: Hormona Adrenocorticotropa.
AFP: Alfafetoproteína.
AINE: Antiinflamatorios No Esteroideos.
AP: Actividad de Protrombina.
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.
CEICA: Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.
DM: Diabetes Mellitus.
ECG: Electrocardiograma.
FAP: Fosfatasa Alcalina Placentaria.
Fco: Fármaco
Hb: Hemoglobina
HCG: Gonadotropina Coriónica Humana.
Hcto: Hematocrito
HIC: Hipertensión intracraneal.
IAEST: Instituto Aragonés de Estadística.
ICAM-1: Intercellular Adhesión Molecule-1.
IL-1: Interleucina-1.
IL-6: Interleucina-6.
INE: Instituto Nacional de estadística.
LCR: Líquido Cefalorraquídeo.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
PAI: Presión Arterial Invasiva.
PANI: Presión Arterial no Invasiva.
PCR: Proteína C Reactiva.
PVC: Presión Venosa Central.
RM: Resonancia Magnética.
SNC: Sistema Nervioso Central.
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.
TA: Tensión Arterial
TAS: Tensión Arterial Sistólica.
TC: Tomografía Computerizada.
TCGA: The Cancer Genome Atlas.
THS: Terapia Hormonal Sustitutiva.
TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral.
TVP: Trombosis venosa profunda.
VM: Ventilación Mecánica.
VSG: Velocidad de Sedimentación Globular.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

TUMORES CEREBRALES

1. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de los tumores cerebrales presenta un ascenso progresivo, debido a un aumento tanto en población, como en la esperanza de vida.

Las cifras oficiales del Censo¹, a fecha de Enero 2014, otorgan a España 46.771.341 millones de personas y Aragón 1.325.385. Desglosándolo por provincias, las cifras de población son: Zaragoza 960.111 habitantes, Huesca 224.909 y Teruel 140.365. (Figura 1)

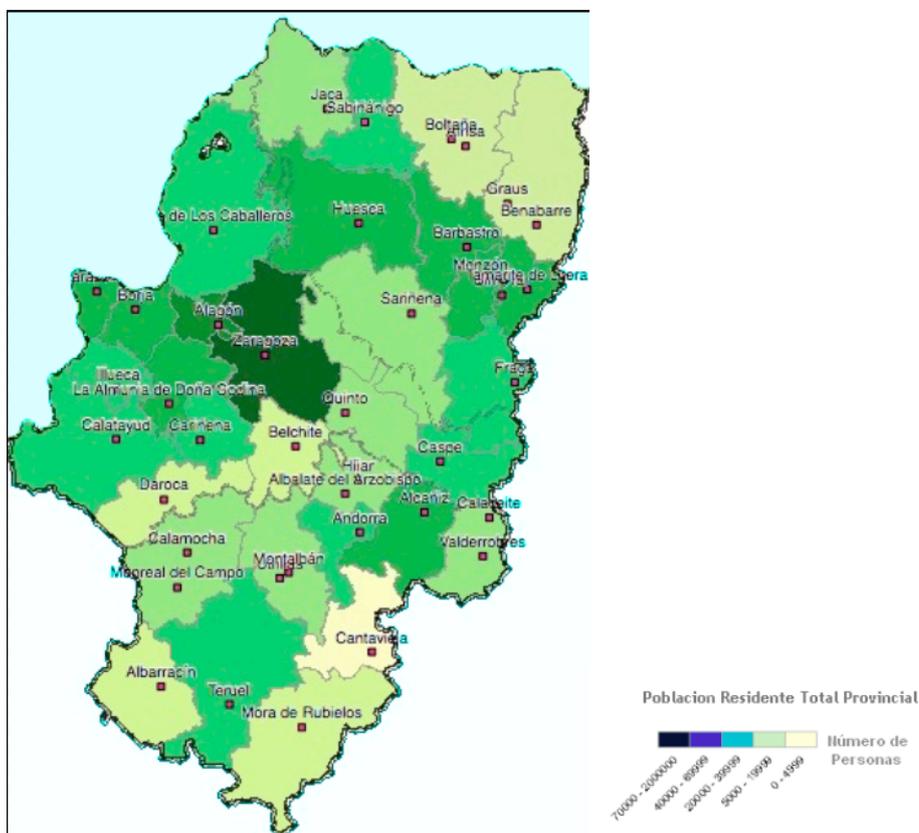


Ilustración 1. Densidad de población 2014. Fuente IAEST

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) en el año 2013, la esperanza de vida a los 65 años es de 21,30 años. En el caso de cifras de esperanza de vida libre de discapacidades para las Actividades Básicas de la vida diaria, las cifras oficiales para edad de 80 años son de 5,18 años sin

diferenciar entre sexos; si diferenciamos, en el caso de las mujeres 4,91 años y en hombres 5,53 años.

En España, según datos de los registros poblacionales de cáncer que abarcan a un 25% aproximadamente de la población española, los tumores primarios del Sistema Nervioso Central (SNC) representan un 2% del total del cáncer en el adulto y hasta un 15% en los niños menores de 15 años; lo que indica que se trata, al menos en los adultos, de un tumor poco frecuente siendo su incidencia mayor en los hombres y en raza caucásica².

Según el último informe del Registro poblacional de cáncer de la Comunidad Autónoma de Aragón, las tasas de incidencia de tumores del SNC, no presenta grandes diferencias entre hombre y mujeres. Representan el 2,6% del total de tumores en hombres y el 4,3% en las mujeres. Al estudiar la incidencia por grupos de edad se observa que hombres y mujeres siguen un mismo patrón con casos en todos los grupos de edad y con una tendencia al aumento a partir de los 40 años. El riesgo de presentar un tumor en el Sistema Nervioso Central es semejante para ambos sexos³.

Las tasas de incidencia por histología varían según la fuente consultada, el año en que se realizó el análisis o el número de pacientes incluidos en registros de enfermos con tumores registrados del SNC sin confirmación histológica. Sin embargo, en todas las series los tumores más frecuentes son los gliomas, y dentro de ellos los glioblastomas.

Los datos de varios registros nacionales de cáncer apoyan diferencias en la epidemiología de tumores en niños y en adultos. Por ejemplo, en Suecia, el meduloblastoma (con un 23,5% sobre el total) y los gliomas de bajo grado (con un 31,7%) son los tipos más comunes de tumores en pacientes pediátricos de ≤ 15 años; cifras muy diferentes en comparación con la incidencia histológica en los pacientes adultos, en quienes los gliomas de alto grado representan el 30,5% de los tumores del SNC, seguidos del meningioma con un 29,4%, representando los tipos más comunes de tumores primarios adultos⁴.

A nivel mundial, la mortalidad estandarizada por edad para los tumores malignos primarios es ≈ 2.8 por 100.000 habitantes para los hombres y 2,0 por 100.000 habitantes para mujeres. La mortalidad estimada es mayor en los países más desarrollados (hombres, 4,1 por 100.000; las mujeres, 2,7 por 100.000) que en los países menos desarrollados (hombres, 2,2 por 100.000; las mujeres, 1,6 por 100.000)⁵.

Las tasas de mortalidad de Estados Unidos para tumores malignos primarios son 5,6 por 100.000 para los hombres y 3,7 por 100.000 para las mujeres⁶.

2. ETIOPATOGENIA

Las causas que pueden originar los tumores cerebrales se desconocen. Factores genéticos, radiaciones ionizantes y sustancias químicas, entre otros, se consideran implicados en el desarrollo de los mismos, aunque lo más probable es que en su desarrollo se involucren múltiples mecanismos de los anteriormente citados, que interactúen con factores predisponentes a nivel genético.

Factores genéticos

La predisposición genética puede que tenga un papel en el desarrollo de los tumores cerebrales, aunque en la actualidad no haya datos concluyentes para considerar que éstos puedan ser hereditarios. Sin embargo, sí existen síndromes hereditarios en los que los tumores cerebrales forman parte la patología asociada de los mismos, como sucede en la Neurofibromatosis, entre otras.

Con la secuenciación del Genoma Humano y los continuos avances derivados de la misma, es posible que pueda encontrarse algún gen implicado en el desarrollo de los tumores cerebrales. Dentro de este ámbito médico, el proyecto Atlas del Genoma del cáncer⁷(TCGA), destaca por tener como objetivo catalogar los cambios genéticos observados en múltiples tumores, entre los que destaca el glioblastoma, habiéndose descrito diferentes

mecanismos genéticos implicados en su desarrollo⁸.

Cada célula del cuerpo humano tiene 23 pares de cromosomas y se ha visto que algunos tipos de tumores cerebrales pueden perder o ganar alguna pieza (brazo) de los mismos. Los cambios más conocidos y frecuentes descritos en algunos tumores cerebrales, como los denominados oligodendrogliomas, pueden ocurrir en los cromosomas 1p y 19q, y los avances en el conocimiento de dichas alteraciones están ayudando en gran manera al tratamiento de los mismos⁹.

Radiaciones ionizantes

En el medio ambiente que nos rodea existen diversos tipos de radiaciones, algunas de las cuales pueden modificar la estructura genética de las células humanas¹⁰, provocando roturas y alteraciones en la molécula de ADN, con el riesgo que ello conlleva. Entre las mismas destacan las radiaciones ionizantes que se utilizan en el diagnóstico (rayos X o gamma) y/o tratamiento (radioterapia) de diferentes tipos de tumores, incluyendo los cerebrales.

Los resultados de varios estudios que intentan relacionar el desarrollo de tumores cerebrales con las radiaciones a los que estamos expuestos en la vida diaria, no aportan resultados concluyentes^{11,12}.

Sustancias químicas

Dentro de los compuestos químicos, implicados en la etiopatogenia directa o indirecta para inducir el desarrollo de tumores cerebrales, podemos destacar los compuestos nitrosos^{13,14} presentes tanto de forma endógena como en el medio ambiente. Éstos compuestos, en estudios experimentales con animales han inducido neoplasias en aproximadamente 40 especies animales, incluyendo primates. Algunos datos epidemiológicos sugieren que los seres humanos son susceptibles a la carcinogénesis con compuestos nitrosos¹⁵, y la presencia de éstos en algunos alimentos puede considerarse factor de riesgo etiológico, si bien hay revisiones actuales que afirman no existir relación de

causalidad¹⁶.

3. HISTOLOGÍA

La clasificación histopatológica más reciente de los tumores cerebrales data del año 2007¹⁷. Es empleada para diferenciar las múltiples variedades diferentes de tumores y se basa fundamentalmente en dos aspectos: el tipo de célula a partir de la cual se origina el tumor y el grado histológico que define el comportamiento biológico (agresividad) del mismo. Este último engloba desde el grado I (tumores menos agresivos) hasta el grado IV (tumores de comportamiento muy agresivo). (Tabla 1)

CLASIFICACIÓN DE LA OMS	
Grado I	Incluye lesiones de bajo potencial proliferativo, naturaleza frecuentemente discreta y posibilidad de curación al cabo de la resección quirúrgica.
Grado II	Incluye lesiones que por lo general son infiltrativas y de baja actividad mitótica pero que tienden a la recidiva. Algunos tipos tienden a avanzar a grados más altos de malignidad.
Grado III	Incluye lesiones de malignidad histológica probada, capacidad de infiltración claramente expresada y anaplasia
Grado IV	Incluye lesiones que presentan actividad mitótica propensas a la necrosis y, en general, asociadas con evolución prequirúrgica y postquirúrgica rápida de la enfermedad

Tabla 1. Clasificación OMS según histología

La clasificación de los tumores cerebrales contempla siete apartados, en los que se incluyen múltiples variedades diferentes de tumores, lo que muestra la gran complejidad diagnóstica de los mismos. Como ya comentamos, los tumores cerebrales reciben el nombre en función de la célula en la que se originan, siendo los más frecuentes los denominados Astrocitomas (en un 75%), seguidos de los Meningiomas y Metástasis con un 15%¹⁸.

Si diferenciamos entre sexos, en los hombres son más frecuentes los Glioblastomas, Meduloblastomas y Craneofaringiomas; y en las mujeres son más comunes Meningiomas, Neurinomas y posiblemente Ependimomas y Astrocitomas^{18,19}.

Revisamos a continuación de forma resumida, los principales tumores cerebrales en el adulto.

ASTROCITOMAS

Los Astrocitomas se denominan así porque nacen de células llamadas astrocitos, clasificándose en función de su comportamiento en 4 grados de acuerdo con la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS). (Tabla 1)

Los Astrocitomas grado I incluyen el denominado Astrocitoma Pilocítico, que en general puede curarse con cirugía. Representan un 5% de todos los gliomas y son más frecuentes en personas jóvenes.

El Astrocitoma grado II se considera un tumor de bajo grado, es decir, de lento crecimiento y la cirugía es el primer tratamiento a valorar, dependiendo de la localización y de los riesgos de la intervención. La radioterapia puede diferirse en los pacientes con buena situación clínica, con un seguimiento cuidadoso²⁰.

El Astrocitoma Anaplásico es ya un tumor grado III, es decir, con un comportamiento más agresivo, que se presenta con más frecuencia en hombres. En general el primer tratamiento es la cirugía lo que permite mejorar al paciente de los síntomas producidos por el tumor. En ocasiones no pueden ser operados debido a su localización, siendo sólo posible realizar una biopsia diagnóstica del tumor. Son de naturaleza infiltrante, lo que hace difícil el que puedan ser resecados en su totalidad. La radioterapia ha sido siempre el tratamiento estándar después de la cirugía²¹, pero hoy en día disponemos de resultados de estudios que muestran que la quimioterapia con Temozolamida podría ser una alternativa²².

CRANEOFARINGIOMA

Se trata de un tumor poco frecuente (3-5% de todos los tumores) y benigno aunque de comportamiento agresivo con frecuentes secuelas neurológicas y endocrinas. Suelen presentarse cerca de la glándula pituitaria y afecta a diferentes partes. Las opciones terapéuticas incluyen la cirugía, radioterapia y una combinación de ambas^{23,24}.

TUMORES EPENDIMARIOS

Constituyen el 1-2% del total de tumores cerebrales primarios y el 5-6% de todos los gliomas. En general se localizan cerca o dentro del sistema ventricular.

Se dividen en 4 tipos y grados: Subependimomas (grado I), Ependimoma mixopapilar y Ependimoma (grado II) y Ependimoma anaplásico (grado III).

La cirugía es el tratamiento de elección con el objetivo de conseguir la máxima reducción tumoral posible, y su eficacia como en todos los tumores cerebrales, dependerá principalmente de la localización del mismo. La radioterapia postoperatoria es de elección si la resección ha sido parcial; sin embargo cuando la resección es completa su uso es controvertido^{25,26}.

La quimioterapia ha sido poco estudiada en estos tumores y no hay ensayos clínicos prospectivos específicos que evalúen su eficacia, quedando restringida a los ependimomas anaplásicos recidivados

GERMINALES

Son también poco frecuentes (2-3%) y se presentan sobre todo en adultos jóvenes. Sin conocerse la causa, estas neoplasias son más frecuentes en Japón y otros países del este de Asia²⁷.

Se subdividen en varios tipos: Germinoma, Teratoma, Carcinoma Embrionario, Tumores del Seno endodérmico y Coriocarcinoma.

Como parte del diagnóstico de extensión, en estos casos, es necesaria la realización de una punción lumbar dada la posibilidad de afectación del Líquido Cefalorraquídeo (LCR). En su diagnóstico, son también de utilidad la determinación en sangre y en LCR de marcadores tumorales: la Alfaetoproteína (AFP), Fosfatasa Alcalina Placentaria (FAP) y la Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) que también son útiles para el seguimiento posterior.

El tratamiento de elección de estos tumores es la quimioterapia o una combinación de ésta con la radioterapia. Salvo en el caso del Teratoma, cuyo tratamiento de elección sería la cirugía que es curativa si la resección es completa, si queda enfermedad residual se puede administrar radioterapia focal²⁸.

GLIOBLASTOMA

El Glioblastoma representa un 15-17% de todos los tumores cerebrales primarios, y es el más frecuente (50-75%) de los tumores gliales.

Su incidencia se incrementa con la edad como ocurre en otros tumores; son tumores de crecimiento rápido y por lo tanto producen síntomas secundarios al incremento de la presión intracraneal y que dependerán de la localización del tumor.

El diagnóstico se lleva a cabo fundamentalmente con la Resonancia Magnética (RM) y con la muestra tumoral obtenida o bien mediante una biopsia estereotáxica o bien mediante la cirugía del tumor.

Se trata de un tumor de gran agresividad y de características muy particulares como por ejemplo, la presencia de necrosis en sus células o la presencia de una abundante vascularización. Otra característica importante es que tiene una elevada capacidad de infiltrar el tejido sano cerebral, lo que limita su resecabilidad quirúrgica de forma completa.

La inmensa mayoría de los Glioblastomas son primarios, siendo la variedad más agresiva, mientras un pequeño porcentaje (<10%) son el resultado de una lenta transformación de tumores cerebrales de bajo grado que con el tiempo se transforman en Glioblastomas de alto grado, al degenerarse su ADN y aumentar su agresividad.

A priori, el tratamiento de dichos tumores es quirúrgico, no siendo posible en un nada desdeñable 20-30% de los casos en los que solo será posible realizar una biopsia en cuyo caso estos pacientes tienen una supervivencia de 6-9 meses incluso con radioterapia y quimioterapia posterior. La cirugía nunca es radical en el Glioblastoma, debido a su naturaleza infiltrante. La supervivencia tras la cirugía sin tratamiento posterior es de unos dos meses²⁹.

MEDULOBLASTOMA

Se trata de un tumor poco frecuente en la edad adulta, cuya localización intracraneal es a nivel cerebeloso. Son de crecimiento muy rápido y poseen una gran capacidad de extensión a lo largo del neuroeje. Dada su localización pueden ocasionar bloqueo de la circulación del LCR, hidrocefalia e hipertensión intracraneal (HIC).

El tratamiento depende de la extensión del tumor y se basa en una cirugía agresiva coadyuvada con radioterapia y quimioterapia³⁰.

MENINGIOMAS

Nacen de las capas de las meninges y son muy frecuentes (aproximadamente el 34% de todos los tumores cerebrales primarios). La mayoría son benignos (grado I), no infiltrativos y de lento crecimiento, y en algunos casos pueden estar relacionados con alteraciones genéticas. Si el tumor se encuentra en un área quirúrgicamente abordable es el tratamiento estándar; pudiéndose coadyuvar con radioterapia en los casos que no se extirparon completamente, tumores atípicos y malignos y en tumores recidivantes³¹.

METASTASICOS

Los tumores primarios extra-cerebrales que más frecuentemente desarrollan metástasis a nivel cerebral son los localizados en pulmón, mama y melanoma, aunque otros tumores, en fase IV de desarrollo, también pueden metastatizar a nivel cerebral.

La mayor parte aparecen en los hemisferios cerebrales, seguido de cerebelo y del tronco del encéfalo. Es más frecuente, la presentación en forma de metástasis múltiples y suelen estar bien delimitadas.

El tratamiento de estos tumores suele ser combinado en dependencia de la anatomía patológica del tumor primitivo y de la localización de dichas metástasis.

En general, en metástasis única o enfermedad oligometastásica (<3 metástasis), se realizará resección quirúrgica si la situación del paciente y la localización de la lesión lo permite, el tratamiento adyuvante con radioterapia presenta controversia puesto que si que se ha demostrado una disminución en la recurrencia tumoral, pero no se ha observado un impacto sobre la supervivencia global^{32,33}.

En el caso de metástasis cerebrales múltiples, la cirugía se limita para la obtención de biopsias y posteriormente radioterapia holocraneal.

OLIGOASTROCITOMAS

Son tumores muy poco frecuentes y que se componen en general de dos tipos histológicos diferentes, según estirpes celulares: astrocitos y oligodendrocitos. Se clasifican también en grados.

El tratamiento de los de alto grado (grado III o anaplásicos) se basa, como en otros casos, en la resección quirúrgica del mayor tamaño posible de masa tumoral³⁴, seguida de radioterapia y quimioterapia, administrada de forma secuencial, pudiéndose administrar la quimioterapia antes o después de la radioterapia.

En los tumores de bajo grado (grado I) el tratamiento con radioterapia puede estar justificado administrarlo más adelante en su evolución y no inicialmente.³⁵

El papel de la quimioterapia es más controvertido reservándose para aquellos casos mas evolucionados.

OLIGODRENDROGLIOMAS

Son poco frecuentes y en este caso las células que los componen se denominan Oligodendrocitos.

Se clasifican en grados denominando a los de grado II de bajo grado y a los de grado III anaplásicos. Son tumores infiltrantes y localizados habitualmente en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. En estos tumores el síntoma inicial más frecuente es la convulsión.

El tratamiento de los grados III (anaplásicos) y de los de bajo grado (grado II) es similar a lo comentado en el apartado anterior (Oligoastrocitomas).

En estos tumores y en particular en los de grado III se han descrito unas alteraciones genéticas que han adquirido una gran relevancia en cuanto a información pronóstica. Se ha descrito una alteración cromosómica que muestra que la pérdida combinada del brazo corto del cromosoma 1 y del brazo largo del cromosoma 19 se asocia con un mejor pronóstico de estos tumores.³⁶

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

1. Generalidades

Se denominan proteínas de fase aguda a un grupo de proteínas plasmáticas, estructural y funcionalmente heterogéneas; que se sintetizan principalmente a nivel hepático; y que tienen como principal característica en común que varían su concentración plasmática al menos un 25% en respuesta al estímulo de ciertas citoquinas producidas durante diferentes tipos de procesos inflamatorios en los cuales hay implicado algún grado de daño tisular. Entre estos procesos destacan: infecciones, traumatismos, neoplasias, cirugías o infartos. (Figura 2)

En medicina, la monitorización de las concentraciones plasmáticas de estas proteínas proporciona una valiosa información en las patologías que cursan con fenómenos inflamatorios, pudiendo ser utilizada no sólo para el diagnóstico sino también para monitorizar la evolución de la enfermedad y evaluar la respuesta a los tratamientos aplicados.³⁷

<p>INFLAMACIÓN AGUDA Y CRÓNICA INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS ENDOTOXEMIAS TRAUMATISMOS QUEMADURAS INFECCIONES BACTERIANAS, VIRICAS Y PARÁSITOS PROCESOS TUMORALES EMBARAZO INFECCIONES NEONATALES ESTRES</p>

Tabla 2. Condiciones asociadas a aumento de Proteínas de Fase Aguda

2. Fisiología

La respuesta de fase aguda se ve estimulada por la liberación de citoquinas, entre las que destacan: la Interleucina-1 (IL-1), la Interleucina-6 (IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral (TFN- α). Estas citoquinas son liberadas por Monocitos y Macrófagos en el lugar donde se sitúa el foco inflamatorio o infeccioso, y debido a sus acciones paracrinas este aumento inicial va a provocar un incremento sistémico. (*Ilustración 2*)

El aumento de citoquinas circulantes provoca la estimulación de la respuesta de fase aguda en el hígado. En el mecanismo de estimulación hepática para la producción de proteínas de fase aguda se pueden apreciar tres variantes fundamentales según el tipo de citoquina implicada³⁸:

a) La Interleucina-6 se une a su receptor específico provocando la fosforilación del factor de transcripción, que se trasloca hacia el núcleo donde media para que se produzca la transcripción de los genes que codifican la producción de proteínas de fase aguda.

b) La Interleucina-1 y el TNF- α se unen a sus respectivos receptores y causan la degradación del inhibidor del factor de transcripción permitiendo así la producción de este factor y la activación subsecuente de los genes de fase aguda en el núcleo de la célula.

c) A su vez la IL-6 y TNF- α estimulan la liberación de hormona Adrenocorticotropa (ACTH), incrementando de esta forma la liberación de glucocorticoides por parte de las glándulas adrenales. Los Glucocorticoides ejercen una doble función contradictoria y todavía no conocida con exactitud ya que por una parte, incrementan el efecto estimulante de las citoquinas sobre el hígado, pero a su vez, estabilizan a los monocitos inhibiendo así la liberación de citoquinas proinflamatorias.

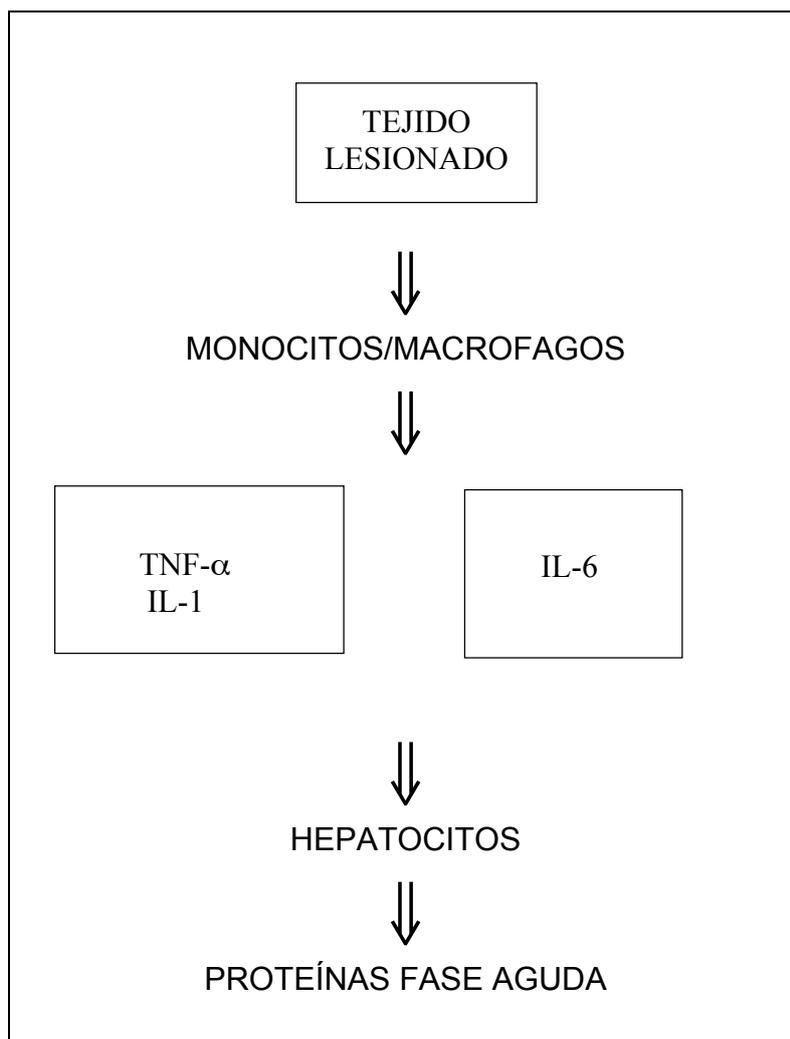


Ilustración 2. Desencadenamiento de la fase aguda

3. Clasificación

Las proteínas de fase aguda se pueden clasificar según dos criterios: el tipo de respuesta cuantitativa ante un estímulo y la función biológica que desempeñan.

a) Tipo de respuesta: (Ilustración 3)

- Proteínas de fase aguda negativas: son aquellas cuyos niveles se ven disminuidos cuando se produce la respuesta de fase aguda. Dentro de este grupo se encuentran proteínas como la Albúmina, la Prealbúmina y la Transferrina³⁹.
- Proteínas de fase aguda positivas: son aquellas cuyos niveles se ven aumentados cuando se produce la respuesta de fase aguda. Ésas se dividen en tres grupos⁴⁰:

- 1.- Proteínas cuyos niveles aumentan un 50%
- 2.- Aquellas cuyos niveles aumentan 2-3 veces el valor normal
- 3.- Aquellas con aumentos rápidos de hasta 1000 veces el valor normal.

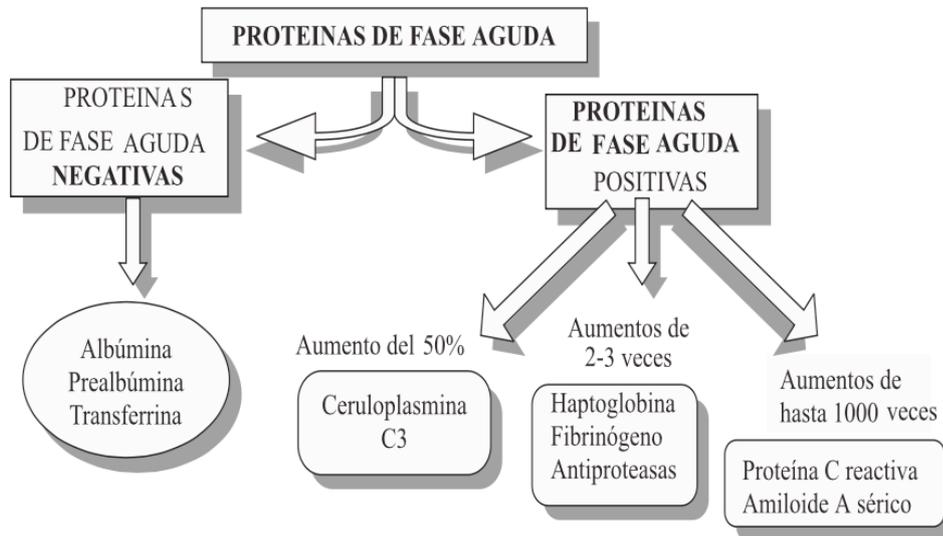


Ilustración 3. Clasificación Proteínas Fase Aguda

b) Tipo de función biológica⁴¹:

-Proteínas de Fase aguda que intervienen en la defensa del huésped: en este grupo se encuadran aquellas proteínas que intervienen en la adaptación o defensa del organismo frente al patógeno. Dentro de ellas se incluyen: Proteína C reactiva, Amiloide A sérico, Factores del Complemento y el Fibrinógeno.

-Proteínas inhibidoras de las serinproteasas: estas proteínas juegan un papel muy importante, limitando la actividad de las enzimas liberadas por las células fagocíticas protegiendo así la integridad de los tejidos del huésped. Dentro de este grupo se engloban: a1-Antitripsina y a1-Antiquimotripsina.

- Proteínas transportadoras con actividad antioxidante: este grupo de proteínas tiene una importante función protegiendo los tejidos del huésped de los metabolitos del oxígeno que son liberados por parte de las células fagocíticas durante la inflamación. En este grupo se encuentran la Ceruloplasmina, Haptoglobina y Hemopexina.

PROTEÍNA C REACTIVA

1. GENERALIDADES

La PCR fue la primera proteína de fase aguda descrita, y en la actualidad se considera un marcador muy sensible de inflamación y daño tisular.

Fue descubierta por William Tillet y Thomas Francis en el año 1930. La reconocieron como una sustancia en el suero de los pacientes que sufrían inflamaciones agudas que reaccionaban con el polisacárido C del Neumococo.

Inicialmente se pensó que la Proteína C reactiva podía ser una secreción patógena, ya que se daba en cantidad elevada en pacientes con diversas enfermedades entre las que se incluían los carcinomas.

El gen que codifica la síntesis de la Proteína C Reactiva se encuentra en el cromosoma 1 (1q21-q23). Es una proteína de 224 residuos con una masa molar del monómero de 25.106 Da.

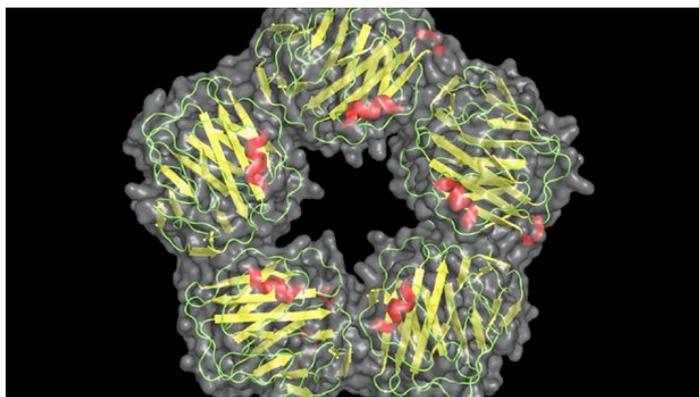


Ilustración 4. Proteína C Reactiva

La proteína tiene forma de un disco pentamérico anular. Denominándose a las proteínas con dicha configuración: pentraxinas. (*Ilustración 4*)

2 SINTESIS

Interviene en varias etapas de la inflamación.

La síntesis de novo comienza rápidamente después de un estímulo, logrando en suero concentraciones que alcanzan valores de 5 mg/l en aproximadamente 6 horas.

El hígado es la principal fuente de síntesis de la PCR y otros marcadores de inflamación, tales como el Fibrinógeno o la proteína sérica A Amiloide. La producción hepática de PCR es estimulada por citocinas sistémicas como Interleucina 1 (IL-1) alfa, IL-6 y Factor de Necrosis Tumoral (TNF)-alfa, además de estar modulada por factores genéticos y medioambientales.⁴² (Ilustración 5)

Comienza a elevarse a las dos horas del proceso e inicia la disminución de sus niveles a las 48 horas, si no aparece un nuevo evento. En individuos sanos, se detecta en cantidades mínimas.

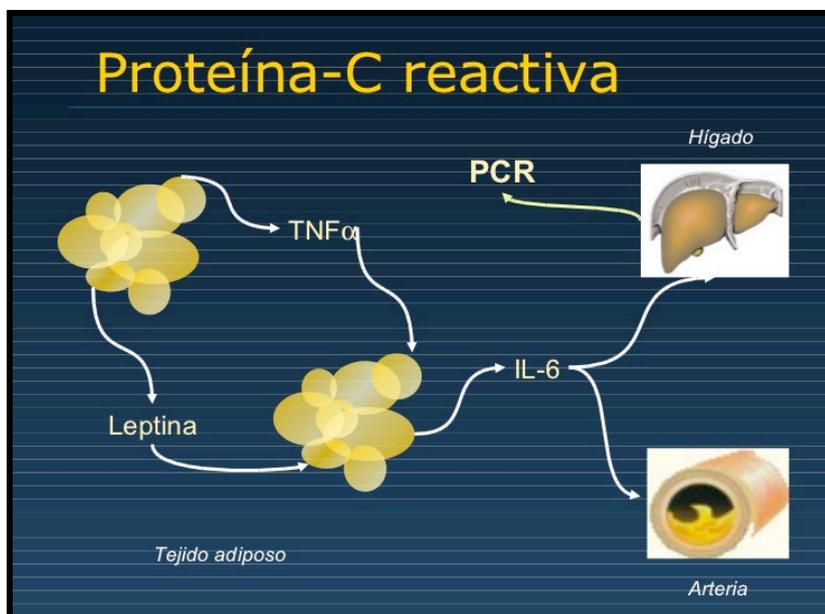


Ilustración 5. Síntesis PCR

3. VARIABILIDAD BIOLÓGICA

Se ha estudiado la concentración sérica de PCR a lo largo de varios meses en individuos sanos, y se ha comprobado que es relativamente estable⁴³. En cortos periodos de tiempo (en el mismo día), no se observa variación circadiana en la concentración sérica de PCR, aunque sí que existe este tipo de variación para otras citocinas relacionadas, como la IL-6.⁴⁴

En determinados procesos agudos, la concentración sérica de PCR puede aumentar hasta 1.000 veces⁴⁵, volviendo a su concentración basal después de 7-12 días.⁴⁶

En procesos crónicos, como en determinadas enfermedades inflamatorias (Artritis Reumatoide, Lupus...), la concentración sérica de PCR, se encuentra dentro del rango del intervalo de normalidad.

Otra fuente de variabilidad es la práctica de ejercicio físico, situación en la que se ha observado una disminución de los niveles séricos de diferentes marcadores bioquímicos de inflamación, entre los que se encuentra la PCR.⁴⁷

La obesidad se asocia con niveles plasmáticos elevados de PCR. Este hecho es explicable por que los adipocitos secretan IL-6, que es un activador hepático primario de la síntesis de PCR.^{48,49}

El tabaquismo también contribuye a la elevación de los niveles séricos de PCR, así como a los de IL-6 y los de ICAM-1. Además se ha observado que el cese de esta práctica, conlleva a una reducción posterior en la concentración de estos parámetros bioquímicos.^{50,51}

La Diabetes Mellitus es otra fuente de variación biológica importante. Los pacientes diabéticos tienen los niveles séricos de PCR elevados,⁵²⁻⁵⁴ posiblemente debido a la inflamación sistémica que provoca la diabetes mellitus y el síndrome de resistencia a la insulina.

¿Que puede aumentar la concentración de PCR?

- Tabaco
- Procesos inflamatorios agudos, infecciones, traumatismos y cirugías
- Procesos crónicos
- Obesidad
- DM tipo 2
- Terapia Hormonal Sustitutiva
- Déficit de la Hormona del Crecimiento

Tabla 3. Causas elevación PCR

La administración de fármacos puede alterar de manera considerable la concentración sérica de PCR. En un estudio randomizado, con pacientes tratados con Ácido Acetilsalicílico, se describió un descenso de PCR, sobre todo en pacientes con niveles basales en el cuartil superior. Este efecto fue gradualmente menor cuanto menores eran las concentraciones séricas de PCR de los pacientes estudiados.⁵⁵

¿Qué puede disminuir la concentración de PCR?

- Ejercicio físico
- Acido acetil salicílico
- Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECAs)
- Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI)
- Metformina
- Fibratos

Tabla 4. Causas descenso PCR

4.LIMITACIONES

Como ya hemos comentado, en individuos sanos los niveles séricos de PCR no presentan variaciones circadianas⁴⁴ y las variaciones a largo plazo son razonablemente pequeñas.^{43,44} A pesar de ello se han expresado dudas de que si una sola determinación aislada de PCR podría ser valorable en el contexto clínico de un determinado paciente. Algunos autores consideran que con dos determinaciones secuenciales es suficiente para su uso clínico.⁵⁶

Aunque es un marcador sensible de inflamación, no es específico. Valores entre 0,3 – 1 mg/dl pueden reflejar procesos inflamatorios leves, pero, dichos niveles, también pueden ser secundarios a obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol y depresión entre otras.

La medicación a que se someten algunos pacientes puede ser un factor que influya en la utilidad de PCR. La THS, el uso de estatinas o Ácido Acetilsalicílico (AAS) provocan fluctuaciones en la concentración sérica de PCR que merecen ser tenidas en cuenta.^{55,57-59}

Los hábitos del paciente, como el tabaquismo o la práctica de ejercicio, también se han de valorar al clasificar a un paciente en función de la concentración sérica de PCR.^{47,51}

PCR y Velocidad de Sedimentación Globular

Aunque el aumento en la concentración de Proteína C Reactiva (PCR) en plasma, tiene el mismo significado que la elevación de la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), ofrece ventajas sobre esta última.

La elevación de la VSG es muy inespecífica, se eleva a las 24 horas de haberse iniciado el estímulo que motiva su incremento, y no se normaliza hasta pasados 5-7 días de la resolución del mismo; además, se eleva en prácticamente la totalidad de los procesos que cursan con inflamación y en algunas neoplasias.

En el caso de la PCR, el aumento de su concentración y su posterior normalización tras la existencia de un proceso inflamatorio, se produce más rápido, y por otro lado, los resultados obtenidos tras su determinación son más fácilmente interpretables, ya que no están sujetos a modificaciones debidas a la edad, el sexo, la anemia o la concentración de otras proteínas en el plasma.

Además, la medición de la concentración de Proteína C Reactiva en plasma se correlaciona mejor que la Velocidad de Sedimentación Globular con la mejoría clínica.⁴¹

PCR y Edema

Existen en la literatura varios estudios sobre los niveles de PCR y su posible relación con la intensidad del edema.

Así, Csendes y cols.⁶⁰ realizaron un estudio con 156 pacientes sometidos a cirugía de By-pass gástrico, encontrando un aumento significativo de los niveles plasmáticos de PCR tras la cirugía, siendo mayor en los sometidos a laparotomía que en aquellos realizados por laparoscopia, es decir, al ser más traumática la cirugía y presentar mayor edema.

De la misma forma, Orellana y cols.⁶¹, en su estudio incluyeron 60 pacientes intervenidos de cirugía dental y se determinaron niveles plasmáticos

de PCR previos a la cirugía, a las 72 horas y a la semana de la intervención, no pudiéndose demostrar relación entre los niveles plasmáticos de PCR y los procesos infecciosos posteriores a la cirugía, sin embargo, sí se demostró una relación cuantitativa y cualitativa en los niveles de PCR antes y después de la cirugía y el edema postquirúrgico.

Malik y cols⁶², reclutaron 29 pacientes a las que se les sometió a cirugía ginecológica (histerectomía vaginal o histerectomía vía abdominal) y se midieron niveles de PCR antes, durante y tras la cirugía, pudiendo concluir que los niveles en sangre de PCR han sido asociados a daño tisular extenso e inflamación en procedimientos de histerectomía.

PCR y hemorragia

En un estudio publicado recientemente, se determinó niveles de PCR en pacientes que había sufrido hemorragia digestiva alta, se trata de un estudio retrospectivo en el que se reclutan 453 pacientes y les permite concluir que los niveles de PCR es un factor de riesgo independiente para la recidiva hemorrágica en pacientes con hemorragia digestiva alta no varicosa.⁶³

Desde el punto de vista de la hemorragia cerebral, en la literatura existen trabajos que han intentado demostrar que los valores de PCR elevados se presentan en individuos con riesgo de padecer acontecimientos cerebrovasculares, con la severidad de la hemorragia cerebral o la aparición de complicaciones, pero en algunos casos sin llegar a un resultado significativo.⁶⁴⁻

66

PCR y mortalidad

En 2013, Oh y cols⁶⁷ reclutaron a 318 pacientes con carcinoma hepatocelular, que fueron sometidos a seguimiento durante 13,9 meses, con el objetivo de estudiar si los niveles de PCR y los neutrófilos podrían servir como posibles marcadores de la supervivencia de estos pacientes. Pudieron concluir que, tanto PCR como el nivel de neutrófilos, son indicadores independientes para la supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular. Su papel en la

predicción de la respuesta tumoral y la supervivencia es mayor cuando se usan en combinación.

En otro estudio, publicado en 2008 por Prieto y cols⁶⁸, se determinó los niveles de PCR al ingreso de 879 pacientes, ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos, y el score del APACHE II a las 24 horas. Pudieron concluir que, los pacientes con PCR > 10 mg/dL, presentaron un media de edad y score APACHE II más elevado, permanecieron ingresados más tiempo y con una mortalidad mayor.

Seller y cols⁶⁹, realizaron un estudio en 2005, en el que se incluyeron 77 pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos sometidos a ventilación mecánica; se determinaron los niveles de PCR al ingreso, al cuarto y al séptimo día, y se registró también el APACHE II, el SOFA, así como la presencia de shock, fallo renal y cifras de leucocitos y plaquetas. En los casos que apareció infección los niveles de PCR aumentaron significativamente, encontrando relación estadística. Sin embargo, no se demostró relación significativa entre los niveles de PCR al ingreso, ni como marcador pronóstico en este tipo de pacientes.

También se han realizado estudios sobre los valores de la PCR y mortalidad en el caso de postoperatorios de aneurismas de aorta abdominal rotos, Bohórquez- Sierra y cols⁷⁰, reclutaron 37 pacientes que se intervinieron de aneurisma de aorta abdominal roto, determinando la PCR preoperatoria y otros marcadores de inflamación, pudiendo concluir que los pacientes cuyos niveles de PCR eran mayores a 3,2 mg/dL al ingreso, tuvieron una mortalidad significativamente mayor que aquellos cuya cifra era menor.

PCR y complicaciones postoperatorias

En 2003, Cánovas y cols⁷¹, publicaron un estudio de 197 pacientes intervenidos de apendicitis aguda, en el que se determinó preoperatoriamente los niveles de PCR, concluyendo que hay relación entre valores elevados de PCR y la aparición de complicaciones, entre las que se incluyeron la infección de la herida quirúrgica, absceso, neumonía y evisceración.

Warschkow R y cols. realizaron un meta-análisis para evaluar la PCR como valor predictivo de complicaciones infecciosas postoperatorias en los días 1 a 5 después de la cirugía colo-rectal que incluyó 6 estudios con un total de 1832 pacientes siendo el mejor valor para predecir las complicaciones postoperatorias en el día 4, con una sensibilidad de 68%, especificidad de 83% y valor predictivo negativo de 89%.⁷²

En otro estudio, publicado en el 2010, se estudiaron a 169 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, determinándose en todos ellos los niveles de PCR, pudiéndose concluir que los niveles superiores a 2 mg/dL pueden predecir complicaciones postoperatorias, entre las que se incluyeron el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, shock y muerte.⁷³

PCR y Procalcitonina

En un estudio publicado en 2012, se incluyeron 412 pacientes de un servicio de urgencias y se determinaba PCR, Procalcitonina y Proadrenomedulina. El objetivo era analizar la posible utilidad de éstas para predecir infección y gravedad, llegando a la conclusión de que pueden ser de utilidad pero que tiene un valor diagnóstico limitado.⁷⁴

Viñas y cols, en 2009, publicaron un estudio con 57 pacientes intervenidos de cirugía abdominal, se determinó la Procalcitonina preoperatoria y postoperatoria, y concluyéndose que valores de PCR superiores a 10 ng/mL son significativos de mal pronóstico y necesidad de ingreso en UCI.⁷⁵

Estudios recientes⁷⁶, apoyan como mejor marcador la PCT en comparación con la PCR para el diagnóstico precoz de las infecciones.

Este mismo año, se publicó una revisión en Cochrane, por parte de Saikh y cols⁷⁷, cuyo objetivo era diferenciar entre infección urinaria y Pielonefritis con los valores de Proteína C reactiva, Procalcitonina y Velocidad de Sedimentación Globular. Se revisaron 6 estudios que proporcionaban datos sobre la Procalcitonina, 13 estudios proporcionaban datos sobre la Proteína C reactiva y 6 estudios sobre la velocidad de sedimentación globular. Todos los trabajos recogieron que estas determinaciones pueden ser consideradas muy sensibles, pero poco específicas; ninguna de las pruebas fue suficientemente exacta para permitir diferenciar con seguridad la enfermedad de las vías urinarias inferiores de la enfermedad de las vías urinarias superiores.

Recientemente, se realizó un estudio en una Unidad de Cuidados Intensivos, cuyo objetivo fue comprobar el valor pronóstico de cierto biomarcadores, entre los que incluían Proteína C Reactiva, Procalcitonina e Interleucina 6, en pacientes ingresados por sepsis grave. Se incluyeron 81 pacientes, y se determinaron al ingreso y al tercer y séptimo día. Pudieron concluir que la interleucina 6 puede ser un biomarcador inflamatorio con valor pronóstico de mortalidad; sin embargo ningún biomarcador de los estudiados tuvo valor predictivo de fallo multiorgánico.⁷⁸

CONSIDERACIONES FINALES

La PCR como ya hemos mencionado anteriormente, fue la primera proteína de fase aguda descrita, y actualmente, se considera un marcador muy sensible de inflamación y daño tisular.

La concentración de PCR, en individuos sanos, se mantiene estable, mientras que en individuos con procesos agudos eleva sus concentraciones.

Para este estudio, hemos utilizado la PCR porque su aumento y normalización posterior se produce más rápidamente que en otros reactantes de fase aguda.

En la literatura revisada para este trabajo, se ha estudiado de forma amplia las variaciones de la concentración de PCR con la aparición de diversas complicaciones⁷⁹, e incluso como valor pronóstico en términos de supervivencia. Un estudio, relativamente reciente, demostró con diferencias estadísticamente significativas, que los niveles de PCR elevados, extraídos en las primeras horas tras un ictus cerebral hiperagudo, predice la presencia de edema en el TC cerebral de control.⁸⁰

En relación con el tipo de cirugía cerebral, en un estudio publicado en 2007, se determinó niveles de PCR postoperatorios, en pacientes sometidos a cirugía cerebral por tumores, realizando determinaciones durante los diez días posteriores a la intervención y concluyendo que éstos aumenta de forma progresiva hasta el cuarto día⁸¹, cabe destacar que, en este estudio no se valora si la PCR aumentó en relación a complicaciones postquirúrgicas.

Sin embargo, no hemos encontrado estudios con un tamaño muestral suficiente para demostrar que los niveles de PCR pueden ser predictores de supervivencia en pacientes sometidos a Neurocirugía por tumores cerebrales.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar los valores de PCR preoperatorios y postoperatorios como factor predictor de riesgo de mala evolución en pacientes sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas por procesos tumorales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer una escala basada en los valores de PCR pre y postoperatorios, para predecir el grupo de pacientes con riesgo de morbimortalidad mayor tras la Neurocirugía (para de esa manera alertar de la posible aparición de complicaciones).
- Analizar las diferencias y causas de variabilidad de los valores de PCR previos y a las 24 horas tras la Neurocirugía.
- Establecer si los niveles elevados de PCR postoperatorio pueden predecir supervivencia a los 6 y 12 meses.
- Analizar la posible relación de la PCR, en este contexto, con la determinación de otros parámetros analíticos, y su correlación con determinadas complicaciones.

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS

HIPÓTESIS CONCEPTUAL

Los valores de Proteína C Reactiva pre y postoperatorios servirán como indicador de riesgo de mala evolución en pacientes sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas por procesos tumorales.

HIPÓTESIS OPERATIVAS

1. La razón PCR a las 24 horas postoperatorias / PCR preoperatoria se verá incrementada al menos uno 50% en pacientes con complicaciones tales como edema y hemorragia cerebral tras la cirugía, frente a aquellos pacientes que no desarrollen dichas complicaciones.
2. El incremento de los valores postoperatorios a partir del 300% de la PCR postoperatoria respecto a la PCR preoperatoria, podrá predecir al menos un 50% de las complicaciones tras la neurocirugía.
3. La relación de la PCR con otros parámetros analíticos, podría apreciarse en la aparición de determinadas complicaciones.

CAPITULO III: MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Para demostrar nuestra hipótesis, hemos realizado un estudio observacional, mediante una cohorte de pacientes intervenidos consecutivamente e ingresados en el postoperatorio inmediato en el Servicio de Medicina Intensiva, Sección de Traumatología, del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza entre los años 2013 y 2014.

POBLACIÓN Y MUESTRA

- **Población-diana:** pacientes sometidos a neurocirugía, por tumores cerebrales, de forma programada.
- **Población accesible:** la población objeto de estudio serán pacientes candidatos a neurocirugía programada, operables entre 2013 y 2014.
- **Muestra:** pacientes sometidos a neurocirugía, con los siguientes **criterios de inclusión:**
 - o Pacientes mayores de 18 años
 - o Intervenidos de tumor cerebral primario, recidiva o metastásico, de forma programada por parte del Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Miguel Servet.
 - o Ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, Sección de Traumatología del citado Hospital
 - o Consentimiento Informado, del paciente o del cuidador principal.
(ANEXO I)

Los pacientes se irán incluyendo progresivamente en la cohorte, a medida que se vayan operando, sin excluir ningún caso, salvo que no cumpla los criterios antedichos de inclusión.

Para el tratamiento de los datos de los pacientes tendremos en cuenta los principios éticos en investigación biomédica citados en la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, Junio 64⁸²). Es por ello que los datos personales del paciente serán confidenciales y que los pacientes serán adecuadamente informados.

Como **criterios de exclusión**, se rechazarán aquellos enfermos obesos, los que tuvieran alguna enfermedad crónica inflamatoria o procesos patológicos que por sí solos pudieran suponer una alteración basal en la cinética de la PCR.

También se han tenido en cuenta las exigencias de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de carácter personal⁸³ que recoge el régimen general de la protección de los datos personales, y la Ley General de Sanidad⁸⁴ 14/1986.

Para la realización de este estudio, PCR se pedirá dentro de la analítica preoperatoria de Neurocirugía, así como en la analítica del primer día de postoperatorio en UCI.

Este proyecto ha sido autorizado por el Jefe de Servicio de Neurocirugía, por el Jefe de Servicio de Medicina Intensiva y por el Jefe de Sección de la Unidad de Cuidados Intensivos de Traumatología. De la misma forma, ha sido valorado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), quienes dieron su conformidad con fecha 10 Julio de 2013. (ANEXO II)

MATERIALES

1. DETERMINACIÓN DE PCR

Se realizó una determinación de PCR previo a la intervención, y otra determinación postoperatoria a las 24 horas de la cirugía, durante su estancia en UCI.

Ambas muestras venosas, se extrajeron con el paciente en decúbito supino, con sistema BD Vacutainer[®] por punción venosa atraumática de la fosa antecubital, previa asepsia de la misma. Todas las muestras fueron procesadas en las primeras 4 horas post-extracción. La sangre total extraída fue depositada en dos tubos de vidrio de 4,5 mL con citrato trisódico 0,129 M al 3,2% como anticoagulante, en una proporción de 1:9 (volumen de citrato: volumen de sangre); y posteriormente centrifugada a 2000 rpm durante 15 minutos.

2. MÉTODOS QUIRÚRGICOS

La pre-medicación anestésica se realizó con Midazolam; la inducción con Etomidato, Fentanilo y Cisatracurio como relajante muscular. Además de la monitorización básica (ECG, PANI, pulsioximetría), a todos los pacientes se les monitorizó la presión arterial invasiva (PAI), mediante catéter en arteria radial; y presión venosa central (PVC). El mantenimiento anestésico se realizó con Sevoflurano y Propofol al 2%.

A todos los pacientes se les realizó craneotomía, que es la extirpación quirúrgica de parte del hueso del cráneo para exponer el cerebro. Se usan herramientas especializadas para quitarle la parte del hueso llamada colgajo óseo. El colgajo óseo se quita de forma temporal, y se vuelve a colocar una vez realizada la cirugía cerebral.

Hemos recogido en el estudio el uso o no de Cavitron[®], es un aspirador ultrasónico que se basa en la emisión de un rayo ultrasónico capaz de fragmentar el tejido tumoral con poca repercusión sobre estructuras vecinas. Se acompaña de irrigación con suero fisiológico, que facilita la aspiración de los

fragmentos, su radio de acción es de 2 mm y realiza hemostasia sobre vasos de pequeño calibre.⁸⁵

Tras la cirugía, todos los pacientes fueron trasladados a la UCI con monitorización continua de PAI, ECG y pulsioximetría; bajo sedo-analgesia, y con ventilación mecánica controlada. Habitualmente tras 4 -5 horas, a casi todos los pacientes les suele ser retirada la ventilación mecánica, tras comprobar la estabilidad neurológica, hemodinámica y respiratoria.

El ingreso en UCI suele ser por un período mínimo de 24 horas, realizándose una TC cerebral de control para poder observar posibles complicaciones postquirúrgicas en esas primeras 24 horas tras la realización de la intervención.

3. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS

Las **variables principales** de nuestro estudio serán:

PCR pre (Proteína C Reactiva preoperatoria): concentración de PCR en la analítica preoperatoria del paciente.

PCR post (Proteína C Reactiva postoperatoria): concentración de PCR en la analítica extraída a las 24 horas de la Neurocirugía.

La razón entre ambas determinaciones es una variable de razón: **PCR post/PCR preoperatorio**.

Tipo de cirugía: cirugía sobre tumores cerebrales del adulto, tanto primarios, recidivas y metástasis.

Complicaciones postoperatorias neurológicas

- **Edema significativo en TC cerebral realizado de control a las 24 horas:** definido como aquel edema que produce desplazamiento significativo de estructuras provocando efecto masa.
- **Sangre significativa en TC cerebral realizado de control a las 24 horas:** definido como el sangrado que produce desplazamiento significativo de estructuras provocando efecto masa.
- **Convulsiones:** definidas como contracción y distensión repetida de uno o varios músculos de forma brusca. Incluimos tanto tónicas como las convulsiones tónico-clónicas.
- **Cefalea:** definida como aquella que precisa bolus extra de analgesia por ser refractaria a analgesia habitual, realizada con mórficos en perfusión más bolos de AINE pautado.
- **Otras focalidades neurológicas:** definidas como aquellos síntomas y/o signos que nos orientan en la lesión a un sector en particular del sistema nervioso central, tanto sensitivas como motoras, no existentes o bien controladas de forma previa a la cirugía.

Complicaciones postoperatorias respiratorias

- **Tiempo de ventilación mecánica (VM):** definido como el tiempo (expresado con $>$ o $<$ 24 horas) que el paciente permanece conectado a Ventilación Mecánica.
- **Insuficiencia respiratoria aguda:** definida por la presencia de hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2 < 60$ mm de Hg), en paciente que no está conectado a ventilación mecánica.
- **Traqueobronquitis:** definida como la inflamación clínica de tráquea y bronquios, junto con secreciones y fiebre.
- **Neumonía:** definida como inflamación del tejido pulmonar de origen infeccioso.

Complicaciones postoperatorias infecciosas

- **Traqueobronquitis:** (ya comentado en las complicaciones respiratorias)
- **Neumonía:** (ya comentado en las complicaciones respiratorias)
- **Fiebre sin foco:** definida como la aparición de un proceso febril habiendo descartado un proceso infeccioso de cualquier tipo.
- **Infección urinaria:** definida como la aparición de disuria con cultivo de orina positivo.
- **Flebitis:** inflamación de una vena a consecuencia de un acceso venoso, siempre y cuando haya tumoración y rubefacción de la zona.
- **Infección herida quirúrgica:** la aparición de exudado, pus con cultivos positivos de la herida quirúrgica.

Complicaciones postoperatorias del paciente crítico

- **Hemorragia digestiva:** definida como aquella pérdida de sangre que se origina en cualquier segmento del tubo digestivo, pudiendo ser hematemesis, melenas o rectorragias.
- **Trombosis venosa profunda (TVP):** definida como formación de coágulo sanguíneo en el sistema venoso profundo.
- **Úlcera cutánea:** definida como lesión cutánea causada por mala irrigación sanguínea y nutrición tisular.

Otras variables

Preoperatorias

- **Número de historia:** para identificación del paciente.
- **Edad:** edad del paciente en años, en el momento de la intervención.
- **Género:** femenino o masculino
- **Factores de riesgo cardiovascular**
 - **Hipertensión arterial:** definida por una tensión arterial sistólica >140 mm de Hg y/o TA diastólica > 90 mm de Hg de manera crónica. También se incluyen los pacientes que tienen prescrito algún antihipertensivo. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente.
 - **Tabaquismo:** presencia de hábito tabáquico actual o anterior. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente.
 - **Diabetes Mellitus:** aquellos pacientes que previamente a la intervención presenten hiperglucemia de manera crónica y se encuentren en tratamiento antidiabético oral y/o insulina. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente.
 - **Dislipemia:** aquellos pacientes que previamente a la intervención presenten niveles altos de lípidos de forma crónica y se encuentren en tratamiento farmacológico o dietético. Este dato se encuentra recogido en la historia clínica preoperatoria del paciente.
- **Neoplasia:** presencia de neoplasia previa en otra localización. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente.
- **Otros parámetros:** los sacaremos de la analítica preoperatoria, son fibrinógeno, Procalcitonina y Velocidad de Sedimentación Globular. Así como parámetros analíticos estándar (Hemograma, Hemostasia y Bioquímica).
- **Tratamiento**
 - **Anticoagulante:** aquellos pacientes que previo a la intervención se encuentren tomando tratamiento anticoagulante oral: *Warfarina* o *Acenocumarol*. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente en órdenes de tratamiento.

- **Antiagregante:** aquellos pacientes que toman uno o varios de los siguientes: *Aspirina, Clopidogrel, Trifusal, Dipyridamol, Ticlopidina, Ticagrelor o Prasugel*. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente en órdenes de tratamiento.
- **Antihipertensivos:** aquellos pacientes que toman cualquier tipo de antihipertensivo, solo o en combinación. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente en órdenes de tratamiento.
- **Corticoides:** aquellos pacientes que toman corticoides previo a la cirugía. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente en órdenes de tratamiento.
- **Antiepilépticos:** aquellos pacientes que toman cualquier antiepiléptico. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente en órdenes de tratamiento.
- **Fibratos:** aquellos pacientes que toman cualquier fibrato. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente en órdenes de tratamiento.
- **Clínica debut**
 - **Cefalea:** cefalea intensa que no cede con analgésicos
 - **Convulsiones:** (ya comentado en complicaciones neurológicas)
 - **Otras focalidades neurológicas:** (nuevamente comentado en complicaciones neurológicas)
- **Tipo tumoral:** diferenciamos entre primario, recidiva o metástasis

Durante la intervención

- **Tiempo de la intervención:** expresada en horas.
- **Tiempo de hemostasia:** definida como el tiempo medido en minutos desde que se concluye la exéresis tumoral y se aplican materiales hemostáticos (Flo seal®, Surgifilo®, Surgicell®...) hasta que éstos son retirados para comprobar la ausencia de sangrado e iniciar el cierre dural.
- **Uso de Cavitron®:** definido como un aspirador ultrasónico que se basa en la emisión de un rayo ultrasónico capaz de fragmentar el tejido tumoral. Su uso o no, queda recogido en el protocolo quirúrgico.

Postoperatorias

- **Parámetros analíticos:** Fibrinógeno, Procalcitonina y VSG, y parámetros estándar (Hemograma, Hemostasia y Bioquímica).
- **Días de ingreso en UCI:** el tiempo en número de días que el paciente permanece ingresado en una unidad de cuidados intensivos desde la intervención hasta el alta a planta. Estos datos están recogidos en la historia clínica del paciente.
- **Días totales de ingreso:** el tiempo en número de días que el paciente permanece ingresado en el hospital hasta que recibe el alta médica a domicilio. Para calcularla se ha recogido la fecha de ingreso y la fecha de alta de hospitalización. Estos datos están recogidos en la historia clínica del paciente.
- **Éxito:** queda calculado mediante la fecha de fallecimiento del paciente. Este dato se encuentra recogido en la historia clínica electrónica.

4. MÉTODO DE CONTROL DE LA CALIDAD DE LOS DATOS

Recogida de datos

Los datos clínicos han sido recogidos y extraídos a partir de una hoja de recogida de datos (ANEXO III), solamente por la doctoranda, con lo que se logra uniformidad y eficiencia, disminuyendo sesgos de selección/observación. Los datos analíticos están avalados por los métodos de calidad del Laboratorio Central del Hospital Universitario Miguel Servet que se rige por la norma ISO 15189 para control de calidad y competencia técnica.

Los datos de los pacientes han sido registrados en una base de datos de hoja de cálculo (*Microsoft Excel*).

El software utilizado para la realización de este estudio ha sido: PASW Statistic v.18.0.0 (SPSS® Inc.) Los pacientes han quedado anonizados, pero con un número de referencia que los pueda identificar.

Tiempo de seguimiento

Los pacientes se han seguido por un periodo de 12 meses.

ESTADISTICA

1. VARIABLES DEL ESTUDIO

Definición de variables principales

1. Niveles de PCR preoperatorios y postoperatorios y relación entre la determinación de las cifras de **PCR post / PCR preoperatorio**: Variables *cuantitativas continuas*, y de *razón*.

2. **Tipo de Cirugía**: Se trata de una variable cualitativa nominal con 3 elementos: cirugía sobre tumor primario, recidiva o metástasis.

3. Complicaciones postoperatorias:

3.1 Complicaciones postoperatorias neurológicas

Edema cerebral en TC control a las 24 horas: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).

Sangre en el TC control a las 24 horas: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).

Convulsiones: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no)

Otras complicaciones neurológicas: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no)

3.2 Complicaciones postoperatorias respiratorias

Ventilación mecánica, expresada en variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).

3.4 **Complicaciones postoperatorias infecciosas**: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).

3.5 **Complicaciones postoperatorias del paciente crítico**: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).

Otras variables de interés:

4. **Procalcitonina**: variable cuantitativa continua.

5. **VSG**: variable cuantitativa continua

6. **Tiempo de cirugía**: variable cuantitativa continua.

7. **Tiempo de hemostasia**: variable cuantitativa continua.

8. **Uso de Cavitron®**: variable cualitativa dicotómica (sí/no)

9. **Días de ingreso en UCI**: variable cuantitativa discreta (nº de días).

10. **Días totales de ingreso**: variable cuantitativa discreta (nº de días).

11. **Éxito**: variable cualitativa dicotómica (sí/no)

2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Análisis descriptivo:

El objetivo fundamental ha sido describir las variables en estudio desde el punto de vista numérico y gráfico. Las variables se han descrito utilizando tablas de frecuencias y gráficos (de sectores y barras) para variables cualitativas; para las variables cuantitativas se han calculado medidas como el mínimo, máximo, mediana y desviación típica, y gráficos (histogramas).

- Análisis inferencial

Se ha realizado un estudio bivariable para ver la relación, si existiese, entre determinadas variables de interés.

Se han aplicado los siguientes análisis estadísticos:

1. El test de la t-Student, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad de los datos y de escala intervalo), sino se ha utilizado la técnica no paramétrica de la U de Mann-Whitney. También se aplica el test del Anova para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad e igualdad de varianzas); si no se cumplen las condiciones necesarias, se aplica la técnica no paramétrica de la prueba de Kruskal-Wallis. Si existen diferencias, se realizarán las comparaciones múltiples para ver entre que grupos se dan las diferencias.

Para cada comparación bivariable se muestra, por un lado, el gráfico de cajas de la variable en estudio en cada grupo, y por otro lado, una tabla numérica donde se presenta el número de individuos de cada grupo, la media, desviación típica y mediana (percentil 50) de cada variable, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ($\leq 0,05$) se resaltarán en negrita.

Los gráficos de cajas se basan en la mediana, los cuartiles y los valores extremos. Los gráficos de cajas están formados a partir de cajas, que contienen el 50% de los valores, los situados entre los percentiles 25 y 75, y los bigotes, las líneas que se extienden desde la caja hasta los valores mayores y menores (se extienden por encima y por debajo del percentil 75 y 25, respectivamente, 1,5 veces el alto de la caja, o el valor máximo o mínimo),

excluyendo los valores atípicos. Una raya gruesa indica la localización de la mediana. Los diagramas también contienen información sobre la dispersión y la asimetría. En los diagramas de cajas también se identifican los valores atípicos (marcados con \circ , son los que están fuera de los bigotes (1,5 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente)) y los valores extremos (marcados con $*$, son los que están fuera de 3 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente).

2. Para valores cuantitativos se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson si se cumplen las hipótesis necesarias (variables de escala intervalo-razón y normalidad de datos), y sino se ha utilizado el coeficiente no paramétrico de rango de Spearman. Ambos coeficientes nos miden el grado de asociación entre las variables. Este coeficiente oscila entre -1 y 1 . Un valor próximo a 1 indica una fuerte relación positiva entre ambas variables, es decir valores altos de una variable se corresponden con valores altos en la otra variable. Un valor próximo a -1 indica una fuerte relación negativa entre ambas variables, es decir valores altos de una variable se corresponden con valores bajos en la otra variable. Un valor próximo a 0 nos indica que no existe relación entre las dos variables.

En este caso, se presentan una tabla con los coeficientes de correlación junto con su p _valor (H_0 : coeficiente=0, H_1 : coeficiente \neq 0) y el número de casos con los que se ha calculado el coeficiente. Los coeficientes significativos se resaltan en negrita. A continuación se presentarán los gráficos de nube de puntos asociado a cada coeficiente de correlación.

3. Si se quiere analizar la evolución de una variable antes (pre) y después (post): como se comparan dos poblaciones pareadas y las variables son continuas se aplicará el test de de la t de Student para muestras pareadas, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad de la variable diferencia), sino se utilizara la técnica no paramétrica de la prueba de Rangos y Signos de Wilcoxon.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%. Se resalta en negrita el test que es significativo.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

1. CONDICIONES BASALES DEL ESTUDIO

Se han analizado los datos de 124 pacientes sometidos a neurocirugía por tumores cerebrales.

La edad media de los pacientes fue de 54 (\pm 14) años. De ellos, 80 fueron hombre y 44 mujeres (35%).

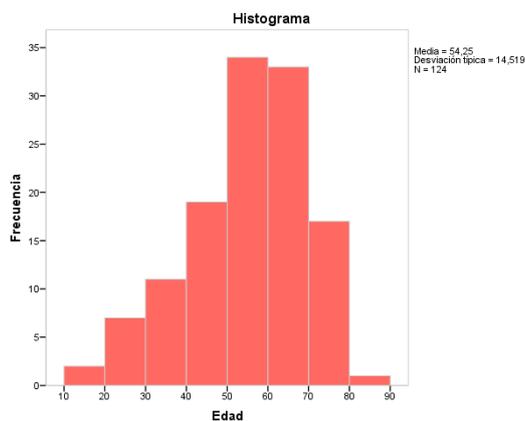


Ilustración 6. Edad

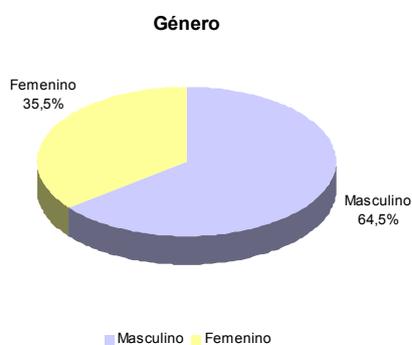


Ilustración 7. Género

Antecedentes personales

En la población a estudio encontramos un 68% de pacientes con hipertensión arterial; Diabetes mellitus un 22% y en el caso de la Dislipemia hasta un 60%. Además, 21 pacientes son fumadores activos en el momento de la inclusión al estudio.

Debemos destacar, en un 34% del total habían presentado neoplasia previa en otra localización

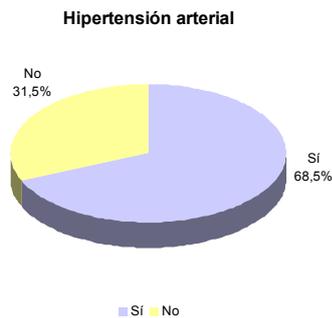


Ilustración 8. HTA

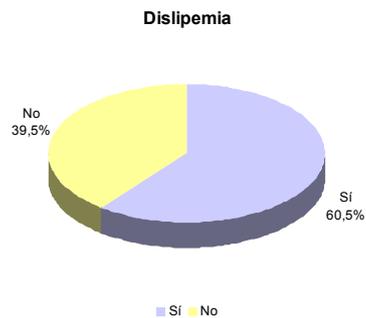


Ilustración 9. Dislipemia

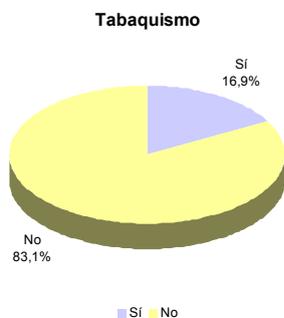


Ilustración 10. Tabaquismo activo



Ilustración 11. Neoplasia previa

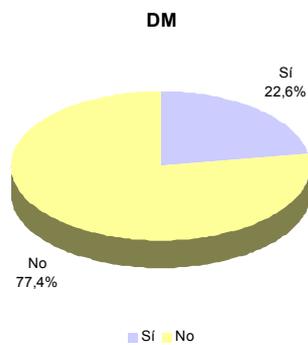


Ilustración 12. DM

Tratamiento farmacológico

Se analizaron los fármacos más usados en este tipo de pacientes, encontrando la siguiente distribución:

	Tratamiento	No tratamiento
Corticoides	45	79
Antiepilépticos	44	80
Antiagregantes	16	108
Anticoagulantes	9	115
Antihipertensivos	28	96
Fibratos	32	93

Tabla 5. Fármacos que tomaban los pacientes a estudio

Tto. previo: Corticoides



Ilustración 13. Corticoides

Tto. previo: Antiepilépticos

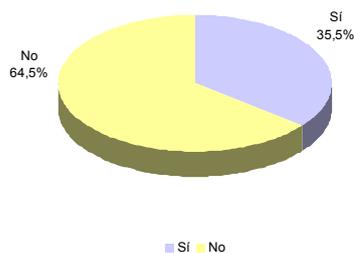


Ilustración 14. Antiepilépticos

Tto. previo: Antiagregante

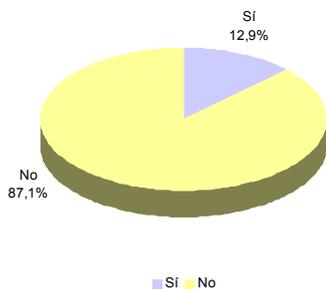


Ilustración 15. Antiagregante

Tto. previo: Anticoagulante

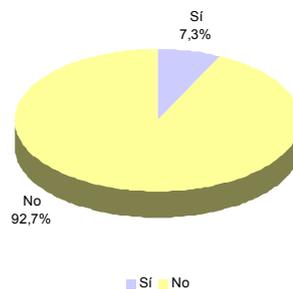


Ilustración 16. Anticoagulantes

Tto. previo: Antihipertensivo (AntiHTA)

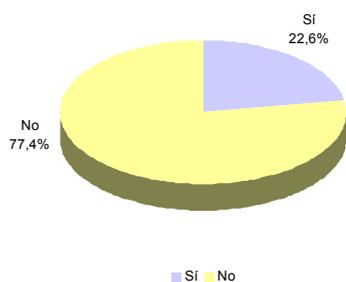


Ilustración 17. Antihipertensivo

Fco Fibratos

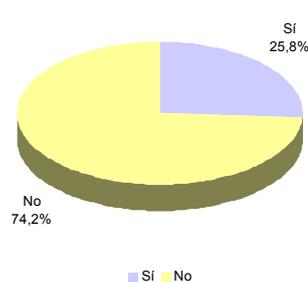


Ilustración 18. Fibratos

Clínica debut

En el total de los pacientes, 38 pacientes debutaron con cefalea, con convulsiones fueron 33 y con otra focalidad un total de 62% (77 pacientes)

Clínica de inicio: Debut cefalea

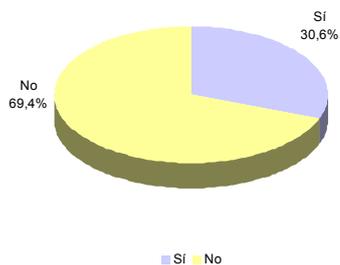


Ilustración 19. Cefalea

Clínica de inicio: Debut convulsiones

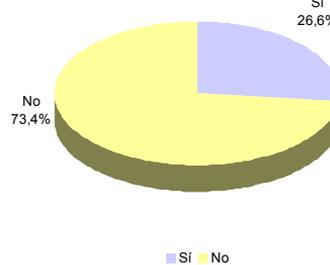


Ilustración 20. Debut convulsiones

Clínica de inicio: Debut otra focalidad

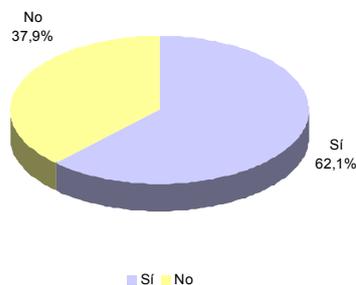


Ilustración 21. Otra focalidad

Analítica preoperatoria

En la analítica preoperatoria, encontramos una media de **PCR** de 0,45 con unos valores que oscilan entre 0,01 y 17. Respecto a la VSG la media preoperatoria fue de 7, los valores medios de PCT fueron de 0,07. En relación con la hemoglobina, hematocrito, plaquetas y fibrinógeno la gran mayoría de los pacientes se encontraban en los valores normales.

	Media	Desv. típica	Mínimo	Máximo
PCR	0,45	1,73	0,01	17,00
VSG	7,10	5,81	1	45
PCT	0,07	0,09	0,01	0,80
Hb	12,97	1,45	8,9	17,40
Hcto	38,58	4,18	26,80	53,50
Plaquetas	157.645,16	46554,31	90.000	310.000
Fibrinógeno	2,70	1,17	0,90	8,00
A. Protrombina	99,56	15,58	32	162
Leucocitos	9663,31	3667,49	1900	27100
Glucemia	115,47	42,20	61	298
Creatinina	0,76	0,19	0,28	1,45

Tabla 6. Valores analíticos preoperatorios

2. CIRUGÍA

Tipo de cirugía

En la mayoría de los pacientes estudiados, se realizó cirugía sobre tumor primario (71%).

Tipo tumoral		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Primario	89	71,8
Metástasis	11	8,9
Recidiva	24	19,4
Total	124	100,0

Tabla 7. Tipo tumoral

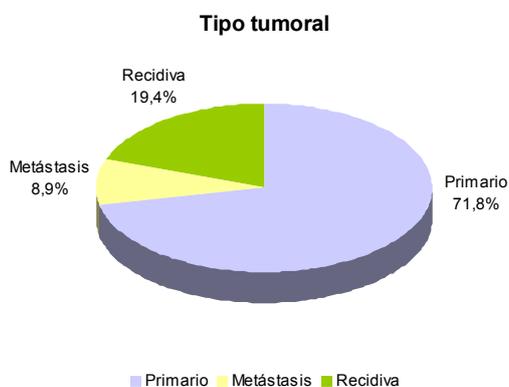


Ilustración 22. Tipo tumoral

Anatomía patológica definitiva

Anatomía patológica definitiva		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Glioma alto grado	48	38,7
Meningioma	27	21,8
Glioma bajo grado	15	12,1
Quístico	11	8,9
Swannoma	10	8,1
Craneofaringioma	5	4,0
Metástasis de otro tumor primario	2	1,6
Germinoma	2	1,6
Adenoma hipofisis	1	0,8
Meduloblastoma	1	0,8
Mesenquimal	1	0,8
Neuroectodérmico	1	0,8
Total	124	100,0

Tabla 8. Anatomía patológica

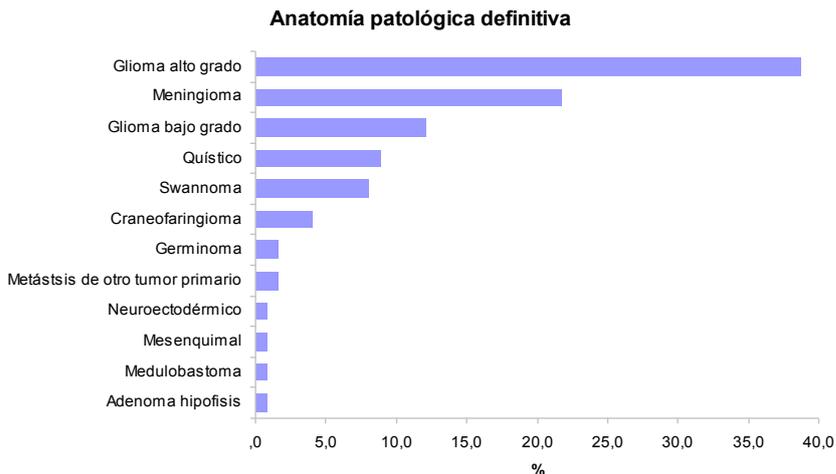


Ilustración 23. Anatomía patológica

Tipo de resección

Como se puede apreciar en el gráfico, en nuestra muestra fundamentalmente se realizó cirugía con un porcentaje de resección superior al 90%.

Tipo de resección		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Subtotal >90%	101	81,5
Parcial <90%	23	18,5
Total	124	100,0

Tabla 9. Tipo de resección

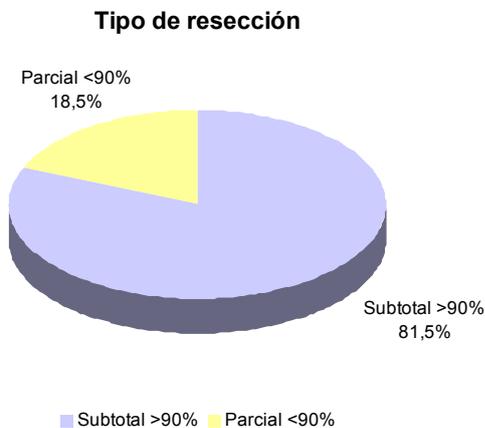


Ilustración 24. Tipo de resección

Tiempo quirúrgico

En nuestro estudio, la media del tiempo quirúrgico fue de 5,53 horas con un mínimo de 2 horas y un máximo de 12 horas.

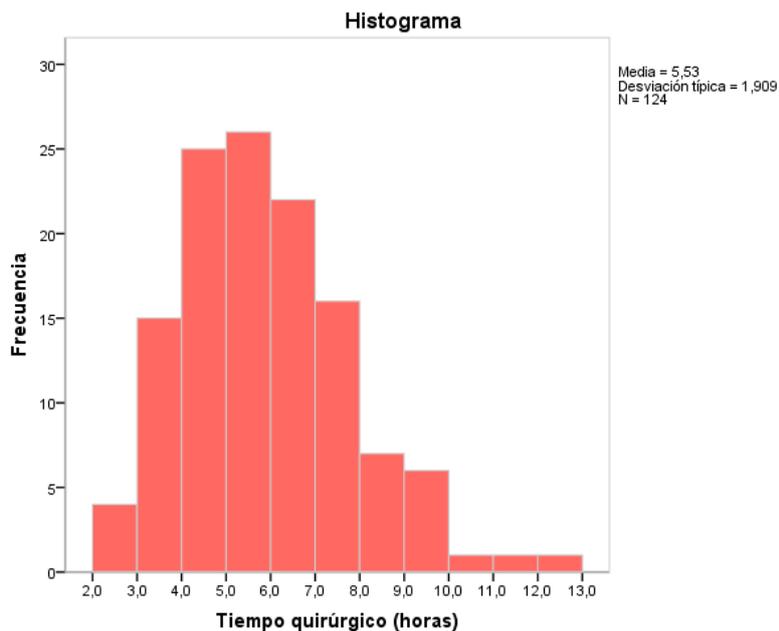


Ilustración 25. Tiempo quirúrgico

Tiempo de hemostasia

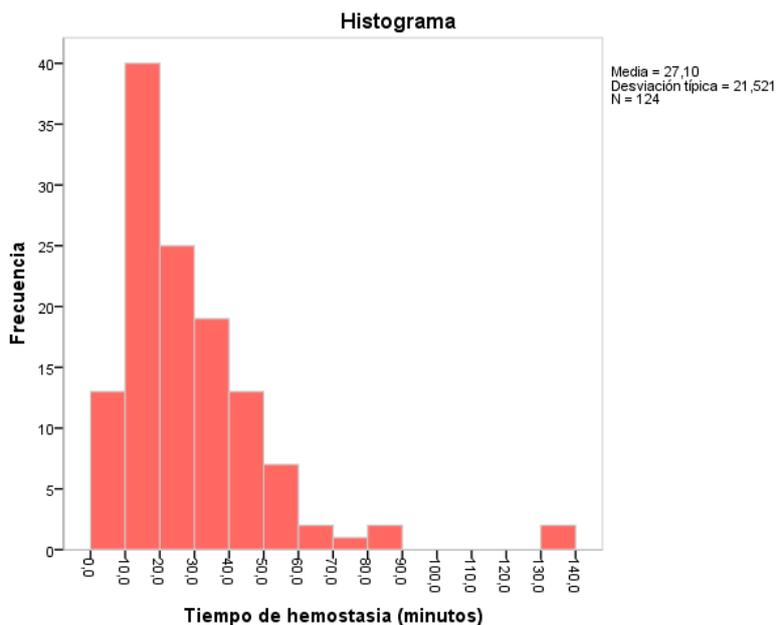


Ilustración 26. Tiempo de hemostasia

Uso de Cavitron®

Podemos observar a continuación los resultados en relación a su uso durante la cirugía.

Uso de Cavitron		
	Frecuencia	%
Sí	41	33,1
No	83	66,9
Total	124	100,0

Tabla 10. Uso de cavitron®

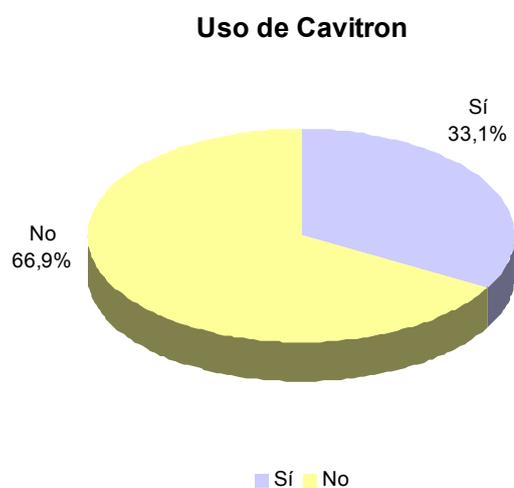


Ilustración 27. Uso de Cavitron®

3. POSTOPERATORIO

Analítica postoperatoria

Una de las variables principales, que es la razón entre **PCR postoperatorio / PCR preoperatorio** tiene una media de 50,77 que representa el número de veces que aumente la PCR postoperatoria con respecto a la PCR preoperatoria por término medio.

	Frecuencia	Mínimo	Máximo	Mediana	Media	Desv. típica
Razón PCR (BPCR/APCR)	124	0,19	596,67	19,96	50,77	91,15

Tabla 11. E. descriptiva de PCR postoperatorio/PCR preoperatorio

Sobre los datos de la **PCR postoperatoria**, podemos observar que la media es superior que en los datos de PCR obtenidos en el preoperatorio.

	Frecuencia	Mínimo	Máximo	Mediana	Media	Desv. típica
Proteína C reactiva (BPCR)	124	0,02	17,90	2,23	3,22	2,86

Tabla 12. PCR postoperatorio

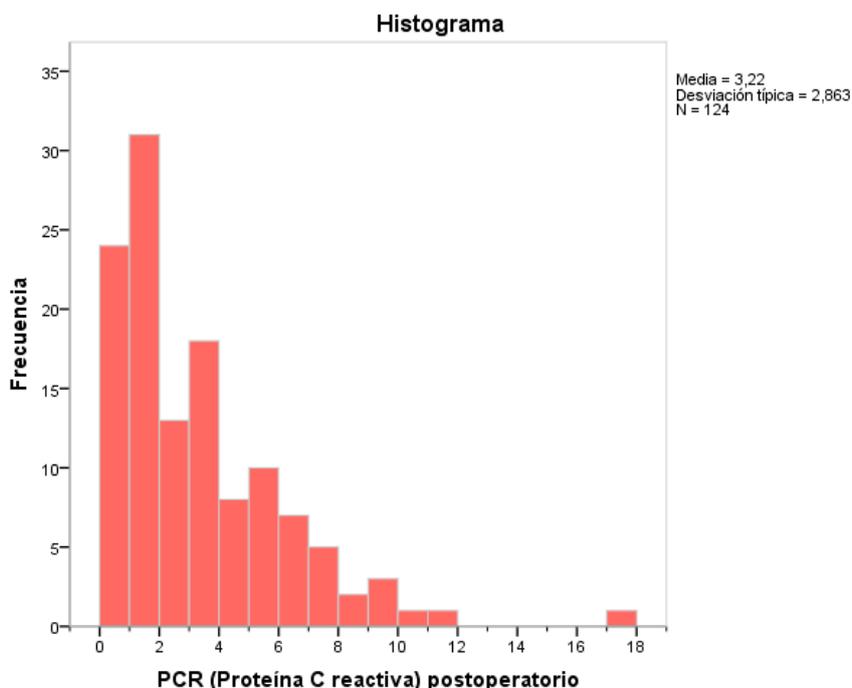


Ilustración 28. PCR postoperatorio

El resto de parámetros analíticos analizados en el postoperatorio inmediato, se encuentran en su gran mayoría, en de los límites de la normalidad.

	Media	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
VSG	18,27	13,46	16	99
PCT	0,08	0,19	0,01	2,03
Hb	12,36	1,38	7,90	15,80
Hcto	37,18	4,31	24,20	50,80
Plaquetas	157.472,58	51.898,58	8.600,00	327.000
Fibrinógeno	4,23	1,12	1,70	7,20
A. Protrombina	100,12	13,38	72	158
Leucocitos	14641,94	4588,48	3500	26700
Glucemia	144,09	37,91	90	312
Creatinina	0,64	0,20	0,33	1,30

Tabla 13. Analítica postoperatoria

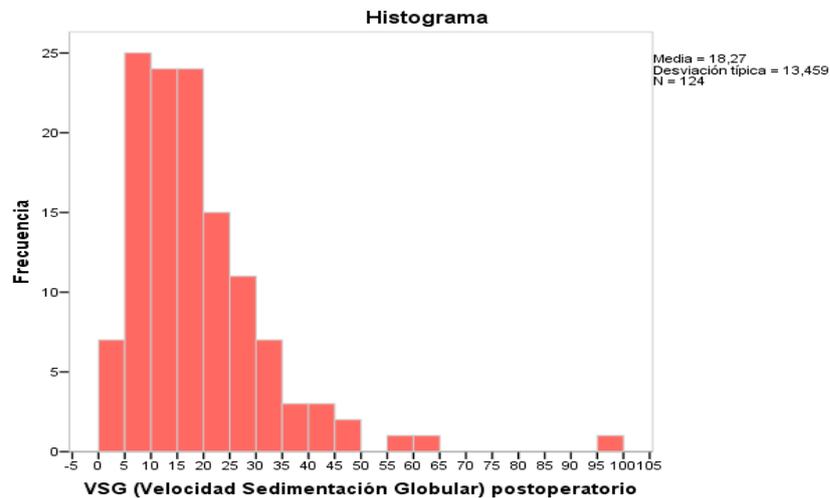


Ilustración 29. VSG postoperatoria

Resultados

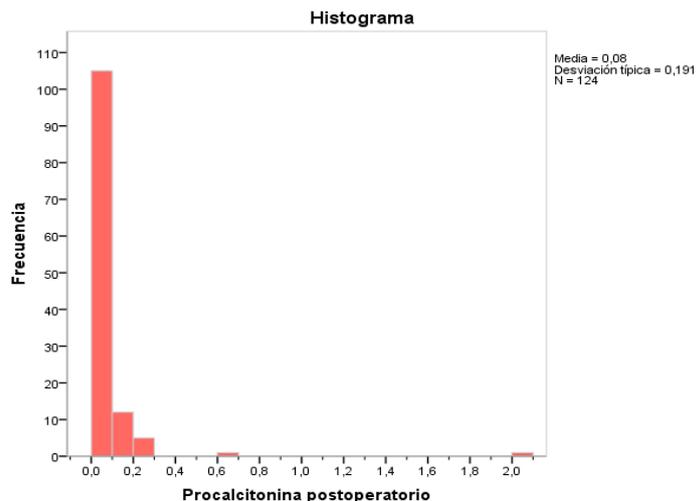


Ilustración 30. PCT postoperatoria

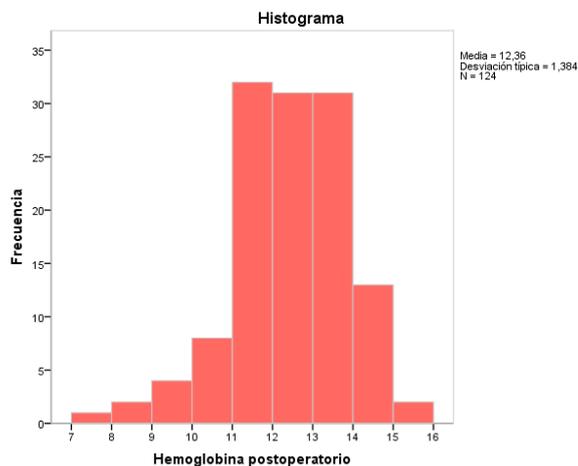


Ilustración 31. Hb postoperatoria

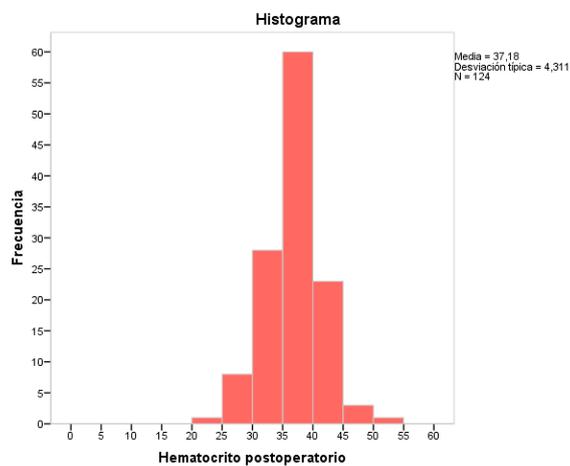


Ilustración 32. Hcto postoperatorio

Resultados

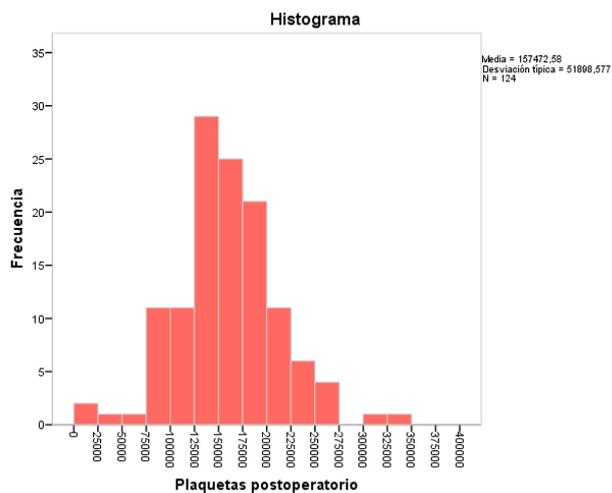


Ilustración 33. Plaquetas postoperatorio

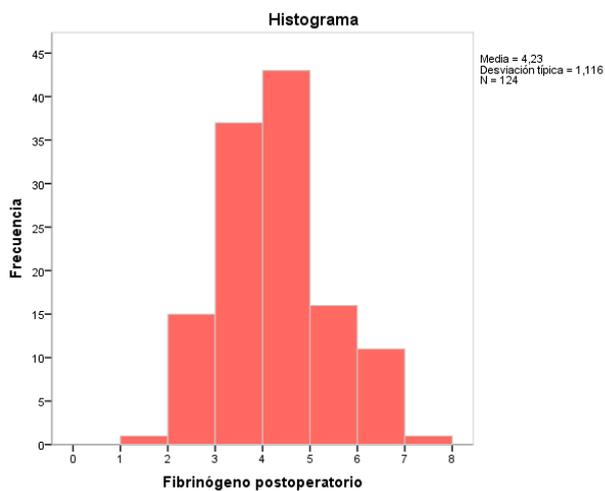


Ilustración 34. Fibrinógeno postoperatorio

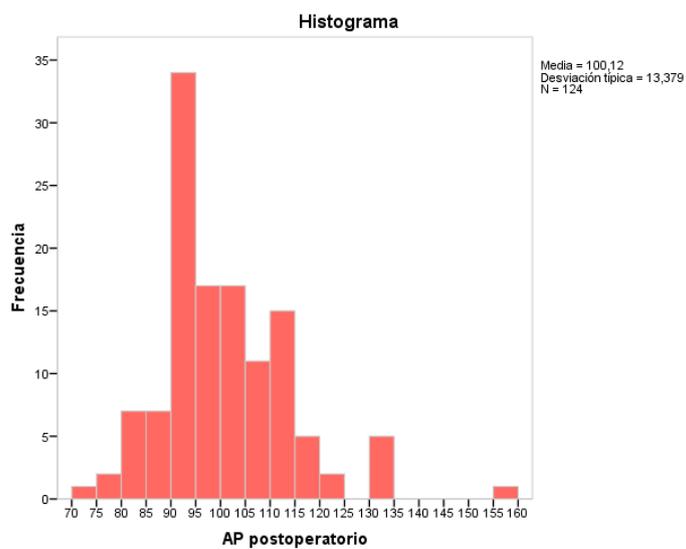


Ilustración 35. Actividad de Protrombina postoperatoria

Resultados

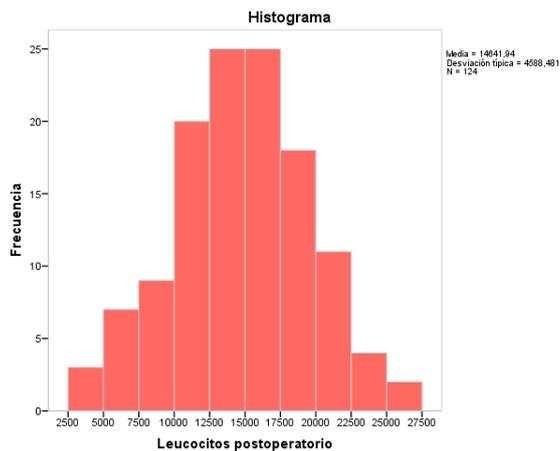


Ilustración 36. Leucocitos postoperatorios

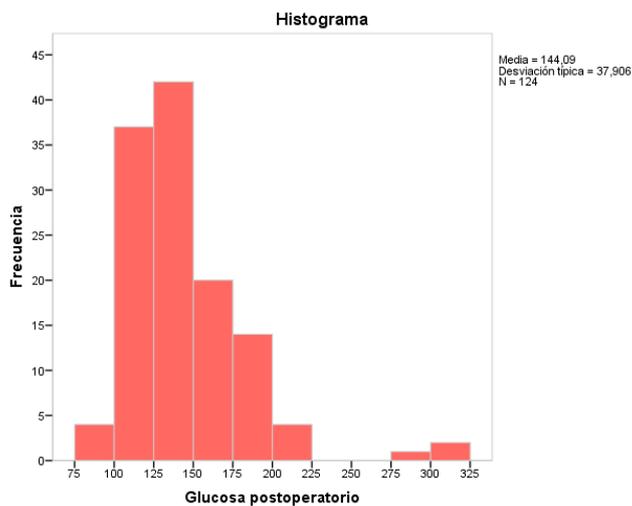


Ilustración 37. Glucosa postoperatoria

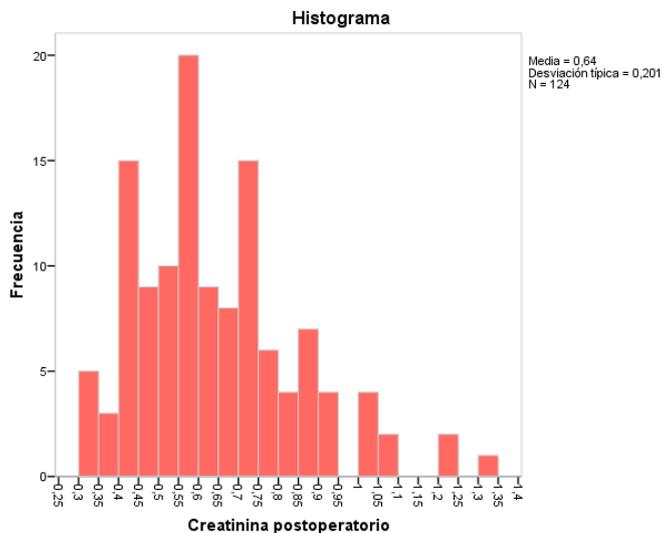


Ilustración 38. Creatinina postoperatoria

Complicaciones postoperatorias

*** Neurológicas**

La presencia de edema significativo en la TC de control aparece en un 21% (27 pacientes).

Edema en TC control a las 24 horas		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Sí	27	21,8
No	97	78,2
Total	124	100,0

Tabla 14. Edema en TC cerebral de control

Edema en TAC control a las 24 horas

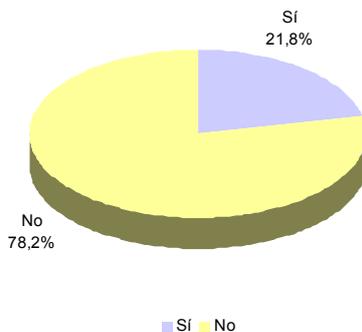


Ilustración 39. Edema en TC control

En nuestra muestra, la presencia de sangre en la TC cerebral se da en un 9% (12 pacientes).

Sangrado en TC control a las 24 horas		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Sí	12	9,7
No	112	90,3
Total	124	100,0

Tabla 15. Sangre en TC control

Sangrado en TAC control a las 24 horas

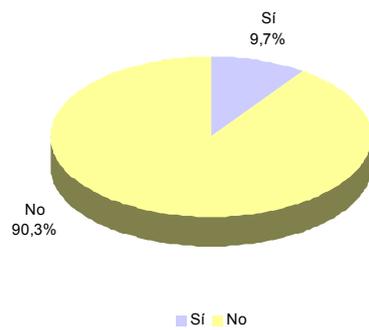


Ilustración 40. Sangre en TC control

En relación con las complicaciones clínicas, el porcentaje de convulsiones es bajo en nuestra muestra, tal y como podemos comprobar en la tabla 16.

Convulsiones		
	Frecuencia	%
Sí	2	1,6
No	122	98,4
Total	124	100,0

Tabla 16. Convulsiones postoperatorias

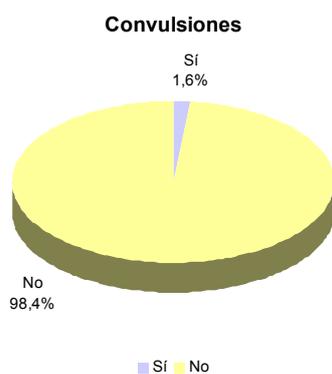


Ilustración 41. Convulsiones postoperatorias

Los pacientes que presentan cefalea tras la cirugía han representado el 8% del total de la muestra.

Cefalea		
	Frecuencia	%
Sí	10	8,1
No	114	91,9
Total	124	100,0

Tabla 17. Cefalea postoperatoria

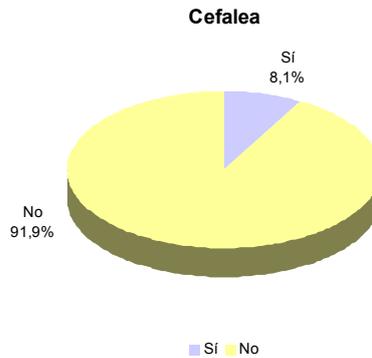


Ilustración 42. Cefalea postoperatoria

En 29 pacientes, apareció otro tipo de complicación neurológica (parestesias, disestesias o plejias).

Otra focalidad		
	Frecuencia	%
Sí	29	23,4
No	95	76,6
Total	124	100,0

Tabla 18. Otra focalidad

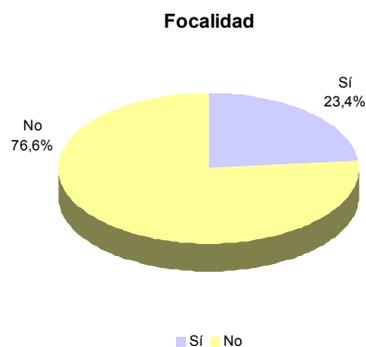


Ilustración 43. Otra focalidad

***Respiratorias**

En la mayoría de los pacientes fue posible retirar la ventilación mecánica antes de las primeras 24 horas de ingreso, tal y como puede verse en la tabla 19.

Ventilación mecánica menor a 24 horas		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Sí	97	78,2
No	27	21,8
Total	124	100,0

Tabla 19. Ventilación Mecánica menor a 24 horas

Ventilación mecánica menor a 24 horas

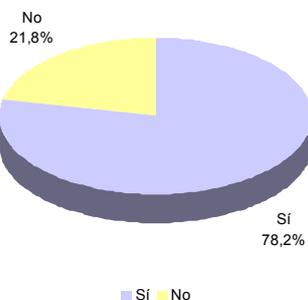


Ilustración 44. Ventilación Mecánica menor a 24 horas

De las complicaciones más habituales en pacientes postoperados que ingresan en UCI y que, o bien están con conexión a ventilación mecánica o lo han estado recientemente, podemos observar que en la gran mayoría de nuestra muestra no hay este tipo de complicaciones.

Respiratorias		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Insuficiencia respiratoria aguda	4	3,2
Traqueobronquitis	0	0,0
Neumonía	0	0,0
Sin complicaciones	120	96,8
Total	124	100,0

Tabla 20. Complicaciones respiratorias



Ilustración 45. Complicaciones respiratorias

*** Infecciosas**

De todos los pacientes registrados, en un pequeño porcentaje (7%), han presentado complicaciones infecciosas durante su estancia en UCI.

Complicaciones infecciosas		
	<i>Frecuencia</i>	%
Sí	9	7,3
No	115	92,7
Total	124	100,0

Tabla 21. Complicaciones infecciosas

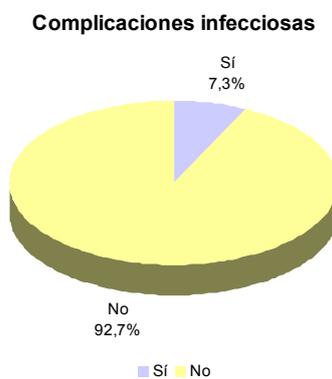


Ilustración 46. Complicaciones infecciosas

*** Complicaciones del paciente crítico:**

Si realizamos un análisis descriptivo de las complicaciones del paciente crítico, nos encontramos con los siguientes datos:

Complicaciones del paciente crítico		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Sí	1	0,8
No	123	99,2
Total	124	100,0

Tabla 22. Complicaciones del paciente crítico

Complicaciones del paciente crítico

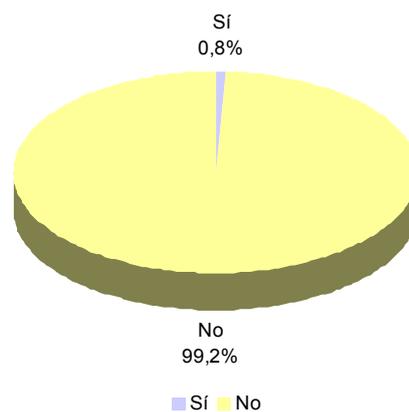


Ilustración 47. Complicaciones del paciente crítico

Tiempo de ingreso

*** Estancia en UCI**

La estancia media en UCI es de 2,30 días, con un mínimo de 1 y un máximo de 15.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
Estancia en UCI (días)	124	1	15	2,00	2,30	1,83

Tabla 23. Estancia en UCI

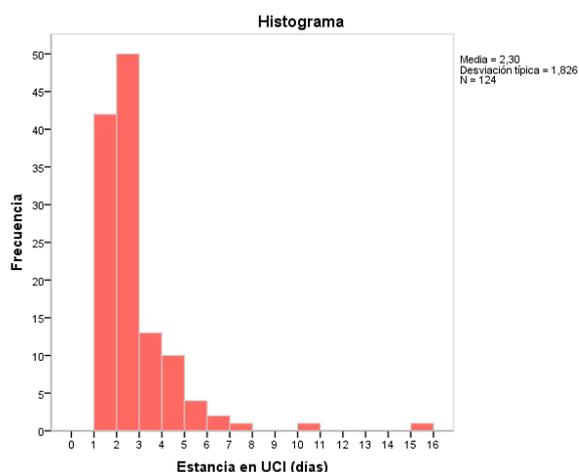


Ilustración 48. Estancia en UCI

*** Estancia hospitalaria**

En los datos sobre la estancia hospitalaria, encontramos una media de 9,23 días con un mínimo de 6 y un máximo de 25 días, tal y como podemos observar en los datos de la ilustración 40.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
Días ingreso hospitalario	124	6	25	8,00	9,23	3,44

Tabla 24. Estancia hospitalaria

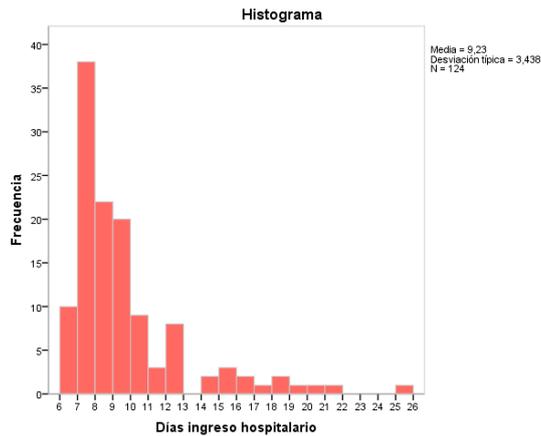


Ilustración 49. Estancia hospitalaria

Mortalidad

* Supervivencia a los 6 meses

A los seis meses de la intervención, sólo un 5% de los pacientes había fallecido.

Supervivencia a 6 meses		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Vivo	117	94,4
Fallecido	7	5,6
Total	124	100,0

Tabla 25. Supervivencia a 6 mese



Ilustración 50. Supervivencia a 6 meses

*** Supervivencia a los 12 meses**

Sin embargo, al año de la intervención estos datos van en aumento, llegando hasta un 17% el porcentaje de los pacientes fallecidos.

Supervivencia a 12 meses		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Vivo	103	83,1
Fallecido	21	16,9
Total	124	100,0

Tabla 26. Supervivencia a 12 meses



Ilustración 51. Supervivencia a 12 meses

ESTADÍSTICA INFERENCIAL

1. RAZÓN PCR Y TIPO CIRUGÍA

Si estudiamos que ocurre con la razón entre PCR postoperatorio / PCR preoperatorio y el tipo de cirugía, al que hemos categorizado en primario, recidiva y metástasis, vemos que los valores mayores se dan en el primario.

TIPO TUMORAL	RAZÓN PCR				Significación Kruskal-Wallis	Comparaciones Múltiples		
	N	Media	D.T.	Mediana		Primario	Metástasis	Recidiva
Primario	89	57,88	103,45	20,00	0,115			
Metástasis	11	12,38	10,30	9,00				
Recidiva	24	42,01	49,66	22,11				
TOTAL	124	50,77	91,15	19,96				

Tabla 27. Razón PCR y tipo cirugía

Viendo el p-valor=0,115 (>0,05) de la prueba de Kruskal Wallis se observa que no existen diferencias significativas en la razón PCR según el tipo tumoral.

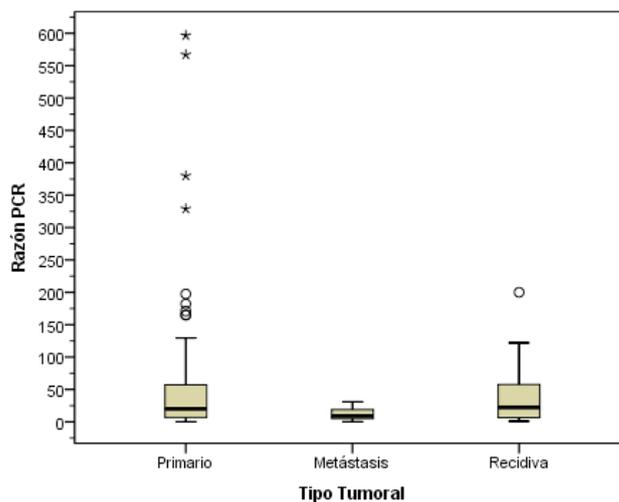


Ilustración 52. Razón PCR y tipo cirugía

USO CAVITRON	RAZÓN PCR				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Sí	41	37,32	48,09	20,00	0,448
No	83	57,42	105,83	19,93	
TOTAL	124	50,77	91,15	19,96	

Tabla 28. Razón PCR y uso de cavitron®

Viendo el p-valor=0,448 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que, no existen diferencias significativas en la razón PCR según la utilización o no durante la cirugía del cavitron®.

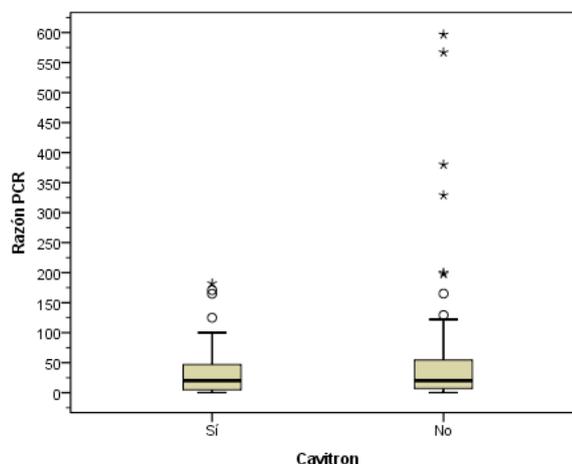


Ilustración 53. Razón PCR y uso cavitron®

2 . RAZÓN PCR Y TIEMPO QUIRÚRGICO

CORRELACIÓN ENTRE RAZÓN PCR Y TIEMPO QUIRÚRGICO	
Coef. Corr. Spearman	-0,054
Significación	0,552
n	124

Tabla 29. Razón PCR y tiempo quirúrgico

Podemos observar que no existe una correlación significativa entre **Razón PCR postoperatorio / PCR preoperatorio** y tiempo quirúrgico.

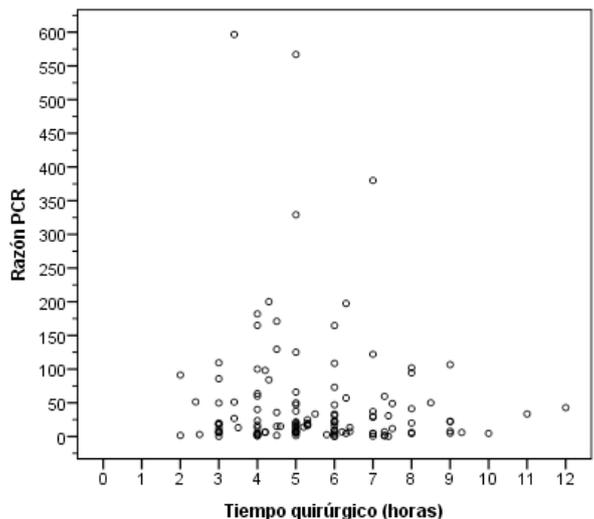


Ilustración 54. Razón PCR y tiempo quirúrgico

3. RAZÓN PCR Y TIEMPO DE HEMOSTASIA

En los datos de la tabla 30 podemos observar que no existe una correlación significativa entre la razón PCR postoperatorio / PCR preoperatorio y el tiempo de hemostasia durante la cirugía.

CORRELACIÓN ENTRE RAZÓN PCR Y TIEMPO DE HEMOSTASIA	
Coef. Corr. Spearman	0,025
Significación	0,785
n	124

Tabla 30. Razón PCR y tiempo hemostasia

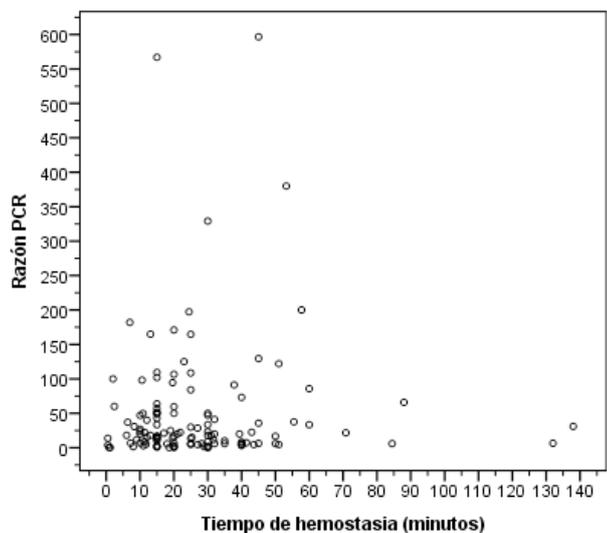


Ilustración 55. Razón PCR y tiempo hemostasia

4. PCR Y PORCENTAJE DE RESECCIÓN

Hemos analizado nuestra **razón PCR postoperatorio / PCR preoperatorio** y el tanto por ciento de resección tumoral realizada durante la cirugía:

PORCENTAJE RESECCIÓN	RAZÓN PCR				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Subtotal >90%	101	54,72	99,30	18,00	0,913
Parcial <90%	23	33,43	35,34	22,50	
TOTAL	124	50,77	91,15	19,96	

Tabla 31. Razón PCR y % resección

Viendo el p-valor=0,913 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que, no existen diferencias significativas.

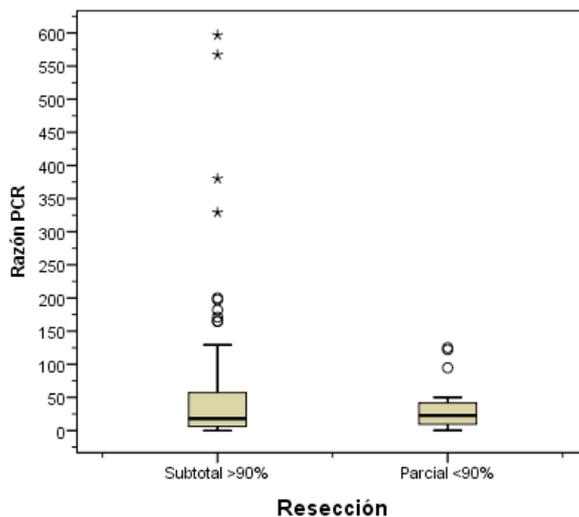


Ilustración 56. Razón PCR y % resección

Si lo que comparamos son los niveles de **PCR postoperatoria** y porcentaje de resección:

PORCENTAJE RESECCIÓN	PCR POSTOPERATORIA				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Subtotal >90%	101	3,24	2,96	2,32	0,987
Parcial <90%	23	3,11	2,45	2,00	
TOTAL	124	3,22	2,86	2,23	

Tabla 32. PCR postoperatoria y % resección

Viendo el p-valor=0,987 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que, no existen diferencias significativas.

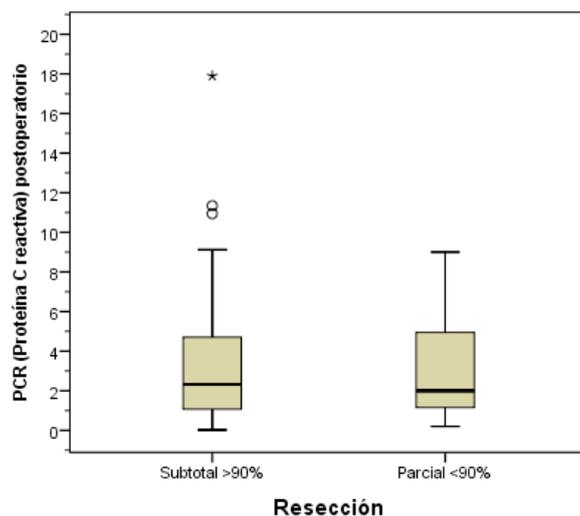


Ilustración 57. PCR postoperatoria y % resección

5. PCR PREOPERATORIA Y PCR POSTOPERATORIA

Si analizamos que ocurre en la relación **PCR preoperatoria** y **PCR postoperatoria**, encontramos que:

	PCR				Significación Wilcoxon
	N	Media	D.T.	Mediana	
Preoperatorio	124	0,45	1,73	0,10	0,000
Postoperatorio	124	3,22	2,86	2,23	
Post- Pre	124	2,76	3,29	1,92	

Tabla 33. PCR preoperatoria y PCR postoperatoria

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) de la prueba de Rangos de Signos de Wilcoxon para muestras pareadas se observa que existen diferencias significativas en PCR entre postoperatoria y preoperatoria.

Resultados

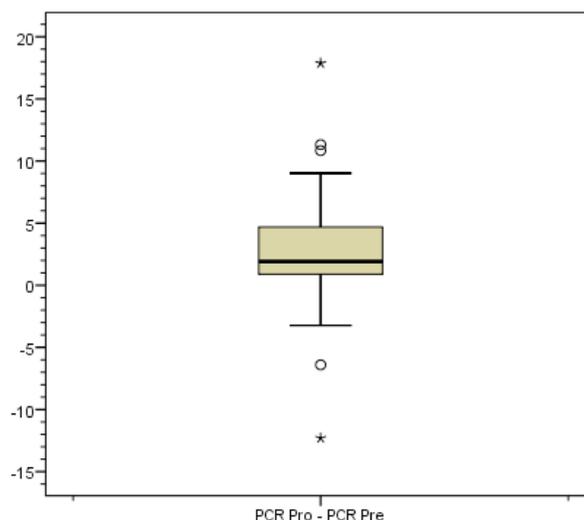


Ilustración 58. PCR preoperatorio y PCR postoperatorio

Observando los gráficos y las estadísticas descriptivas en cada exploración, se aprecia que los valores de PCR postoperatorios son mayores que los valores preoperatorios.

6. PCR Y PARÁMETROS ANALÍTICOS

Si analizamos la relación entre **razón PCR postoperatoria / preoperatoria** y resultados analíticos iniciales:

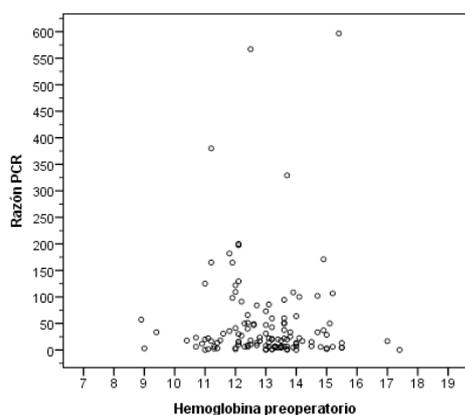


Ilustración 60. Razón PCR y Hb preoperatoria

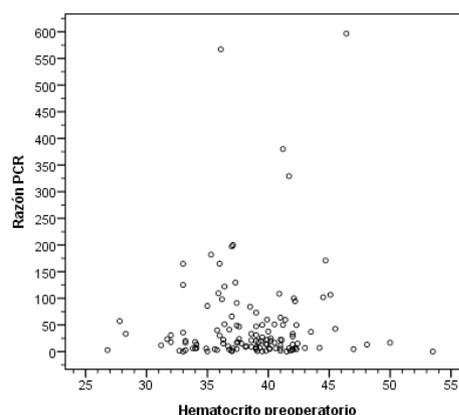


Ilustración 59. Razón PCR y Hcto preoperatorio

Resultados

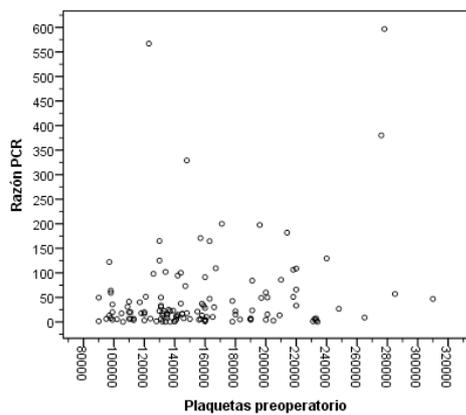


Ilustración 62. Razón PCR y Plaquetas preoperatorio

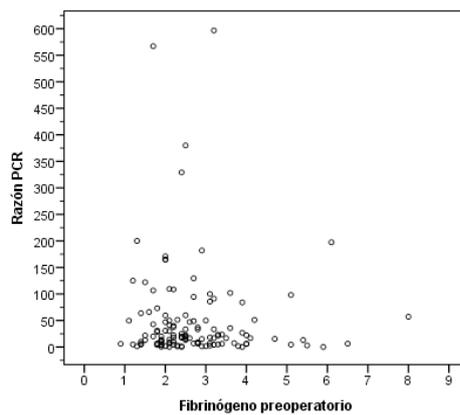


Ilustración 61. Razón PCR y Fibrinógeno preoperatorio

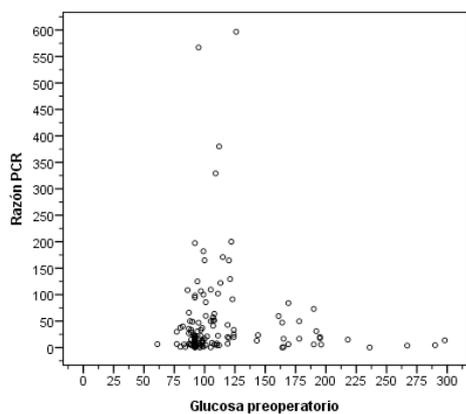


Ilustración 63. Razón PCR y Glucosa preoperatoria

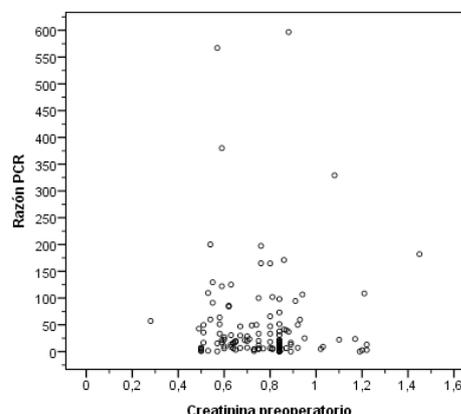


Ilustración 64. Razón PCR y Creatinina preoperatoria

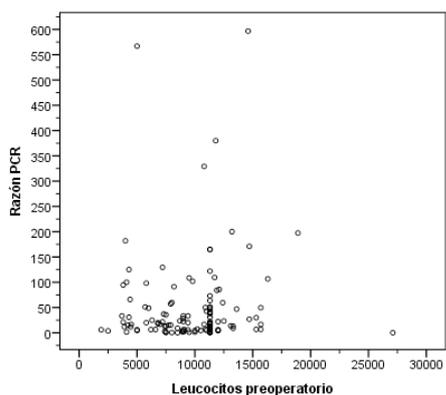


Ilustración 65. Razón PCR y leucocitos preoperatorios

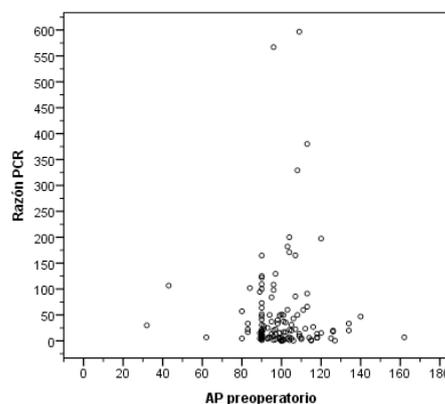


Ilustración 66. Razón PCR y AP preoperatoria

Al analizar lo que ocurre con la **PCR postoperatoria** y resultados analíticos tras la cirugía:

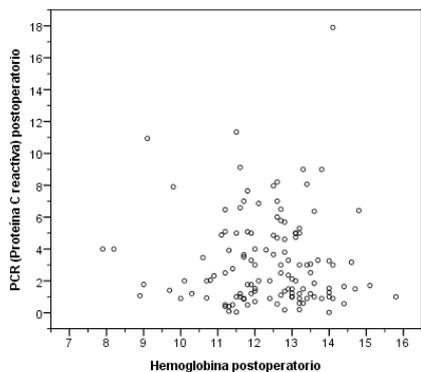


Ilustración 68. PCR postoperatorio y Hb

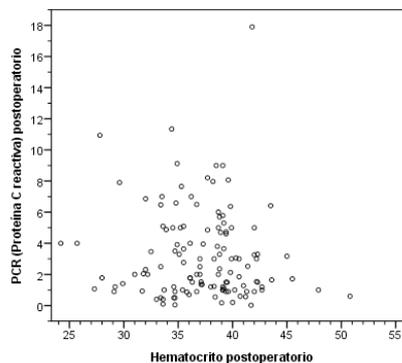


Ilustración 67. PCR postoperatorio y Hcto

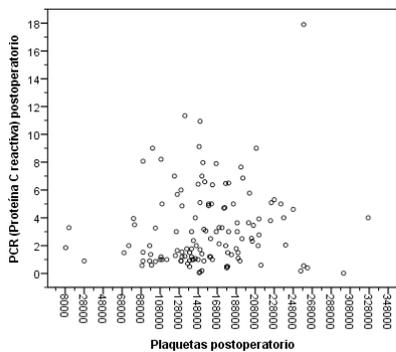


Ilustración 70. PCR postoperatoria y Plaquetas

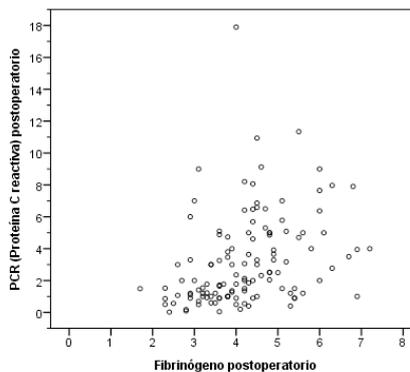


Ilustración 69. PCR postoperatorio y Fibrinógeno postoperatorio

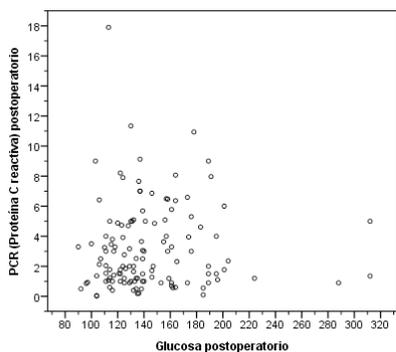


Ilustración 71. PCR postoperatorio y Glucosa postoperatoria

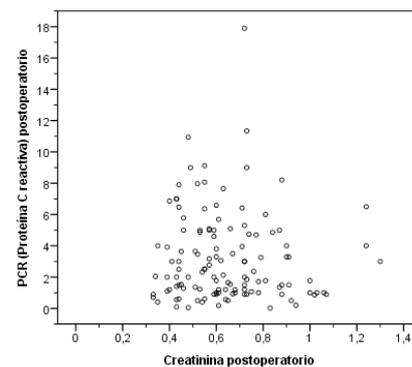


Ilustración 72. PCR postoperatorio y Creatinina postoperatoria

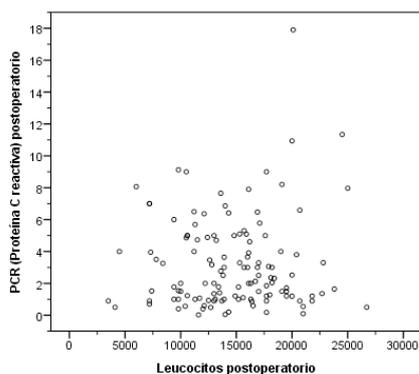


Ilustración 73. PCR postoperatoria y Leucocitos postoperatorios

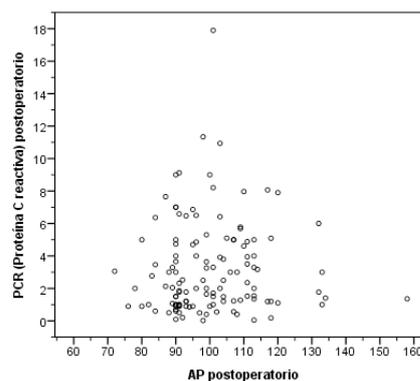


Ilustración 74. PCR postoperatoria y AP postoperatoria

7. PCR POSTOPERATORIA Y PROCALCITONINA POSTOPERATORIA

Si analizamos la relación entre la **PCR postoperatoria** y la PCT postoperatoria, ambas extraídas en la analítica a las 24 horas de la intervención, podemos observar que existe una correlación positiva significativa entre PCR postoperatorio y PCT postoperatoria. Es decir, a mayor valor de PCT postoperatoria mayor valor de PCR Postoperatorio. Sin embargo, esta asociación, dado el valor del coeficiente, es muy débil.

CORRELACIÓN ENTRE PCR POSTOPERATORIA Y PCT POSTOPERATORIA	
Coef. Corr. Spearman	0,269
Significación	0,003
n	124

Tabla 34. PCR postoperatorio y PCT postoperatorio

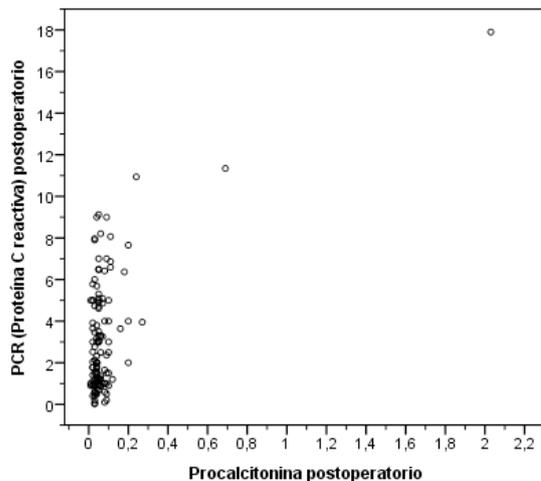


Ilustración 75. PCR postoperatoria y PCT postoperatoria

En el gráfico podemos observar que existe un caso con alto valor tanto en PCR postoperatorio como en PCT postoperatoria, que quizás pueda distorsionar los resultados. Por ello, se ha procedido a realizar los cálculos sin este caso.

CORRELACIÓN ENTRE PCR POST Y PROCALCITONINA POST	
Coef. Corr. Spearman	0,251
Significación	0,005
n	123

Tabla 35. PCR postoperatorio y PCT postoperatorio, sin dato extremo

Podemos observar que se obtiene las mismas conclusiones que sin quitar el caso extremo.

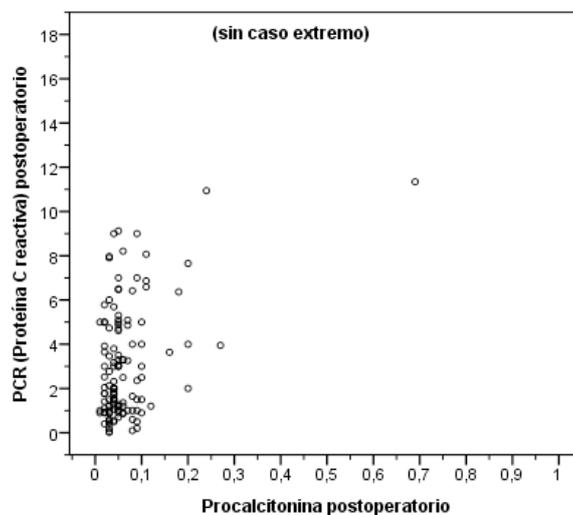


Ilustración 76. PCR postoperatorio y PCT postoperatorio, sin dato extremo

8. PCR POSTOPERATORIA Y VSG POSTOPERATORIA

CORRELACIÓN ENTRE PCR POST Y VELOCIDAD SEDIMENTACIÓN GLOBULAR POST	
Coef. Corr. Spearman	0,110
Significación	0,224
n	124

Tabla 36. PCR postoperatoria y VSG postoperatoria

Podemos observar que no existe una correlación significativa entre PCR postoperatorio y Velocidad de Sedimentación Globular postoperatoria en los datos obtenidos.

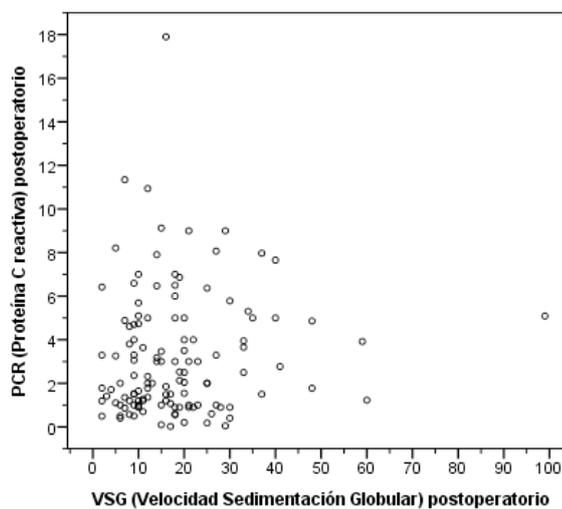


Ilustración 77. PCR postoperatoria y VSG postoperatoria

9. RAZÓN PCR Y COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Hemorragia en TC

Si analizamos que ocurre con la **PCR preoperatoria** y el sangrado significativo en el TC cerebral de control realizado, obtenemos los resultados reflejados en la tabla siguiente:

SANGRADO EN TC	PCR PREOPERATORIA				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
No	112	0,40	1,67	0,10	0,165
Sí	12	0,95	2,21	0,29	
TOTAL	124	0,45	1,73	0,10	

Tabla 37. PCR postoperatoria y hemorragia

Viendo el p-valor=0,165 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que, no existen diferencias significativas en el PCR preoperatorio según sangrado en el TC cerebral de control a las 24 horas.

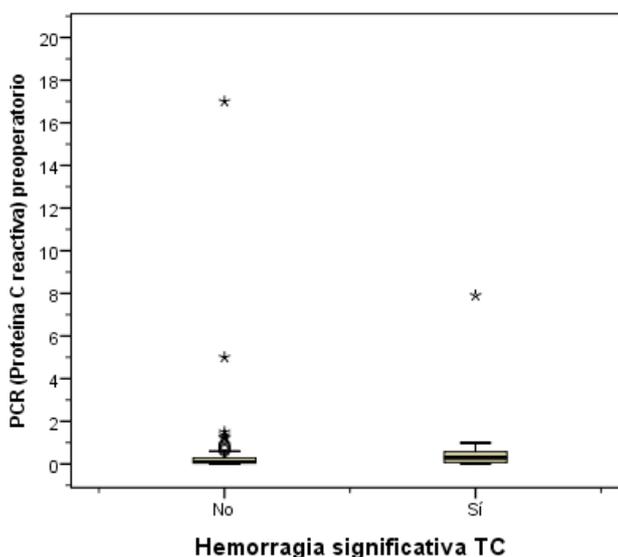


Ilustración 78. PCR preoperatorio y hemorragia

Tomando la variable **razón PCR postoperatorio/PCR preoperatorio**, no encontramos con:

HEMORRAGIA EN TC	RAZÓN PCR				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
No	112	50,31	81,39	21,42	0,020
Sí	12	55,08	161,39	8,05	
TOTAL	124	50,77	91,15	19,96	

Tabla 38. Razón PCR y hemorragia

Viendo el p-valor=0,020 ($\leq 0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que existen diferencias significativas en la Razón PCR para el sangrado en TC cerebral de control a las 24 horas. Observando el gráfico y las estadísticas de la tabla, se puede concluir que los pacientes con no sangrado en TC, tienen valores más altos de Razón PCR, que los pacientes de sí que presentaron esta complicación.

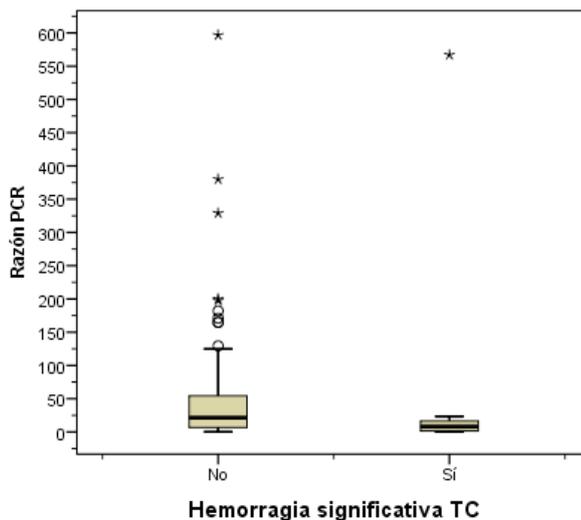


Ilustración 79. Razón PCR y hemorragia

En relación con los niveles de **PCR postoperatoria** y el sangrado significativo en el TC control, podemos ver que no existe significación estadística.

SANGRADO EN TAC	PCR POSTOPERATORIA				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
No	112	3,24	2,81	2,43	0,361
Sí	12	2,99	3,42	1,39	
TOTAL	124	3,22	2,86	2,23	

Tabla 39. PCR postoperatoria y hemorragia

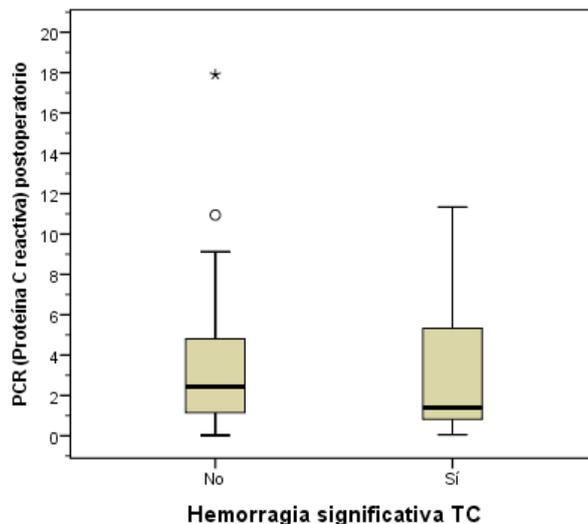


Ilustración 80. PCR postoperatorio y hemorragia

Edema en TC

Con los datos de **PCR preoperatoria** y aparición de edema significativo en TC cerebral podemos señalar:

EDEMA EN TC	PCR PREOPERATORIA				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
No	97	0,52	1,94	0,10	0,678
Sí	27	0,21	0,27	0,08	
TOTAL	124	0,45	1,73	0,10	

Tabla 40. PCR preoperatorio y edema

Viendo el p-valor=0,678 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que, no existen diferencias significativas en el PCR preoperatorio para la presencia de edema en la TC control.

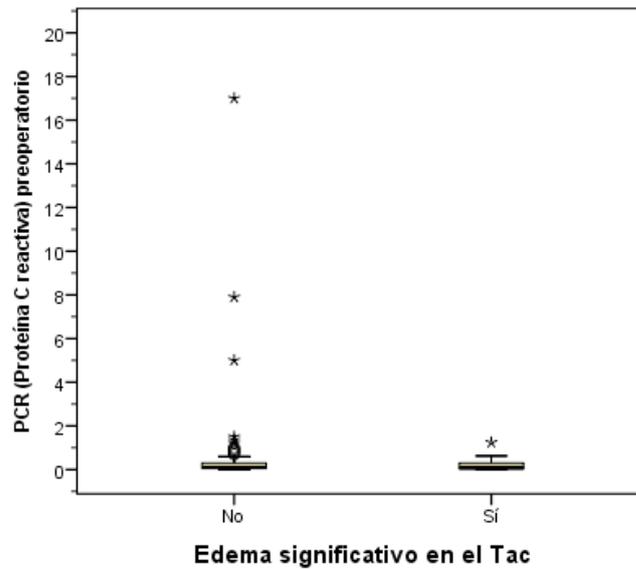


Ilustración 81. PCR preoperatorio y edema

En relación con nuestra **razón PCR postoperatorio / PCR preoperatorio** y el edema significativo, nuestros datos reflejan:

EDEMA EN TC	RAZÓN PCR				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
No	97	43,95	64,67	19,93	0,541
Sí	27	75,29	151,88	20,00	
TOTAL	124	50,77	91,15	19,96	

Tabla 41. Razón PCR y edema

Viendo el p -valor=0,541 ($>0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que, no existen diferencias significativas en la razón PCR para la presencia de edema en la TC de control a las 24 horas.

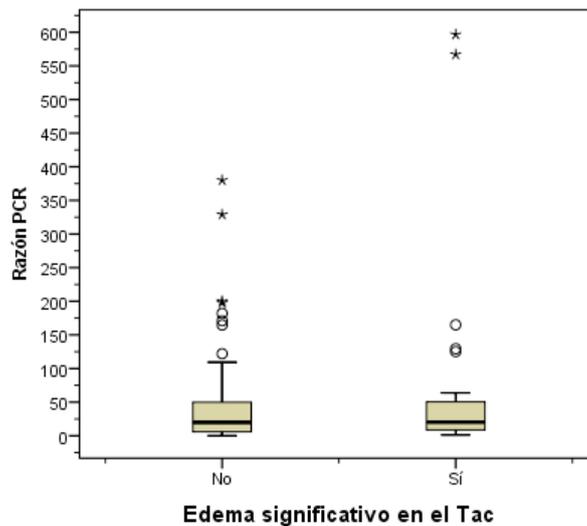


Ilustración 82. Razón PCR y edema

Si analizamos lo que ocurre entre los valores de **PCR postoperatorios** y el edema significativo en TC control:

EDEMA EN TAC	PCR POSTOPERATORIA				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
No	97	2,98	2,40	2,32	0,408
Sí	27	4,07	4,07	2,00	
TOTAL	124	3,22	2,86	2,23	

Tabla 42. PCR postoperatoria y edema

Viendo el p-valor=0,408 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que, no existen diferencias significativas entre PCR Postoperatorio y el edema en TC control a las 24 horas.

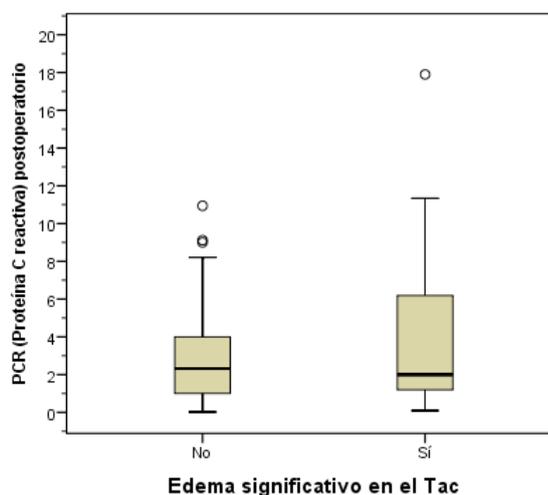


Ilustración 83. PCR postoperatorio y edema

Convulsiones

Relacionando la **PCR preoperatoria** con la aparición de convulsiones en el postoperatorio encontramos:

CONVULSIONES	PCR PREOPERATORIA				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Sí	2	8,65	11,81	8,65	0,059
No	122	0,32	0,87	0,10	
TOTAL	124	0,45	1,73	0,10	

Tabla 43. PCR preoperatorio y convulsiones

Viendo el p-valor=0,059 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que, no existen diferencias significativas en el PCR preoperatorio para la aparición de convulsiones. De todos modos, podemos apreciar que únicamente existen 2 casos con valor positivo en convulsiones, por lo que los resultados obtenidos hay que interpretarlos con cautela.

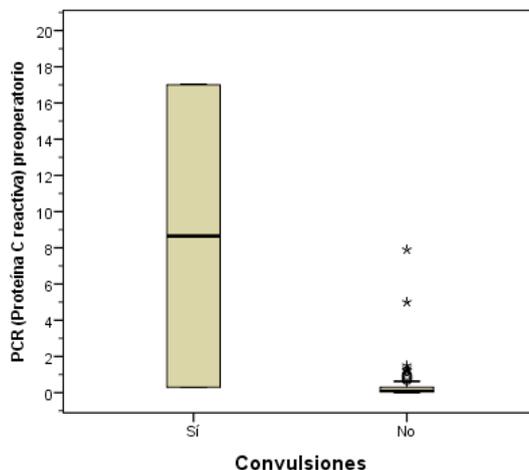


Ilustración 84. PCR preoperatorio y convulsiones

Del mismo modo, al analizar la **razón PCR postoperatorio / PCR preoperatorio** con las convulsiones:

CONVULSIONES	RAZÓN PCR				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Sí	2	10,14	13,95	10,14	0,284
No	122	51,44	91,74	19,96	
TOTAL	124	50,77	91,15	19,96	

Tabla 44. Razón PCR y convulsiones

Viendo el p-valor=0,284 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que, no existen diferencias significativas en la razón PCR con las convulsiones. De todos modos, como ya hemos señalado anteriormente, únicamente existen 2 casos con valor positivo en convulsiones.

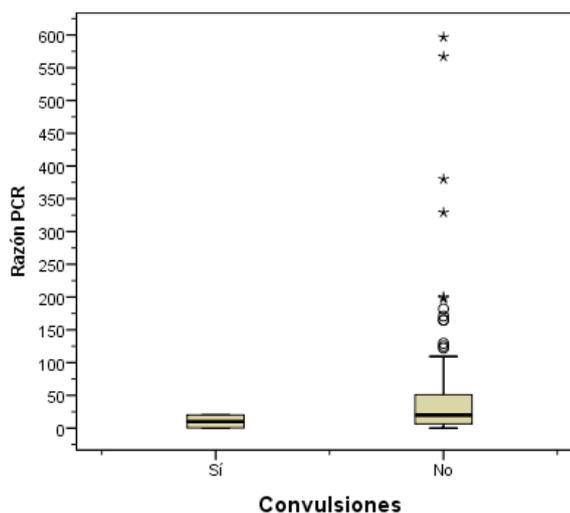


Ilustración 85. Razón PCR y convulsiones

Analizando **PCR postoperatoria** con las convulsiones, obtenemos:

CONVULSIONES	PCR POSTOPERATORIA				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Sí	2	5,35	0,92	5,35	0,182
No	122	3,18	2,87	2,09	
TOTAL	124	3,22	2,86	2,23	

Tabla 45. PCR postoperatorio y convulsiones

Viendo el p-valor=0,182 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que, no existen diferencias significativas entre PCR postoperatorio y convulsiones.

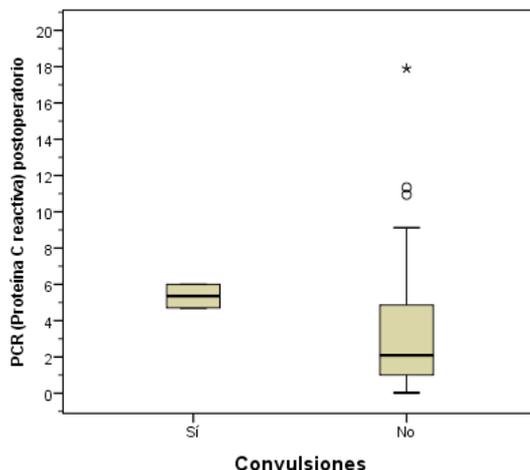


Ilustración 86. PCR postoperatorio y convulsiones

10. PCR Y VENTILACIÓN MECÁNICA

Analizando datos sobre niveles de **PCR preoperatoria** y tiempo de conexión a VM:

VM MENOR A 24 H	PCR PREOPERATORIA				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Sí	97	0,26	0,56	0,10	0,875
No	27	1,12	3,51	0,10	
TOTAL	124	0,45	1,73	0,10	

Tabla 46. PCR preoperatoria y VM <24 horas

Viendo el p-valor=0,875 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que, no existen diferencias significativas en el PCR preoperatorio para ventilación mecánica menor a 24 h.

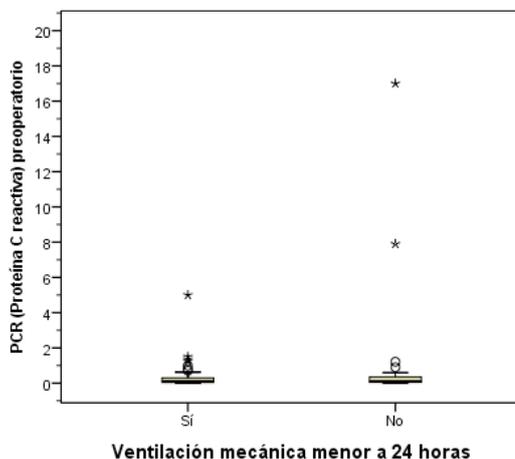


Ilustración 87. PCR preoperatoria y VM <24 h

Al tomar la **razón de PCR**, obtenemos lo siguiente:

VM MENOR A 24 H	RAZÓN PCR				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Sí	97	49,66	84,96	19,93	0,405
No	27	54,77	112,42	20,00	
TOTAL	124	50,77	91,15	19,96	

Tabla 47. Razón PCR y VM<24h

Viendo el p-valor=0,405 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que, no existen diferencias significativas entre ambos.

Resultados

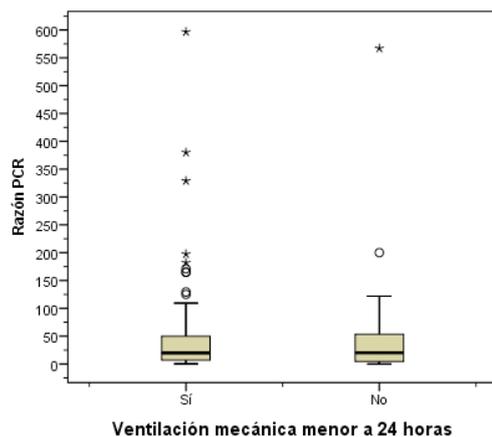


Ilustración 88. Razón PCR y VM<24h

De la misma forma, al tomar los datos de **PCR postoperatoria** y tiempo de VM, tampoco se encuentran diferencias significativas al aplicar la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes, con un valor de p-valor=0,126.

VM MENOR A 24 H	PCR POSTOPERATORIA				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Sí	97	3,37	2,93	2,50	0,126
No	27	2,68	2,61	1,50	
TOTAL	124	3,22	2,86	2,23	

Tabla 48. PCR postoperatoria y VM<24h

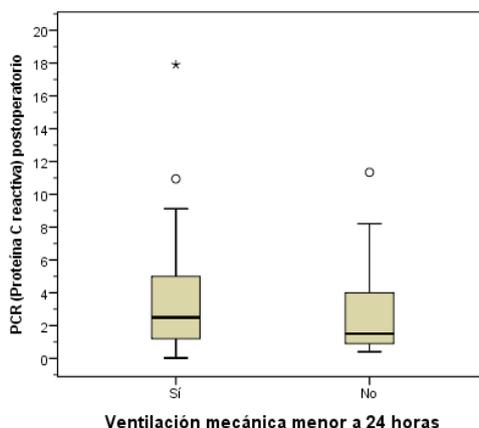


Ilustración 89. PCR postoperatoria y VM<24h

11. PCR Y COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Hemos analizado si existe relación entre los valores de **PCR preoperatorio** y las complicaciones infecciosas.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS	PCR PREOPERATORIA				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Sí	9	1,01	2,59	0,13	0,851
No	115	0,41	1,65	0,10	
TOTAL	124	0,45	1,73	0,10	

Tabla 49. PCR postoperatoria y complicaciones infecciosas

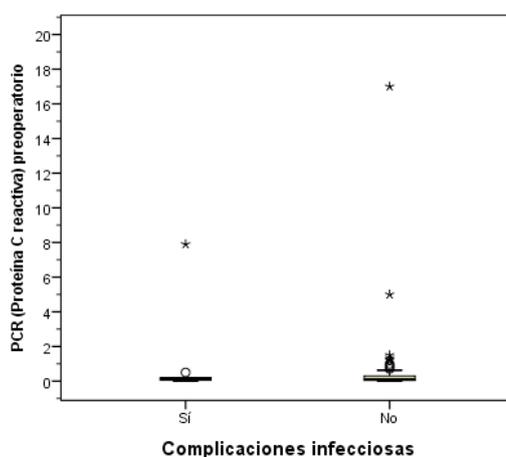


Ilustración 90. PCR postoperatoria y complicaciones infecciosas

Sin embargo, sin analizamos que ocurre entre éstas y la **razón PCR**:

COMPLICACIONES INFECCIOSAS	RAZÓN PCR				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Sí	9	83,19	183,25	16,67	0,590
No	115	48,24	80,74	20,00	
TOTAL	124	50,77	91,15	19,96	

Tabla 50. Razón PCR y complicaciones infecciosas

Viendo el p-valor=0,590 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que, no existen diferencias significativas.

Resultados

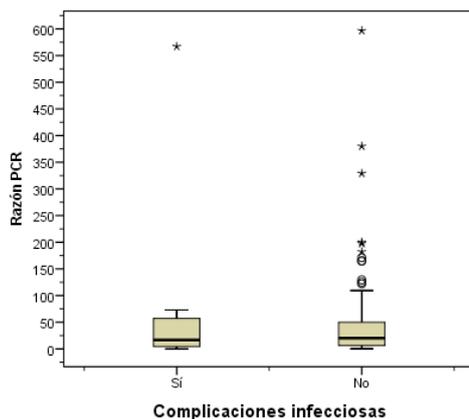


Ilustración 91. Razón PCR y complicaciones infecciosas

En el caso de los valores de **PCR postoperatoria** y las complicaciones infecciosas:

COMPLICACIONES INFECCIOSAS	PCR POSTOPERATORIA				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Sí	9	2,91	3,41	1,50	0,386
No	115	3,24	2,83	2,32	
TOTAL	124	3,22	2,86	2,23	

Tabla 51. PCR postoperatoria y complicaciones infecciosas

Viendo el p -valor=0,386 ($>0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que, no existen diferencias significativas.

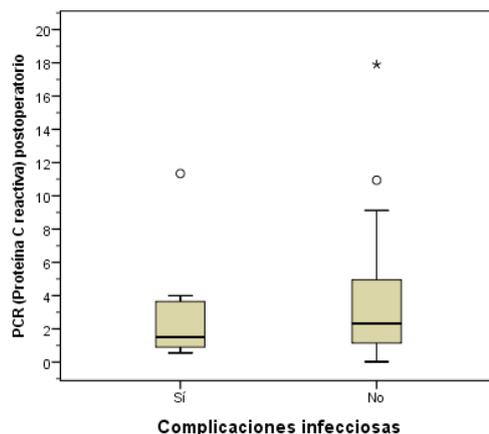


Ilustración 92. PCR postoperatorio y complicaciones infecciosas

12. PCR Y ANTECEDENTES

Analizando PCR preoperatoria con el tabaquismo, la DM y los fibratos, obtenemos:

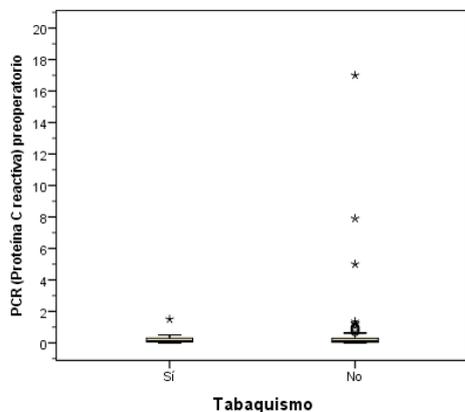


Ilustración 93. PCR preoperatorio y Tabaquismo

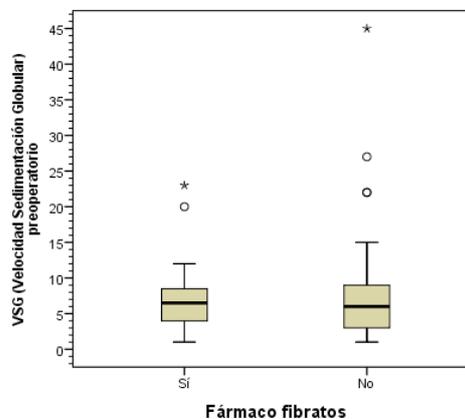


Ilustración 94. PCR preoperatorio y fibratos

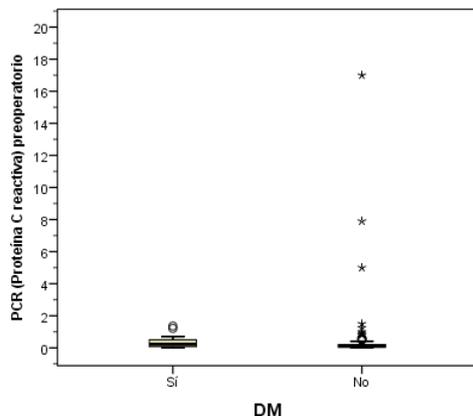


Ilustración 96. PCR preoperatorio y DM

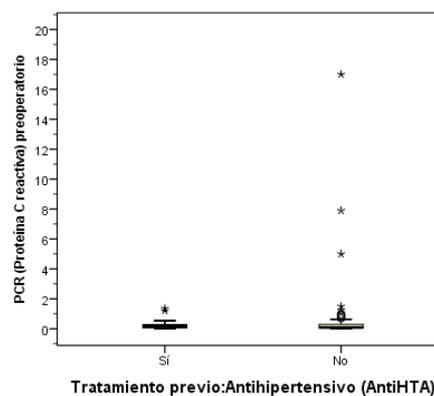


Ilustración 95. PCR preoperatorio y Antihipertensivos

Podemos observar en los gráficos, que los valores de PCR preoperatorios no se ven modificados por el tabaco y la toma de fibratos en nuestra muestra, sin embargo en los pacientes con DM sí que existen diferencias:

DM	PCR PREOPERATORIA				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Sí	28	0,32	0,34	0,22	0,041
No	96	0,49	1,95	0,09	
TOTAL	124	0,45	1,73	0,10	

Tabla 52. PCR preoperatoria y DM

13. VSG Y ANTECEDENTES

De la misma forma analizamos VSG preoperatoria con tabaquismo, DM y uso de fibratos:

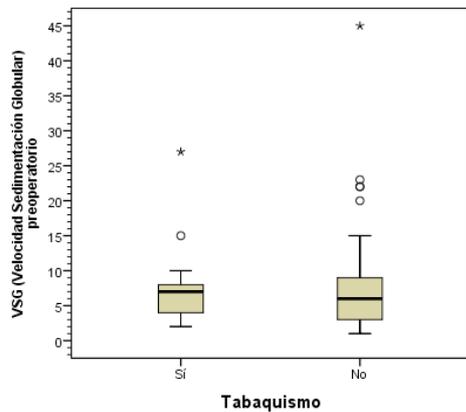


Ilustración 97. VSG preoperatoria y tabaquismo

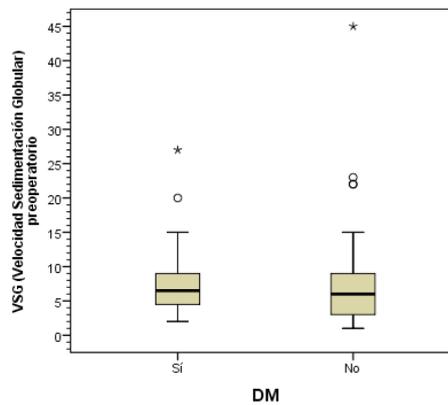


Ilustración 98. VSG preoperatorio y DM

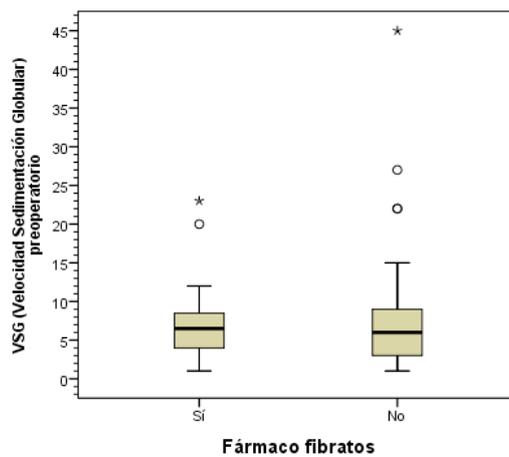


Ilustración 99. VSG preoperatorio y fibratos

Podemos observar en las tres ilustraciones que los niveles de VSG no se ven influidos por el tabaco, DM ni el uso de fibratos.

14. PROCALCITONINA Y ANTECEDENTES

Tampoco hemos encontrado diferencias entre la PCT preoperatoria y la DM, uso de fibratos o tabaquismo activo.

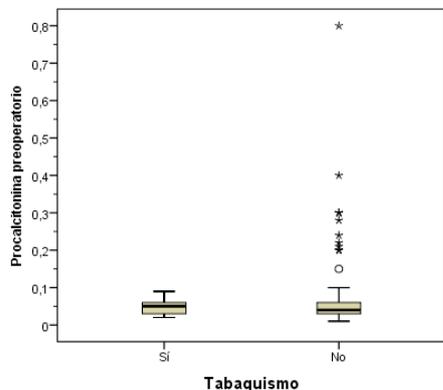


Ilustración 100. PCT preoperatoria y tabaquismo

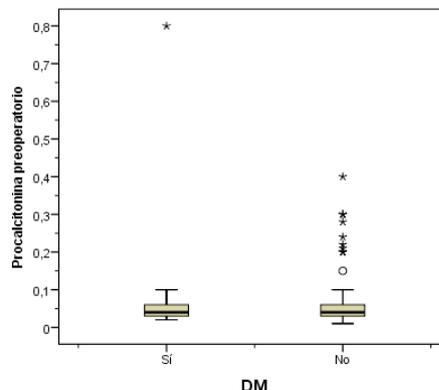


Ilustración 101. PCT preoperatoria y DM

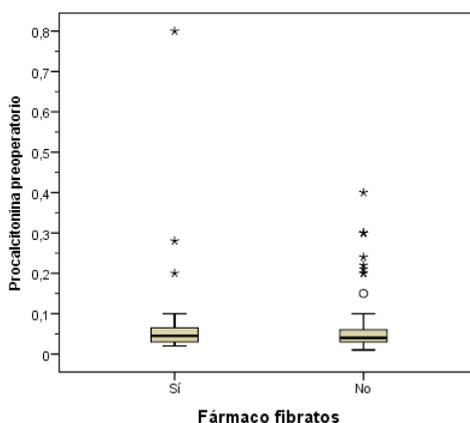


Ilustración 102. PCT preoperatoria y uso de fibratos

15. PCR Y TIEMPO DE INGRESO HOSPITALARIO

Analizando la razón PCR y el tiempo de ingreso, nos encontramos con:

CORRELACIÓN ENTRE RAZÓN PCR Y DÍAS INGRESO HOSPITALARIO	
Coef. Corr. Spearman	-0,044
Significación	0,631
n	124

Ilustración 103. Razón PCR y días ingreso

Resultados

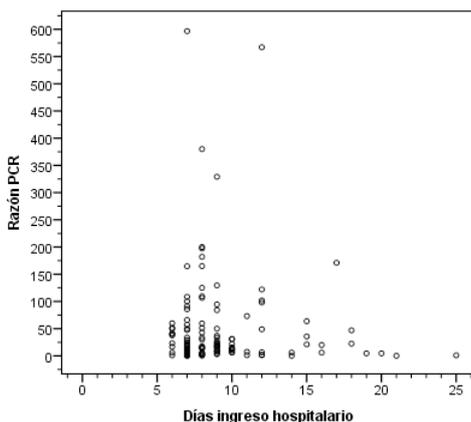


Ilustración 104. Razón PCR y días de ingreso

Podemos observar que no existe una correlación significativa entre razón PCR y días de ingreso.

16. PCR Y SUPERVIVENCIA

Hemos recogido y analizado datos de supervivencia tanto a 6 meses como a 12 meses.

SUPERVIVENCIA A LOS 6 MESES	RAZÓN PCR				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Vivo	117	51,39	92,86	20,00	0,892
Fallecido	7	40,40	59,24	14,97	
TOTAL	124	50,77	91,15	19,96	

Tabla 53. Razón PCR y supervivencia a 6 meses

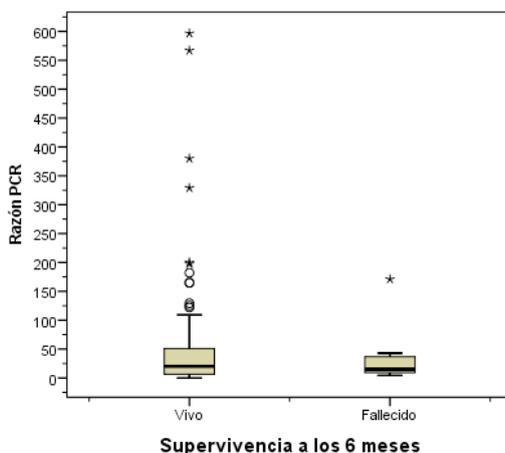


Ilustración 105. Razón PCR y supervivencia a 6 meses

SUPERVIVENCIA A LOS 12 MESES	RAZÓN PCR				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Vivo	103	54,29	97,80	20,00	0,354
Fallecido	21	33,54	44,15	13,75	
TOTAL	124	50,77	91,15	19,96	

Tabla 54. Razón PCR y supervivencia a 12 meses

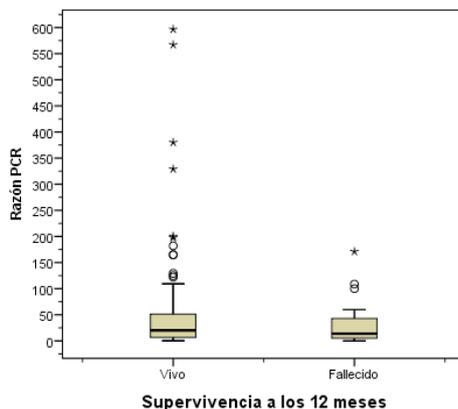


Ilustración 106. Razón PCR y supervivencia a 12 meses

En ambos casos podemos observar, que no existen diferencias significativas entre la razón de PCR y la supervivencia a los 6 o a las 12 meses.

17. PCR, TIEMPO QUIRÚRGICO Y TIEMPO HEMOSTASIA

		Razón PCR	PCR Pre	PCR Post	Tiempo Quirúrgico	Tiempo Hemostasia
Razón PCR	C.C. Spearman	1,000	-0,737	0,495	0,025	-0,054
	p_valor	.	0,000	0,000	0,785	0,552
	n	124	124	124	124	124
PCR Preoperatorio	C.C. Spearman	-0,737	1,000	0,152	-0,054	-0,095
	p_valor	0,000	.	0,092	0,553	0,293
	n	124	124	124	124	124
PCR Postoperatorio	C.C. Spearman	0,495	0,152	1,000	0,008	-0,239
	p_valor	0,000	0,092	.	0,933	0,007
	n	124	124	124	124	124
Tiempo Quirúrgico	C.C. Spearman	0,025	-0,054	0,008	1,000	0,254
	p_valor	0,785	0,553	0,933	.	0,004
	n	124	124	124	124	124
Tiempo Hemostasia	C.C. Spearman	-0,054	-0,095	-0,239	0,254	1,000
	p_valor	0,552	0,293	0,007	0,004	.
	n	124	124	124	124	124

Tabla 55. PCR, tiempo hemostasia y tiempo quirúrgico

A destacar la correlación negativa significativa entre tiempo de hemostasia y PCR postoperatorio, es decir, a mayor valor de tiempo de hemostasia menor valor de PCR postoperatorio.

18. PCR, ESTANCIA HOSPITALARIA Y ESTANCIA UCI

		Razón PCR	PCR Pre	PCR Post	Días Estancia UCI	Días Ingreso Hosp.	Edad
Razón PCR	<i>C.C. Spearman</i>	1,000	-0,737	0,495	-0,164	-0,044	0,079
	<i>p_valor</i>	.	0,000	0,000	0,068	0,631	0,386
	<i>n</i>	124	124	124	124	124	124
PCR Preoperatorio	<i>C.C. Spearman</i>	-0,737	1,000	0,152	0,095	0,087	-0,002
	<i>p_valor</i>	0,000	.	0,092	0,296	0,337	0,986
	<i>n</i>	124	124	124	124	124	124
PCR Postoperatorio	<i>C.C. Spearman</i>	0,495	0,152	1,000	-0,155	-0,021	0,110
	<i>p_valor</i>	0,000	0,092	.	0,085	0,815	0,223
	<i>n</i>	124	124	124	124	124	124
Días Estancia UCI	<i>C.C. Spearman</i>	-0,164	0,095	-0,155	1,000	0,655	-0,118
	<i>p_valor</i>	0,068	0,296	0,085	.	0,000	0,192
	<i>n</i>	124	124	124	124	124	124
Días Ingreso Hospitalario	<i>C.C. Spearman</i>	-0,044	0,087	-0,021	0,655	1,000	-0,053
	<i>p_valor</i>	0,631	0,337	0,815	0,000	.	0,555
	<i>n</i>	124	124	124	124	124	124
Edad	<i>C.C. Spearman</i>	0,079	-0,002	0,110	-0,118	-0,053	1,000
	<i>p_valor</i>	0,386	0,986	0,223	0,192	0,555	.
	<i>n</i>	124	124	124	124	124	124

Tabla 56. PCR, estancia hospitalaria y estancia UCI

Existe correlación positiva significativa entre días de estancia en UCI y días de ingreso hospitalario, así como correlación negativa media-alta entre razón PCR y PCR preoperatorio.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

VALIDEZ INTERNA DEL ESTUDIO

ADECUACIÓN DEL MODELO DE INVESTIGACIÓN

- El modelo elegido (cohorte prospectiva) es el adecuado a la investigación del problema, en cuanto que es un estudio analítico de observación para lograr identificar un predictor de riesgo en Neurocirugía, que es el objetivo principal de este estudio.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Se trata de un estudio en un único Centro, con un tamaño muestral teóricamente suficiente, pero en el que dada la atomización de la muestra por la presencia de múltiples tipos de tumores, sería deseable una muestra mayor, muestra que no se pudo conseguir por las limitaciones económicas y de logística para continuar con el estudio, y reclutar una muestra mayor. También se produjo cierto grado de atomización por la heterogeneidad de la muestra respecto a los antecedentes médicos de los pacientes.
- Es un estudio exploratorio, por lo que más que conclusiones (leyes científicas), está destinado a establecer nuevas hipótesis que permitan el diseño de futuras líneas de investigación.
- Encontramos una serie de limitaciones logísticas, que desgraciadamente son habituales en este tipo de trabajos. Se puede mantener el diseño del estudio durante un periodo de tiempo determinado, porque no se dispone ni de una infraestructura hospitalaria adecuada para la investigación, ni de una cultura de investigación en algunos de los Servicios Hospitalarios involucrados.

POSIBLES SEGOS DE ESTE ESTUDIO

- El posible sesgo de selección ha estado bien controlado en cuanto que representa fielmente la población-diana, como se define en las características basales de la cohorte y que se ha validado por semejanza a otros estudios de la literatura (características epidemiológicas basales).

¿POR QUÉ SE HA ELEGIDO LA DETERMINACIÓN DE PROTEÍNA C REACTIVA A LAS 24 HORAS?

La determinación preoperatoria de PCR en las publicaciones revisadas previamente para el diseño de la presente tesis doctoral se ha realizado el día previo a la intervención quirúrgica como parte de la analítica preoperatoria.

En la mayoría de los estudios revisados, en los que se ha empleado la PCR postoperatoria, se toma la determinación postoperatoria a las 24 horas^{86,87}, además de las 48 e incluso más tardíamente^{72,76}. Estudiando el patrón de secreción de la PCR, ésta comienza a elevarse a las dos horas del inicio de la agresión y comenzando a disminuir a las 48 horas. Por todo ello, al tener que elegir una determinación a sido ésta la preferida por adoptar el valor más representativo de lo que puede ocurrir con las variaciones de la PCR tras la cirugía de tumores cerebrales.

¿POR QUÉ SE HA ELEGIDO LA RAZÓN DE PCR-POST / PCR-PRE COMO UNA DE LAS VARIABLES PRINCIPALES DEL ESTUDIO?

Entendemos que los valores absolutos tanto preoperatorios como postoperatorios expresan mínimamente cuál puede ser la interacción con la neurocirugía, aceptando la variabilidad innata a los fenómenos biológicos. Por ello pensamos que la razón entre ambas determinaciones para el mismo individuo, además de ser la variable cuantitativa que más información contiene, se correlacionarán mejor con el evento de la neurocirugía que media entre ambas determinaciones, complementando a las determinaciones absolutas.

Esta variable-respuesta, como punto final de análisis, considerada como variable principal de estudio, no se ha encontrado referida en ninguno de los estudios de la revisión bibliográfica previa. Por tanto, se trata de una variable no utilizada previamente cuyos valores variabilidad y utilidades serán tratados con posterioridad.

VALIDEZ EXTERNA

CONDICIONES BASALES DEL ESTUDIO

- ❖ Con respecto a los datos demográficos, la distribución de la muestra es similar a la de otros trabajos en los que se analizan los niveles de PCR, ya que la media es de 54 (\pm 14) años^{60,62,81}. Según el último informe del Registro de tumores de nuestra comunidad³, no existen diferencias entre las tasas de incidencia entre sexos en los tumores del SNC, en nuestros datos vemos que es mayor en el género masculino, con un 64%, esta diferencia en los datos puede ser porque nuestra recogida en monocentro, probablemente si se recogieran los datos de todos los Centros de la comunidad los datos en cuanto a género se ajustarían más a los datos oficiales.

- ❖ La prevalencia de la HTA en la muestra es del 68% (85 pacientes), resultado superior a la de la población general que es mayor del 40% en mayores de 35 años⁸⁸. Si bien hay que tener en cuenta que, como bien se indica en la bibliografía la prevalencia de hipertensión arterial aumenta con la edad y en nuestra muestra la media es mayor que la población general.

- ❖ El antecedente de tabaquismo se encontró en un 17% (21 pacientes), según la bibliografía⁸⁹ en España es mayor, con un 32% de la población fumadora, aunque hay que tener en cuenta dos aspectos:
 - Los últimos informes publicados no son de los dos últimos años, por lo que no podemos conocer los datos actuales.
 - Los pacientes tras ser diagnosticados de cáncer, cambian sus hábitos hacia tendencias más saludables, dejando de fumar la mayoría de ellos.

- ❖ La prevalencia de neoplasia previa en otra localización es de un 34% (43 pacientes). Según el último informe publicado de GLOBOCAN⁹⁰, los datos en España sobre la prevalencia a 5 años de neoplasia es de 581.688 casos.

- ❖ En nuestra muestra, encontramos un 20% de pacientes con DM. En nuestro país, según datos publicados⁹¹ tras la realización del Estudio Di@bet.es, el porcentaje de personas afectadas mayores de 18 años ronda el 14%, ajustando por edad, a partir de los 45 años aumenta un 23%.

- ❖ La prevalencia de Dislipemia en nuestros datos es del 60%. En España únicamente se han realizado tres estudios que hayan incluido todo el territorio, el más reciente es del año 2010, denominado Estudio ENRICA⁹² cuyos datos indican un 50% de Dislipemia en la población adulta.

- ❖ Los pacientes que tienen tratamiento con antiagregantes son un 13%, el último informe de la Agencia Española del medicamento sobre el uso de la antiagregación en España fue publicado en Julio 2009⁹³. En él se informa que el uso de antiagregantes es de 42,36 DDD (Dosis diaria definida)/1000 habitantes, si bien en este informe que está realizado en 2006 y no hay informes más recientes, y además no se tienen datos sobre Ticagrelor y Prasugel (por no estar en esos momentos comercializados).

- ❖ En cuanto al uso de anticoagulantes, en nuestro estudio sólo fue en un 7% (9 pacientes). En el mismo informe de la Agencia Española del medicamento publicado en 2009⁹³, se informa que el uso de anticoagulantes orales es de 5,29 DDD/1000 habitantes. En este informe no se tienen en cuenta los nuevos anticoagulantes orales (Davigatrán®, Rivaroxabán®), aunque ninguno de nuestros pacientes los tomaban.

- ❖ Los pacientes que cuando se incluyeron en el estudio, tomaban corticoides por vía oral representan el 36% (45 pacientes), esto se debe a que según las pruebas complementarias en algunos casos se decide iniciar terapia oral previo a la cirugía, para la disminución de la clínica.

- ❖ Respecto a la toma de antiepilépticos, son un 35% de los pacientes. Se administran, según los casos, para prevenir la aparición de convulsiones, una vez diagnosticado el paciente.

- ❖ En nuestro estudio, un 26% presentaron cefalea como clínica de inicio, un 26% debutaron con convulsiones y en hasta un 62% de los casos los pacientes debutaron con otro tipo de focalidad.

- ❖ Todos estos datos epidemiológicos soportan la presunción de una buena selección muestral, sin sesgos aparentes, de forma que los resultados pueden extrapolarse a la población-diana, dado que la población elegida representa la población de pacientes candidatos a cirugía de tumores cerebrales de forma programada.

ESTUDIO ANALÍTICO DE CORRELACIÓN

1. RAZÓN PCR Y TIPO DE CIRUGÍA

En los datos obtenidos en el estudio, nuestra variable principal, que es la razón **PCR postoperatoria / PCR preoperatoria**, es claramente mayor en los pacientes intervenidos de tumores primarios, aunque seguida de cerca respecto a las intervenciones realizadas sobre la enfermedad recidivante.

El hecho de que en nuestro trabajo los valores máximos los tengan los paciente con tumores primarios, nos haría pensar que en ellos la inflamación celular tras la cirugía es mayor, así como la agresividad quirúrgica por el tamaño tumoral, datos que son apoyados por la literatura existente^{94,95}. Sin embargo, como puede verse en la tabla 26, los resultados no tienen diferencias estadísticamente significativas.

Revisando la literatura podemos encontrar trabajos que buscan como objetivo conocer si los niveles de PCR se elevan más según el tipo de cirugía realizada, es el caso del estudio realizado por Woernle⁹⁶ en el cual se reclutaron un total de 59 pacientes intervenidos de epilepsia refractaria y 44 pacientes control (22 intervenidos de glioblastoma y 22 intervenidos de meningioma). Este estudio también determinaba los valores de PCR preoperatorios y realizaban una segunda determinación tras la cirugía. Al analizar resultados, destacan que los valores de PCR son más elevados de forma significativa en los pacientes sometidos a cirugía por epilepsia refractaria. El trabajo determina un solo valor de PCR postoperatorio, pero no indica cuando se realizó, ni si todas las muestras extraídas a los pacientes fueron extraídas en el mismo tiempo postoperatorio. Al ser un estudio retrospectivo no se puede garantizar que las determinaciones analíticas se realizaran de la misma manera en toda la muestra. Se trata de un estudio con dos grupos de pacientes diferentes, puesto que el grupo de pacientes intervención es el de la epilepsia refractaria y el control sobre tumores cerebrales, puede ser que los datos salgan con significación estadística a favor del grupo intervención porque la agresividad quirúrgica fuera diferente.

Como hemos podido observar, si no distinguimos entre los diferentes tipos de cirugía, la PCR postoperatoria tiene una media superior a la PCR preoperatoria con una diferencia de medias de casi dos puntos. Esto apoya nuestra afirmación de que los niveles de PCR se elevan tras la cirugía de tumores cerebrales.

No se conoce con exactitud el papel preciso de la PCR “in vivo”, pero en nuestros datos, podemos decir que las medias de este reactante de fase aguda, son mayores tras la cirugía.

Sobre este aspecto, podemos destacar el estudio publicado sobre pacientes neuroquirúrgicos cuyo objetivo era conocer las variaciones de la PCR en pacientes intervenidos de tumores cerebrales⁸¹. Se reclutaron un total de 46 pacientes y se determinaba, igual que en nuestro estudio PCR postoperatoria. La diferencia fundamental es que, en este trabajo, los autores no realizan una determinación de la PCR basal, es decir, preoperatoria, sino que se analizan sólo valores posteriores. Determinaciones tras la cirugía realizan diariamente durante un período de 10 días, y en ellos observan que aumentan tras la cirugía de forma rápida para disminuir de forma progresiva. Nosotros sólo hemos realizado una determinación post-intervención, lo cual podría suponer una limitación en cuanto a nuestros resultados, no obstante, se debería tener en cuenta para la realización de estudios posteriores con mayor dotación económica. Analizan también en el citado estudio, si los aumento de PCR pueden estar en relación con el grado de malignidad tumoral, los resultados no son significativos, aunque es posible que el bajo tamaño muestral del trabajo será determinante. Hemos creído conveniente, basándonos en este tipo de literatura, no realizar análisis de valores de PCR según el grado de malignidad porque precisaría de un estudio con un tamaño muestral mucho mayor que el realizado hasta la fecha. Considerando por ello que, podrían tener más utilidad conocer si los valores de PCR pueden estar influenciados sobre el tipo de intervención quirúrgica (primaria, recidiva o metástasis), de cara a evitar una mayor dispersión de nuestra muestra.

Creemos que tenemos que tener también en cuenta los resultados obtenidos en un trabajo sobre cirugía ortopédica⁸⁶, en él se determina PCR preoperatoria y tras la cirugía durante un tiempo prolongado (hasta 150 tras la intervención quirúrgica). Es un estudio prospectivo como el nuestro, pero con un tamaño muestral bajo (n=45), y a diferencia del nuestro se excluyen los pacientes que presentaron complicaciones infecciosas sistémicas o locales y a los pacientes con enfermedades reumáticas crónicas y aquellos que tomaban corticoides o presentaban neoplasias previas. El objetivo de los autores es conocer el comportamiento “fisiológico” de los valores de PCR tras la cirugía. Tal y como exponen en sus resultados, el pico de PCR se produce en la determinación del día 1 tras la cirugía, lo que apoyaría nuestra decisión de tomar como determinación postoperatoria a la muestra obtenida a las 24 horas. Sin embargo concluyen, que no se puede estimar unos valores de referencia para la PCR debido a la gran variabilidad individual. Quizás si el estudio hubiera utilizado un mayor tamaño muestral los resultados hubieran dado resultados con significación estadística. Nosotros no hemos excluido a los pacientes que previamente a la intervención estaban en tratamiento con corticoides y/o estatinas, ni los que presentaban neoplasias previas y esto quizás puede que afecte a los resultados obtenidos con el tipo de cirugía, lo que supone un sesgo de confusión en el diseño de nuestro trabajo, sesgo asumido de cara a evitar una atomización importante del tamaño muestral.

2. RAZÓN DE PCR Y USO DE CAVITRON®

Como ya hemos explicado en material y métodos, el Cavitron® es aspirador ultrasónico que fragmenta el tejido tumoral. Nuestro objetivo era conocer, si este aspirado pudiera favorecer la elevación de los niveles de PCR por lesión en los tejidos durante su uso.

No encontramos en la literatura revisada, ningún estudio sobre este aspecto. En nuestros pacientes, el uso del Cavitron® durante la cirugía fue en un 33% de ellos. Analizando los datos, la **razón PCR postoperatorio / PCR preoperatorio** tiene una media superior en los pacientes en los que no se utiliza, lo que nos haría suponer, inicialmente, que el uso de este sistema de

aspirador podría tener incluso un factor “protector” sobre los sujetos empleados; si bien el valor de p, con la prueba U de Mann-Whitney, no da diferencias significativas. Lo que nos lleva a la conclusión que el uso del Cavitron® no tiene efectos, al menos en nuestros pacientes, sobre los valores de PCR. Quizás estudios posteriores, con mayor tamaño muestral y mayor homogenización de la muestra podrían darnos la razón.

3. PCR Y PROCALCITONINA

Como se observa en el análisis descriptivo, las medias de PCT preoperatoria y postoperatoria no sufren apenas modificación.

Analizando la **PCR postoperatoria** y PCT postoperatoria, observamos que existe una correlación positiva significativa entre ambas, aumentando la PCT cuando la PCR también se encuentra elevada.

En literatura existen trabajos en los que se analizan ambos valores, es el caso del estudio publicado por Domínguez⁷⁶, en el que se analizan, en pacientes intervenidos de tumor gastrointestinal, los niveles de PCT y PCR previos y durante los tres primeros días de la cirugía. Se relacionó la PCT de forma significativa con la infección intraabdominal de forma precoz, sin embargo, en el caso de la PCR no fue hasta la determinación del tercer día que sus valores fueron significativos. Es por estudios de estas características, que se prefiere el uso de Procalcitonina para el diagnóstico precoz de las infecciones. Quizás si en nuestros datos se hubiera determinado la PCT en días posteriores, los datos obtenidos tendrían mayor significación, con los actuales podemos afirmar que ambas aumentan en el postoperatorio.

Sin embargo, también encontramos publicaciones que contradicen al estudio anterior, es el caso de una serie del 2014, en la que reclutan pacientes intervenidos de cirugía colorrectal⁹⁷. Se determinan, igualmente, los niveles de PCR y PCT preoperatorios y tras la cirugía hasta el día 10, incluyendo todos los pacientes, desarrollasen o no infección postquirúrgica. Observan que ambas se elevan de forma notable tras la intervención, pero que además, cifras de PCR

>6 mg/dL en el día 6 fueron indicativos de infección. Esta diferencia no se encontró en las mediciones de PCT, siendo similares los niveles en ambos grupos (pacientes con infección o sin infección). Los autores se apoyan en otros estudios disponibles^{98,99} con resultados similares a los expuestos. En este trabajo, ambas se encuentran elevadas en el primer día tras la intervención, apoyando de esta forma nuestros resultados, aunque desconocemos su evolución posterior, y su significación fisiopatológica, ya que nuestros enfermos apenas desarrollan complicaciones infecciosas. Sabemos por la literatura que ambas pueden elevarse tanto por la intervención como por el mismo acto quirúrgico^{100,101}, en nuestro trabajo demostramos que existe esa correlación positiva entre ambas pero es una asociación débil.

4. PCR Y VSG

Hemos analizado si puede haber significación entre la **PCR postoperatoria** y los valores de Velocidad de Sedimentación Globular postoperatoria. En nuestros datos no existe una correlación significativa entre ambos.

Hay pocos estudios realizados que nos den información acerca de las alteraciones en el tiempo de la VSG¹⁰² en pacientes intervenidos de tumores cerebrales, Mirzayan publicó un estudio con un tamaño muestral pequeño (n=46), y determinaba los niveles de VSG preoperatorio y diariamente tras la intervención hasta la extracción 10. Los valores máximos aparecieron al tercer día de la cirugía y no disminuyó a valores normales hasta el día 10. Es interesante el dato que afirma que los niveles de VSG fueron mayores en los pacientes con lesiones intra-axiales. En este estudio no compara la VSG con niveles de Proteína C Reactiva, sin embargo, el mismo autor publicó otro trabajo⁸¹, ya mencionado, en el que el objetivo del mismo era conocer el comportamiento de los valores de la PCR; en él, se analizan los datos con los niveles de VSG obtenidos aunque sin encontrar correlación significativa.

En resumen, la VSG continúa elevándose durante un período de tiempo mayor (hasta el día 10 según estudios), por lo que no es un buen marcador de

complicaciones neuroquirúrgicas. Además no encontramos correlación significativa entre PCR y VSG, lo que indica que dada la menor especificidad de la VSG y su comportamiento y cinética bioquímica, su utilidad como indicador de desarrollo de complicaciones en enfermos como los de nuestra serie quedaría más limitada.

5. PCR Y HEMORRAGIA

Podemos observar que los pacientes con hemorragia de forma significativa en la TC de control, presentan unos valores de **PCR preoperatorios** ligeramente más elevados que los pacientes que no presentan esta complicación, sin embargo, los resultados no tiene significación estadística. En el caso de los valores de **PCR postoperatorio**, tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, siendo además las medias similares. Un resultado indirecto que podría apoyar la futura utilidad de los valores de la PCR como marcador de riesgo de sangrado, es la relación inversa entre la PCR postoperatoria y el tiempo de hemostasia quirúrgico. Este resultado, indicaría que mayores tiempos de hemostasia pueden controlar mejor los sangrados quirúrgicos, con lo que la PCR se elevaría menos al sangrar menos estos pacientes.

Sin embargo, cuando analizamos los datos de la **razón PCR**, sorprenden los resultados, puesto que es a valores mayores de la razón PCR cuando el riesgo de presentar hemorragia significativa es menor. Como ya comentamos previamente, en la literatura, no encontramos trabajos en los que se utilice como variable la razón PCR.

Romero⁶⁵ et al, publicaron en 2012 un estudio realizado sobre pacientes que ingresaron por Hemorragia Subaracnoidea (HSA). Determinaron PCR al ingreso y 10 días posteriores, observando que los niveles de PCR más elevados se correspondían con las HSA más severas. A pesar de que no se utiliza la misma variable, sería lógico pensar que la razón PCR debería aumentar en los pacientes con hemorragia significativa. Deberíamos realizar estudios y análisis posteriores para aclarar estos resultados.

Hay más trabajos realizados sobre las complicaciones a consecuencia del sangrado cerebral, fundamentalmente de la HSA, es el caso por ejemplo del estudio publicado por Romero et al¹⁰³, en el cual se reclutaron pacientes que ingresaron por HSA, incluyeron un total de 100 pacientes y en ellos se determinaba al ingreso y diariamente hasta el día 10, los niveles de PCR. Además a los pacientes se les aplicaban diariamente las diferentes escalas y se realizaba un Doppler Transcraneal diario. En sus datos, observan que en los pacientes los niveles de PCR hasta el tercer día que comienzan a descender. Además encuentran diferencias significativas en: que los niveles de PCR se elevan más y a mayor velocidad en pacientes con escala de Hunt y Hess elevada y también en pacientes con escala de Fisher elevada. Es un estudio difícil de compara con el nuestro, puesto que sus criterios de inclusión (HSA), no coinciden con el nuestro.

6. PCR Y EDEMA

No encontramos en nuestro estudio, datos que indiquen que los valores de **PCR preoperatoria** estén en relación con la aparición de edema significativo en la TAC cerebral de control.

De la misma forma que en el anterior, analizando la **PCR postoperatoria**, no encontramos diferencias, pero si observamos los valores correspondientes a las medias, éstas son mayores en los pacientes que presentaron edema.

Sin embargo, las medias de la **razón PCR** se encuentran elevadas en casi dos veces más en los pacientes con edema significativo, aunque la prueba U de Mann-Whitney no nos da diferencias estadísticamente significativas.

No hemos encontrado en la literatura, estudios específicos que relacionen el grado de edema cerebral tras la cirugía programada de tumores cerebrales con los niveles de PCR (preoperatorios ni postoperatorios). Si bien podemos deducir, según estudios en los que se evalúan los reactantes de fase

aguda en diferentes cirugías que, el daño tisular es mayor se producirá mayor edema en los tejidos¹⁰⁴. Es el caso por ejemplo, de una revisión publicada este mismo año¹⁰⁵, en la que se incluyen 164 estudios, y se analizan tanto los niveles de PCR como los de Interleucina-6, cortisol y leucocitos. El objetivo de esta revisión, es determinar que marcador es más útil para cuantificar el grado de lesión inflamatoria que producen las intervenciones quirúrgicas, con los datos revisados, puede concluirse que los niveles de PCR y los de Interleucina-6 los que más se correlacionan con la magnitud de la lesión quirúrgica, de tal forma que incluso podrían usarse para objetivar la recuperación tras la cirugía. La ausencia de significación estadística de nuestros resultados, es probable que sea debida a un tamaño muestral escaso para poder demostrar diferencias, puesto que como podemos ver los datos de la variable razón PCR se acercan a la significación estadística. De nuevo, se debería realizar un estudio posterior, con mayor tamaño muestral, para confirmar de forma concluyente, lo que sugieren los resultados de nuestro trabajo.

7. PCR Y COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Del total de la muestra, han presentado complicaciones infecciosas un total de 9 pacientes. Si estudiamos cómo es la relación entre los niveles de **PCR preoperatorios** con las complicaciones infecciosas, observamos que no hay diferencias significativas.

En la misma situación nos encontramos cuando analizamos los valores **PCR postoperatorios** y las infecciones. Probablemente, la baja incidencia de complicaciones infecciosas en nuestra muestra sea la causa de esta pérdida de significación. Nuestros pacientes, no sufrieron ninguno ventriculitis, abscesos cerebrales ni meningitis.

Cuando utilizamos la **razón PCR** con las complicaciones infecciosas, observamos que la media alcanza casi el doble en los pacientes que sí han sufrido esta complicaciones, sin embargo, al aplicar la prueba U de Mann-Whitney , nuevamente no se observan datos con significación estadística.

En la literatura hay multitud de estudios realizados sobre la PCR y las complicaciones infecciosas. Se han publicado estudios, que intentan determinar los niveles de Reactantes de Fase Aguda que, a pesar de ser elevados por la reacción inflamatoria tras la cirugía, podemos considerar normales, y aquellos niveles en los que deberíamos sospechar infección. El objetivo de todos ellos, es ayudarnos en la práctica clínica, para poder diagnosticar y tratar de forma precoz las complicaciones de cualquier tipo.

Uno de esos estudios fue publicado por Jae Hyup Lee et al¹⁰⁶, publicado en 2012, en él se reclutaron a 608 pacientes, todos ellos intervenidos de cirugía de columna vertebral. Los dividieron en 4 grupos, tres de ellos según la agresividad de la cirugía y el cuarto el grupo de pacientes con infección postoperatoria. Realizaban analíticas durante un período de tiempo de 14 días, determinando PCR y VSG entre otros, aunque debemos destacar que las analíticas no se hicieron diarias, sino cada 2-3 días. En sus resultados, destacan que hay diferencias significativas cuando los niveles de PCR se elevan más allá del día 8 tras la cirugía, y se deberíamos pensar en signos de infección. Señalar que las determinaciones no se hicieron en todos los pacientes el mismo día, sin que se realizaron dentro de un periodo de días, que quizás nos puede llevar a errores finales. Si lo comparamos con nuestro trabajo, destacar que sólo hemos determinado valores tras las 24 horas de la cirugía, porque nuestro objetivo es detectar marcadores de complicaciones de forma precoz, tanto por la morbilidad como por la posible alargamiento de la estancia media hospitalaria.

Incluso encontramos estudios, que realizan determinaciones hasta el día 42, con el objetivo de buscar marcadores de infección. Es el caso del estudio de Takahashi et al¹⁰⁷, en el que en una muestra de 73 pacientes determinan valores de PCR, VSG y leucocitos preoperatoriamente y tras la cirugía hasta el día 42. Tras analizar los datos, concluyen que en pacientes postoperados, valores de PCR elevados por encima de los límites de la normalidad a partir del día 4, nos deberían hacer sospechar complicación infecciosa. Nuestros pacientes tienen un tiempo de estancia media en UCI corta, y tampoco tienen estancia prolongada en la planta de Neurocirugía, por lo que no hubiera sido

posible realizar analíticas tan tardíamente. Quizás, en estudios posteriores, se podría plantear realizar una tercera determinación tras el alta hospitalaria, por ejemplo durante la revisión en consultas externas, para poder tener más datos a analizar.

8. PCR Y PORCENTAJE DE RESECCIÓN

En nuestro análisis hemos podido comprobar, que al comparar los niveles de **PCR postoperatoria** con el porcentaje de resección realizado en la cirugía, los resultados no nos aportan diferencias estadísticamente significativas. De la misma forma que cuando hemos realizado el análisis con la **razón PCR** tampoco encontramos diferencias.

Existen trabajos que han analizado datos también el porcentaje, o agresividad quirúrgica, es el caso de estudio de Al-Jabi et al⁹⁵, en él incluyen 100 pacientes intervenidos de procesos neuroquirúrgicos, y determinan (entre otros) los niveles de PCR preoperatorios y 5 días posteriores a la cirugía. Los niveles de PCR fueron mayores cuanto más agresiva era la cirugía, siendo el mayor aumento en la lobotomía y el menor en la biopsia cerebral. Los autores concluyen que los niveles de PCR se corresponden con el grado de agresión quirúrgica. Quizás el problema en nuestro estudio es que todos son pacientes que se intervienen de tumores cerebrales, en este estudio la muestra es muy heterogénea, incluyendo pacientes a los que apenas se le realiza agresividad en el acto quirúrgico. En este estudio, también analiza si pueden estar condicionados los niveles de PCR por el uso de fármacos, pero no se encontraron relaciones.

9. PCR Y ESTANCIA HOSPITALARIA

No hemos encontrado relación significativa entre valores de **razón PCR** y estancia hospitalaria en nuestra muestra. Podríamos pensar que en nuestro estudio, con una sola muestra tras la cirugía, encontrar valores significativos con la estancia no sería fácil. Sin embargo existen estudios que con una única muestra han demostrado significación.

Es el caso de un estudio¹⁰⁸ realizado sobre pacientes pediátricos ingresados en una UCI, el objetivo era conocer si los valores de PCT y PCR en pacientes ingresados con la sospecha diagnóstica de infección bacteriana o sepsis, pueden ser marcador de riesgo de ingreso prolongado o mortalidad. Se incluyeron una muestra baja (n=41) y se determinaron ambos marcadores al ingreso y a las 72 horas, en los resultados observan que los niveles de PCR y PCT al tercer día se asocia con la mortalidad y con los días de ingreso hospitalario. Nosotros hemos realizado la toma a las 24 horas en vez de a las 72 horas, apoyándonos en la literatura revisada.

Una tesis doctoral¹⁰⁹ realizada en 2011, incluía pacientes pediátricos ingresado por procesos infecciosos. Su objetivo principal era conocer si la PCR era un marcador pronóstico. Se incluyeron 196 pacientes y se determinaron, además de otros parámetros la PCR al ingreso. Tras el análisis de datos, no se pudo demostrar que la PCR al ingreso se asociara con mayor desarrollo de complicaciones, sin embargo, sí que fue concluyente que los niveles elevados de PCR condicionaban una estancia hospitalaria más prolongada en la práctica clínica. Nosotros, teniendo una muestra preoperatoria inicial como este estudio y una segunda determinación posterior, no hemos conseguido resultados significativos sobre estancia hospitalaria. Seguramente la causa es la diferente muestra estudiada entre ambos estudios, puesto que los pacientes incluidos tenían una patología infecciosa de inicio, y en nuestro caso los pacientes son diagnosticados de patología tumoral cerebral e incluidos al estudio al realizar la intervención quirúrgica, por lo que no podemos comparar resultados.

Prieto et al⁶⁸, estudiaron pacientes que ingresaron en una UCI por cualquier causa durante un periodo de dos años. Al ingreso determinaban PCR y APACHE II, y se repetían a las 24 horas. Correlacionaron los valores de PCR con APACHE II y otra variables. En los resultados, destaca que los pacientes con valores de PCR > 10 mg/dL presentaron edad media mayor, APACHE II mayor y tuvieron una estancia media y mortalidad más elevada. El valor predictivo de mortalidad fue mayor a medida que aumentaron los valores de PCR, con una especificidad del 72% cuando los valores superaban los 10 mg/dL. Señalar que los autores destacan, que los valores más elevados de

PCR se obtuvieron en los pacientes que ingresaban por Shock, Sepsis o Fracaso Multiorgánico, por lo que de nuevo, es un estudio en el que no podemos compara resultados con el nuestro, ya que las muestras son diferentes.

10. PCR Y MORTALIDAD

Ni en los datos analizados de supervivencia a 6 meses y ni a 12 meses, hemos podido encontrar datos con significación estadística.

En el año 2011, se publicó un estudio¹¹⁰ con el objetivo de conocer el valor predictivo de PCR en los pacientes críticos. Para ello, se realizó una revisión en bases de datos de PubMed, bases de datos de ensayos clínicos de Cochrane EMBASE, excluyéndose los ensayos no aleatorizados. Se incluyó en el análisis un total de 1969 pacientes de un total de 14 estudios. Se pudo concluir que la PCR determinada en pacientes críticos de forma precoz (menos de 48 horas tras ingreso), no presentaba diferencias significativas entre los pacientes que sobrevivían y los que fallecían, sin embargo, sí que se encontraron diferencias significativas en las determinaciones de PCR tardías en estos pacientes. Este estudio apoyaría nuestros resultados, puesto que en toda la muestra hemos determinado la PCR de forma precoz, y según los datos de este estudio no nos aportaría datos sobre supervivencia. De todas formas, lo más probable es que no tengamos datos de correlación entre PCR y supervivencia posiblemente debido a las diferentes causas de éxitus.

11. SÍNTESIS FINAL

La **razón de PCR** no ha sido útil como factor de morbilidad en los pacientes intervenidos de tumores cerebrales. Únicamente hemos encontrado que la razón PCR se encuentra más elevada en pacientes con TC cerebral sin hemorragia significativa. Analizando los valores de PCR preoperatorio y postoperatorio, demostramos que los niveles de PCR postoperatorio son más elevados que los preoperatorios tras la cirugía, en nuestra muestra estudiada.

Aunque el tamaño muestral del estudio es teóricamente adecuado, el número de complicaciones infecciosas o neurológicas es pequeño en estos pacientes, lo que nos ha limitado nuestros resultados.

Hemos podido observar, que los valores de **PCR preoperatorios**, de entre los que hemos analizado, sólo se ven afectados si los pacientes presentan DM⁵²⁻⁵⁴.

La relación inversa entre la PCR postoperatoria y el tiempo de hemostasia quirúrgico, indicaría que mayores tiempos de hemostasia que controlen mejor los sangrados quirúrgicos, inducirían una menor elevación de la PCR, al sangrar menos estos pacientes.

En resumen, con los datos obtenidos en nuestro trabajo, podemos afirmar que la razón PCR no es útil como marcador de complicaciones, así como tampoco los valores de PCR postoperatorio, ya que no nos aportan información al respecto. Llama la atención el resultado obtenido con la presencia de hemorragia significativa en la TC, al obtenerse en nuestra serie unos valores menores, aunque no significativos, en los enfermos con hemorragias radiológicamente relevantes. Si bien no se encuentran en la literatura estudios similares con los que podamos comparar este dato de nuestra serie, es probable que en estos resultados hayan influido factores que no hemos tenido en cuenta a la hora de recoger los datos, como podrían ser los fármacos utilizados durante la intervención (corticoides intravenosos...) o la maniobra de hiperventilación. Todos estos datos para posible análisis no se

recogieron porque la diversidad de fármacos y dosis utilizados según criterio médico, hubieran hecho imposible un adecuado análisis de los datos.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

1. La razón PCR postoperatorio / PCR preoperatorio no sirve como predictor de complicaciones en pacientes sometidos a cirugía por tumores cerebrales de forma programada.
2. Valores elevados de razón PCR postoperatorio / PCR preoperatorio se correlacionan con ausencia de hemorragia significativa en la TC cerebral de control, siendo éste un resultado de interpretación incierta, dada la ausencia de soporte bibliográfico adecuado que ayude a interpretarlo.
3. La relación inversa entre la PCR postoperatoria y el tiempo de hemostasia quirúrgico, sugiere que mayores tiempos de hemostasia con mejor control de sangrados quirúrgicos, derivarían en una menor elevación de la PCR, al sangrar menos estos pacientes. Este resultado apoyaría el diseño de futuros estudios que relacionen los valores de la PCR con eventos hemorrágicos.
4. Valores elevados de PCR preoperatoria se correlacionan con Diabetes Mellitus, probablemente por la mayor predisposición a fenómenos inflamatorios en estos pacientes
5. Los niveles de PCR postoperatorios son más elevados que los niveles PCR preoperatorio tras la cirugía de tumores cerebrales.
6. La razón PCR presenta medias superiores en pacientes con complicaciones infecciosas pero sin encontrar diferencias significativas en la muestra estudiada.
7. La razón PCR postoperatorio / PCR preoperatorio no sirve como marcador de supervivencia en pacientes intervenidos de tumores cerebrales.

CAPÍTULO VII: ANEXOS

**ANEXO I: MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
POR ESCRITO PARA EL PACIENTE**

Título del PROYECTO: Proteína C Reactiva como marcador de riesgo en cirugía de tumores cerebrales

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: Dra. MARIA DOLORES VICENTE GORDO

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

Acepto que las muestras derivadas de este estudio puedan ser utilizadas en futuras investigaciones (relacionadas con ésta), excluyendo análisis genéticos: sí no (marque lo que proceda)

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador: Dra. M^aDOLORES VICENTE GORDO

Fecha:

ANEXO II: AUTORIZACIÓN CEICA



**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI13/0097

10 de julio de 2013

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 10/07/2013, Acta Nº CP14/2013 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Valor pronóstico de los marcadores inflamatorios en el postoperatorio inmediato de tumores cerebrales en adultos.

Investigador Principal: M^a Dolores Vicente Gordo. HU Miguel Servet

Versión Protocolo: junio/2012

Versión hoja de información para los pacientes: Versión 1 de mayo 2013

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Zaragoza, a 10 de julio de 2013

Fdo:

Dña. María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO III:HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Filiación

Nombre: _____ N° Historia: _____

Fecha de Nacimiento: _____ Género: Hombre Mujer

Preoperatorio

Fecha de ingreso: _____

Antecedentes personales

HTA Neoplasia previa Dislipemia DM Fumador

Tratamiento previos

Anticoagulante Antiagregante Fibratos

Corticoides Antiepiléptico Antihipertensivo

Parámetros analíticos preoperatorios

Hemoglobina: ___ g/dL Hematocrito: ___ % Plaquetas: ___ Leucocitos: ___ -

AP: ___ Fibrinógeno: ___ g/L VSG: ___ mm/h Cr: ___ mg/dL

Glucosa: ___ mg/dL PCR: ___ mg/dL Procalcitonina: ___ ng/mL

Clínica debut

Cefalea Convulsiones Otra

Intervención

Fecha: _____

Tipo de intervención: Tumor primario Recidiva Metástasis

Tiempo de hemostasia: _____ min

Uso cavitron: Sí No

Tiempo de cirugía: _____ min

Postoperatorio

Fecha ingreso UCI: _____ Fecha alta UCI: _____

Fecha alta hospital: _____

Parámetros analíticos (a las 24h)

PCR: ___mg/dL VSG: ___mm/h PCT: ___ng/mL Leucocitos:___ Glucosa ___mg/dL

Hb: ___g/dL Hcto: ___% Plaquetas: _____ Fibrinógeno: ___ AP: _____

Cr:___mg/dL

Complicaciones neurológicas

Edema TC Sangre TC Convulsiones Otras

Complicaciones paciente crítico Sí No

Complicaciones infecciosas Sí No

Soporte:

VM >24 horas Sí No

Otras complicaciones: _____

Éxitus: 6 meses Sí No 12 meses Sí No

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación OMS según histología.....	16
Tabla 2. Condiciones asociadas a aumento de Proteínas de Fase Aguda	23
Tabla 3. Causas elevación PCR	30
Tabla 4. Causas descenso PCR	30
Tabla 5. Fármacos que tomaban los pacientes a estudio.....	58
Tabla 6. Valores analíticos preoperatorios.....	60
Tabla 7. Tipo tumoral.....	61
Tabla 8. Anatomía patológica	61
Tabla 9. Tipo de resección	62
Tabla 10. Uso de cavitron®	64
Tabla 11. E. descriptiva de PCR postoperatorio/PCR preoperatorio	65
Tabla 12. PCR postoperatorio	65
Tabla 13. Analítica postoperatoria	66
Tabla 14. Edema en TC cerebral de control.....	70
Tabla 15. Sangre en TC control	70
Tabla 16. Convulsiones postoperatorias	71
Tabla 17. Cefalea postoperatoria.....	72
Tabla 18. Otra focalidad.....	72
Tabla 19. Ventilación Mecánica menor a 24 horas	73
Tabla 20. Complicaciones respiratorias	73
Tabla 21. Complicaciones infecciosas	74
Tabla 22. Complicaciones del paciente crítico.....	75
Tabla 23. Estancia en UCI.....	76
Tabla 24. Estancia hospitalaria.....	76
Tabla 25. Supervivencia a 6 mese.....	77
Tabla 26. Supervivencia a 12 meses	78
Tabla 27. Razón PCR y tipo cirugía.....	79
Tabla 28. Razón PCR y uso de cavitron®.....	80
Tabla 29. Razón PCR y tiempo quirúrgico	80
Tabla 30. Razón PCR y tiempo hemostasia	81
Tabla 31. Razón PCR y % resección.....	82
Tabla 32. PCR postoperatoria y % resección.....	82
Tabla 33. PCR preoperatoria y PCR postoperatoria	83
Tabla 34. PCR postoperatorio y PCT postoperatorio.....	87
Tabla 35. PCR postoperatorio y PCT postoperatorio, sin dato extremo.....	88
Tabla 36. PCR postoperatoria y VSG postoperatoria	89
Tabla 37. PCR postoperatoria y hemorragia	90
Tabla 38. Razón PCR y hemorragia.....	90
Tabla 39. PCR postoperatoria y hemorragia	91
Tabla 40. PCR preoperatorio y edema	92
Tabla 41. Razón PCR y edema	93
Tabla 42. PCR postoperatoria y edema.....	94
Tabla 43. PCR preoperatorio y convulsiones.....	95
Tabla 44. Razón PCR y convulsiones	96
Tabla 45. PCR postoperatorio y convulsiones	97
Tabla 46. PCR preoperatoria y VM <24 horas	97
Tabla 47. Razón PCR y VM<24h	98
Tabla 48. PCR postoperatoria y VM<24h.....	99

Tabla 49. PCR postoperatoria y complicaciones infecciosas.....	100
Tabla 50. Razón PCR y complicaciones infecciosas	100
Tabla 51. PCR postoperatoria y complicaciones infecciosas.....	101
Tabla 52. PCR preoperatoria y DM	102
Tabla 53. Razón PCR y supervivencia a 6 meses	105
Tabla 54. Razón PCR y supervivencia a 12 meses	106
Tabla 55. PCR, tiempo hemostasia y tiempo quirúrgico	106
Tabla 56. PCR, estancia hospitalaria y estancia UCI.....	107

LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Densidad de población 2014. Fuente IAEST	12
Ilustración 2. Desencadenamiento de la fase aguda	25
Ilustración 3. Clasificación Proteínas Fase Aguda	26
Ilustración 4. Proteína C Reactiva	27
Ilustración 5. Síntesis PCR	28
Ilustración 6. Edad	56
Ilustración 7. Género	56
Ilustración 8. HTA	57
Ilustración 9. Dislipemia	57
Ilustración 10. Tabaquismo activo	57
Ilustración 11. Neoplasia previa	57
Ilustración 12. DM	57
Ilustración 13. Corticoides	58
Ilustración 14. Antiepilépticos	58
Ilustración 15. Antiagregante	58
Ilustración 16. Anticoagulantes	58
Ilustración 17. Antihipertensivo	59
Ilustración 18. Fibratos	59
Ilustración 19. Cefalea	59
Ilustración 20. Debut convulsiones	59
Ilustración 21. Otra focalidad	59
Ilustración 22. Tipo tumoral	61
Ilustración 23. Anatomía patológica	62
Ilustración 24. Tipo de resección	62
Ilustración 25. Tiempo quirúrgico	63
Ilustración 26. Tiempo de hemostasia	63
Ilustración 27. Uso de Cavitron®	64
Ilustración 28. PCR postoperatorio	65
Ilustración 29. VSG postoperatoria	66
Ilustración 30. PCT postoperatoria	67
Ilustración 31. Hb postoperatoria	67
Ilustración 32. Hcto postoperatorio	67
Ilustración 33. Plaquetas postoperatorio	68
Ilustración 34. Fibrinógeno postoperatorio	68
Ilustración 35. Actividad de Protrombina postoperatoria	68
Ilustración 36. Leucocitos postoperatorios	69
Ilustración 37. Glucosa postoperatoria	69
Ilustración 38. Creatinina postoperatoria	69
Ilustración 39. Edema en TC control	70
Ilustración 40. Sangre en TC control	71
Ilustración 41. Convulsiones postoperatorias	71
Ilustración 42. Cefalea postoperatoria	72
Ilustración 43. Otra focalidad	72
Ilustración 44. Ventilación Mecánica menor a 24 horas	73
Ilustración 45. Complicaciones respiratorias	74
Ilustración 46. Complicaciones infecciosas	74
Ilustración 47. Complicaciones del paciente crítico	75
Ilustración 48. Estancia en UCI	76

Ilustración 49. Estancia hospitalaria.....	77
Ilustración 50. Supervivencia a 6 meses	77
Ilustración 51. Supervivencia a 12 meses	78
Ilustración 52. Razón PCR y tipo cirugía.....	79
Ilustración 53. Razón PCR y uso cavitron®	80
Ilustración 54. Razón PCR y tiempo quirúrgico	81
Ilustración 55. Razón PCR y tiempo hemostasia	81
Ilustración 56. Razón PCR y % resección.....	82
Ilustración 57. PCR postoperatoria y % resección.....	83
Ilustración 58. PCR preoperatorio y PCR postoperatorio	84
Ilustración 59. Razón PCR y Hcto preoperatorio.....	84
Ilustración 60. Razón PCR y Hb preoperatoria.....	84
Ilustración 61. Razón PCR y Fibrinógeno preoperatorio	85
Ilustración 62. Razón PCR y Plaquetas preoperatorio	85
Ilustración 63. Razón PCR y Glucosa preoperatoria.....	85
Ilustración 64. Razón PCR y Creatinina preoperatoria	85
Ilustración 65. Razón PCR y leucocitos preoperatorios.....	85
Ilustración 66. Razón PCR y AP preoperatoria.....	85
Ilustración 67. PCR postoperatorio y Hcto	86
Ilustración 68. PCR postoperatorio y Hb	86
Ilustración 69. PCR postoperatorio y Fibrinógeno postoperatorio	86
Ilustración 70. PCR postoperatoria y Plaquetas	86
Ilustración 71. PCR postoperatorio y Glucosa postoperatoria	86
Ilustración 72. PCR postoperatorio y Creatinina postoperatoria.....	86
Ilustración 73. PCR postoperatoria y Leucocitos postoperatorios	87
Ilustración 74. PCR postoperatoria y AP postoperatoria	87
Ilustración 75. PCR postoperatoria y PCT postoperatoria	88
Ilustración 76. PCR postoperatorio y PCT postoperatorio, sin dato extremo.....	88
Ilustración 77. PCR postoperatoria y VSG postoperatoria	89
Ilustración 78. PCR preoperatorio y hemorragia	90
Ilustración 79. Razón PCR y hemorragia.....	91
Ilustración 80. PCR postoperatorio y hemorragia.....	92
Ilustración 81. PCR preoperatorio y edema	93
Ilustración 82. Razón PCR y edema	94
Ilustración 83. PCR postoperatorio y edema.....	94
Ilustración 84. PCR preoperatorio y convulsiones.....	95
Ilustración 85. Razón PCR y convulsiones	96
Ilustración 86. PCR postoperatorio y convulsiones	97
Ilustración 87. PCR preoperatoria y VM <24 h	98
Ilustración 88. Razón PCR y VM<24h	99
Ilustración 89. PCR postoperatoria y VM<24h.....	99
Ilustración 90. PCR postoperatoria y complicaciones infecciosas.....	100
Ilustración 91. Razón PCR y complicaciones infecciosas	101
Ilustración 92. PCR postoperatorio y complicaciones infecciosas	101
Ilustración 93. PCR preoperatorio y Tabaquismo	102
Ilustración 94. PCR preoperatorio y fibratos	102
Ilustración 95. PCR preoperatorio y Antihipertensivos	102
Ilustración 96. PCR preoperatorio y DM	102
Ilustración 97. VSG preoperatoria y tabaquismo	103
Ilustración 98. VSG preoperatorio y DM.....	103

Ilustración 99. VSG preoperatorio y fibratos	103
Ilustración 103. Razón PCR y días ingreso	104
Ilustración 100. PCT preoperatoria y tabaquismo.....	104
Ilustración 101. PCT preoperatoria y DM.....	104
Ilustración 102. PCT preoperatoria y uso de fibratos.....	104
Ilustración 104. Razón PCR y días de ingreso	105
Ilustración 105. Razón PCR y supervivencia a 6 meses	105
Ilustración 106. Razón PCR y supervivencia a 12 meses	106

CAPÍTULO VII: BIBLIOGRAFÍA

¹ Cifras de población y Censos demográficos.(online). Instituto Aragonés de Estadística. Consultado en Julio 2015

² La situación del Cáncer en España (online). Ministerio de Sanidad. Consultado Julio 2015. Disponible: www.msssu.gob.es/organización/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopatía/CANCER/opsc_est2.pdf

³ Registro de Cáncer Poblacional de Zaragoza(online). Dirección General de Salud pública. Consultado Julio 2015. Disponible: www.aragon.es/estadísticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13_SaludPublica/17_Informacion_sobre_enfermedades/CANCER%202003-2007_NUEVO_INFORME_MAYO_2013_.pdf

⁴ The NORDCAN Project (online). Association of the Nordic Cancer Registries. Consultado Julio 2015. Disponible: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan/English/frame.asp>

⁵ 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. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. 2011.1700-49.

⁶ *Consensus From the Brain Tumor Epidemiology Consortium* (Bondy et al; 2008)

⁷ The Cancer Genome Atlas (online). National Cancer Institute. National Human Genome Research Institute. Consultado Agosto 2015. Disponible: <http://cancergenome.nih.gov/researchhighlights/researchbriefs>

⁸ Singh D, Chan JM, Zoppoli P, Niola F, Sullivan R, Castano A, Liu EM, Reichel J, Porrati P, Pellegatta S, Qiu K, Gao Z, Ceccarelli M, Riccardi R, Brat DJ, Guha A, Aldape K, Golfinos JG, Zagzag D, Mikkelsen T, Finocchiaro G, Lasorella A, Rabadan R, Lavarone A. Transforming fusions of FGFR and TACC genes in human glioblastoma. *Science*. 2012; 337(6): 1231-5.

⁹ Oligodendroglioma and Oligoastrocytoma (online). American Brain Tumor Association. Consultado Agosto 2015. Disponible: <http://www.abta.org/secure/oligodendrioma-oligo.pdf>

¹⁰ Bayo, N. Reacción celular ante la radiación. *Radiobiología*.2001;1(1): 9-11.

¹¹ Guerrero-Abreu J, Pérez-Alejo JL. Las radiaciones no ionizantes y su efecto sobre la salud humana. *Rev Cub Med Mil*. 2006; 35(3):75-81.

¹² Tchernitchin AN, Riveros N. Efectos de la Radiación Electromagnética sobre la Salud. *Cuad Méd Soc (Chile)*. 2004; 44 (4): 45-51.

- ¹³ Bartsch, H., Ohshima, H., Shuker, D. E., Pignatelli, B., & Calmels, S. (1990). Exposure of humans to endogenous N-nitroso compounds: implications in cancer etiology. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, 238(3), 255-267.
- ¹⁴ Tricker, A. R., & Preussmann, R. (1991). Carcinogenic N-nitrosamines in the diet: occurrence, formation, mechanisms and carcinogenic potential. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 259(3), 277-289.
- ¹⁵ Chikan, N. A., Shabir, N., Sheikh, S., Mir, M. R., & Patel, T. N. (2012). N-Nitrosodimethylamine in the Kashmiri Diet and Possible Roles in the High Incidence of Gastrointestinal Cancers. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(3), 1077-9.
- ¹⁶ Bryan, N. S., Alexander, D. D., Coughlin, J. R., Milkowski, A. L., & Boffetta, P. (2012). Ingested nitrate and nitrite and stomach cancer risk: an updated review. *Food and Chemical Toxicology*, 50(10), 3646-3665.
- ¹⁷ Louis D. N., Ohgaki H., Wiestler O. D., Cavenee W. K., Burger P. C., Jouvett A., Kleihues P. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*, 2007;114(2),97–109. <http://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>
- ¹⁸ Herrera A, Granados M, González M. Manual de Oncología. México: Mc Graw Hill. 2006:p. 213
- ¹⁹ Black PM. Brain tumors. *New Engl J Med* 1991;324:1471-1476.
- ²⁰ Baumert BG, Stupp R; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Radiation Oncology Group; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumor Group. (2008). Low-grade glioma: a challenge in therapeutic options: the role of radiotherapy. *Ann Oncol*. 19 Suppl 7:vii217-22.
- ²¹ Leehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Party. *Br J Cancer*.1991; 64:769-774
- ²² Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal brain tumor group. *J Clin Oncol*. 199;17: 2762-2771.
- ²³ Maira G, Anile C, Rossi GF, Colosimo C, Surgical treatment of craniopharyngiomas: an evaluation of the transsphenoidal and pterional approaches. *Neurosurgery*.1995;36:715-24

- ²⁴ Fischer EG, Welch K, Shillito J Jr, Winston KR, Tarbell NJ, Craneopharyngiomas in children. Long-term effects conservative surgical procedures combined with radiation therapy. *J Neurosurg.* 1990;73:534-540
- ²⁵ Palma L, Nelly P, Mariottini A, et al. The importance of surgery in supratentorial ependymomas. Long-term survival in a series of 23 cases. *Childs Nerv Syst.* 2000;16:170.
- ²⁶ Rogers L, Poeschel J, Spetzler R, et al. Is gross-total resection sufficient treatment for posterior fossa ependymomas?. *J Neurosurg.* 2005; 102:629.
- ²⁷ Goodwin TL, Sainani K, Fisher PG. Incidence patterns of central nervous system germ cell tumors: a SEER study. *J Pediatr Hematol Oncol;*31:541-4
- ²⁸ : Fuller BG, Kapp DS, and Cox R. Radiation therapy of pineal region tumors: 25 new cases and a review of 208 previously reported cases. *Int J Radiat Oncol Bios Phys;*42:229-245.
- ²⁹ Balana C, Capellades J, et al. Clinical course of high-grade glioma patients with a “biopsy-only” surgical approach: a need for individualised treatment. *Clin Transl Oncol.* 2007;9(12):797-803.
- ³⁰ Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. Efficacy of tailored treatment for high-and low-risk medulloblastoma in adults: A large prospective phase II trial. *J Clin Oncol.* ASCO Annual Meeting Proceedings. 2010.28:2003.
- ³¹ Meningioma. American Brain Tumor Association. Consultado Agosto 2015. Disponible: <http://www.abta.org/resources/spanish-language-publications/meningioma.pdf>
- ³² Pacheell RA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998; 280:1485-1489
- ³³ Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *J Clin Oncol.* 29(2):121-124.
- ³⁴ Smith JS, Chang KR, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol.* 2008;26:1338.1345.
- ³⁵ Van den Bent MJ, Afra D, De witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet.* 2006;366:985-990

- ³⁶ Waljer C, du Plessis DG, Joice KA, et al. Molecular pathology and clinical characteristics of oligodendroglial neoplasms. *Ann Neurol*.2005;57:855-865.
- ³⁷ Guillén J, Hawkins M, Mislov B, Flores M. Reactantes de Fase Aguda y su impacto en el estado nutricional. *Rev Méd Client*. 2001; 8: 14-21
- ³⁸ Jense L, Whitehead A. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute phase response. *Biochem.J* 334:489-503
- ³⁹ Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem. J*. 1990;265: 621- 636
- ⁴⁰ Kushner I, Gewurz H, Benson MD. C-reactive protein and the acute phase response. *J. Lab. Clin. Med*. 198; 97: 739-749
- ⁴¹ Kushner I, Mackiewicz A. Acute Phase Response: an overview En: *Acute Phase Protein. Molecular biology, biochemistry and clinical applications* pp 1993;3- 19
- ⁴² Humphries SE, Luong LA, Montgomery HE, Day IN, Mohamed-Ali V, Yadkin JS. Gene-environment interaction in the determination of levels of plasma fibrinogen. *Tromb Haemost* 1999;82:818-25.
- ⁴³ Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997;43:52-8.
- ⁴⁴ Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;47:426-30.
- ⁴⁵ Pepys MG. The acute phase response and C-reactive protein. En: *Weathreall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, editores. Oxford Textbook of Medicine*. 3rd ed. Oxford, England: Oxford University Press; 1995. p. 1527-33.
- ⁴⁶ Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systematic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340: 448-54.
- ⁴⁷ Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berks S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999;281:1722-7.
- ⁴⁸ Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-5.

- ⁴⁹ Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
- ⁵⁰ Grau AJ, Bugge F, Becher H, Werle E, Hacke W. The association of leukocyte count, fibrinogen and C-reactive protein with vascular risk factors and ischemic vascular diseases. *Thromb Res* 1996;82:245-5.
- ⁵¹ Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, Kuller LH. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2167-76.
- ⁵² Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1986-91.
- ⁵³ Ford CS. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1992; 22:1971-7.
- ⁵⁴ Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002; 51:1131-7.
- ⁵⁵ Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-9.
- ⁵⁶ Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clinical Chemistry* 2001; 47: 444-50.
- ⁵⁷ Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230-5.
- ⁵⁸ Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100:713-6.
- ⁵⁹ Van Baal WM, Kenemans P, van der Mooren MJ, Kesselmeneis JJ, Stehouwer CD, et al. Increased C-reactive protein levels during short-term hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1998;81: 925-8.

- ⁶⁰ Csendes A., Burgos A.M., Roizblatt D., Garay C., Bezama P. Inflammatory response measured by body temperature, C-reactive protein and white blood cell count 1, 3 and 5 days after laparotomy or laparoscopic gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2009 Jul; 19(7):890-3
- ⁶¹ Orellana M, Salazar E, Del Valle S. Relación de los niveles plasmáticos de Proteína C reactiva con infección y edema en la cirugía de los terceros molares. *Acta Odontológica Venezolana.* Volumen 52 N°1 2014. ISSN 0001-6365
- ⁶² Malik E., Buchweitz O., Muller-Steinhardt M., Kressin P., Meyhofer-Malik A.: Prospective evaluation of the systemic immune response following abdominal, vaginal, and laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Surg Endosc.* 2001 May;15(5):463-6.
- ⁶³ Lee HH, Park JM, Lee SW, Kang SH, Lim CH, Cho YK, Lee BI, Kim SW, Choi MG. C-reactive protein as a prognostic indicator for rebleeding in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis.* 2015 May; 47(5):378-83
- ⁶⁴ Agustín D, Godoy T, Piñeiro G. Respuesta Inflamatoria en la Hemorragia cerebral espontánea. *Rev Neurología.* 2005;40(8):492-497
- ⁶⁵ Romero, F. R., Bertolini, E. D. F., Figueiredo, E. G., & Teixeira, M. J. Serum C-reactive protein levels predict neurological outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Arquivos de neuro-psiquiatria.* 2012;70(3), 202-205.
- ⁶⁶ Romero, F. R., Ducati, L. G., Zanini, M. A., Cataneo, D. C., & Gabarra, R. C. (2013). Predicting vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage with C reactive protein levels. *Health,5,1-6.*
- ⁶⁷ Oh BS, Jan JW, Kwon JH, You CR, Chung KW, Kay CS, Jung HS, Lee S. Prognostic value of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer.*2013;13:78. doi:10.1186/1471-2407-13-78
- ⁶⁸ Prieto MF, Pezzotto S, Kilstein J, Bagilet D. Proteína C Reactiva como Factor Pronóstico de Mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva.* 2008; 32(9): 424-430.
- ⁶⁹ Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, de Toro-Peinado I, Martín-Hita L, Porras-Ballesteros JA. Valor de la determinación de la proteína C reactiva como marcador pronóstico y de infección en pacientes críticos. *Med Clin (Barc).* 2005; 125 (20): 761-5.
- ⁷⁰ Bohórquez-Sierra JC, Doiz-Artázcoz E, Ocaña E, Craven-Bartle A, Rodríguez-Piñero M, Bohórquez-Sierra C. Proteína C Reactiva como Factor Pronóstico de Mortalidad de los Aneurismas de Aorta Abdominal rotos. *Angiología.* 2005; 03(57):225-236

- ⁷¹ Cánovas N, Vera M, Candia R, Astroza G, Baksai K, Messenger K. Proteína C Reactiva como predictor de complicaciones postoperatorias en apendicitis aguda. Rev.Chilena de Cirugía. 2003;6(55):628-630.
- ⁷² Warschkow R., Beutner U., Steffen T., Muller S.A., Schmied B.M., Guller U., Tarantino I.: Safe and early discharge after colorectal surgery due to C- reactive protein: a diagnostic meta-analysis of 1832 patients. Annals of Surgery 2012; 256(2):245-250.
- ⁷³ Waldman SV, Poggio R, Carrizo LR, Rodríguez W, Sellanes M, Grancelli H, Pensa CE, Carnevalini M, Cohen Arazi H. Asociación de valores de proteína C reactiva preoperatoria con complicaciones en el posoperatorio de cirugía cardiovascular. Revista Argentina de Cardiología 2010;78(4):492-498. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305326431007>.
- ⁷⁴ Tudela P, Prat C, Lacombe A, Módol JM, Domínguez J, Giménez M, Tor J. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. Emergencias: Revista de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. 2012;24(5):348-356.
- ⁷⁵ Viñas X, Rodríguez R, Porta S, Salazar D, Macarulla E, Besora P, Álvarez F, Iglesias C, Feliu X. Estudio prospectivo de la Procalcitonina como marcador diagnóstico de gravedad en la peritonitis secundaria. Cirugía Española. July, 2009; 86(1):24-28.
- ⁷⁶ Dominguez-Comesaña E, Estévez S, Piñón MA, Barreiro F. Procalcitonina y proteína C reactiva como marcadores precoces de infección intraabdominal postoperatoria en pacientes operados de cáncer gastrointestinal. Cirugía Española. 2014;92(4):240-46
- ⁷⁷ Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeflang MMG. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD009185. DOI: 10.1002/14651858.CD009185.pub2
- ⁷⁸ Miguel-Bayarri V., Casanoves-Laparra E.B., Pallás-Beneyto L., Sancho-Chinesta S., Martín-Osorio L.F., Tormo-Calandín C. et al . Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleukina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. Med. Intensiva [revista en la Internet]. 2012 Nov; 36(8): 556-562. Disponible en : http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912012000800006&lng=es.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2012.01.014>.
- ⁷⁹ Sutter R, Grize L, Fhur P, Rüegg S, Marchs S. Acute-phase proteins and mortality in status epilepticus: a 5-year observational cohort study. Crit Care Med 2013 Jun;41(6):1526-33

- ⁸⁰ Modrego PJ, Boned B, Berlanga JJ, Serrano M. Plasmatic B-Type Natriuretic Peptide and C-Reactive Protein in Hyperacute Stroke as Markers of Evidence of Brain Edema. *Int J Med Sci* 2008; 5(1):18-23.
- ⁸¹ Mirzayan MJ, Gharabaghi A, Samii M, Tatagiba M, Krauss JK, Rosahl SK. Response of C-reactive protein after craniotomy for microsurgery of intracranial tumors. *Neurosurgery*. 2007;60(4):621-5.
- ⁸² Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. World Medical Association.
- ⁸³ Boletín Oficial del Estado de 14 de diciembre de 1999, núm. 298
- ⁸⁴ Boletín Oficial del Estado de 29 de abril de 1986, núm. 102.
- ⁸⁵ Epstein F. The Cavitron ultrasonic aspirator in tumor surgery. *Clin Neurosurg* 1984. 31:487–505.
- ⁸⁶ Almeida F, López R, Silvestre A. Análisis descriptivo de los niveles de plasmáticos de Proteína C Reactiva tras artroplastia total de cadera y rodilla no complicada. *Acta Ortopédica Mexicana*. 2008;22(2):80-84
- ⁸⁷ Schmidt, A., Bengtsson, A., Tylman, M., & Blomqvist, L. (2007). Pro-inflammatory cytokines in elective flap surgery. *Journal of Surgical Research*, 137(1), 117-121.
- ⁸⁸ Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol Suppl*. 2008;8:2E-9E.
- ⁸⁹ Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, Brotons C, Elosua R, Fernández Cruz A; Muñoz J, Reviriego B, Rigo F: Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol* 2008: 1030-1040.
- ⁹⁰ Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Ferman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v.1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide:IARC
- ⁹¹ Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93

- ⁹² Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo a, Taboada JM, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010, el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*.2012;65(6):551-8
- ⁹³ Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Consultado en Octubre 2015. Disponible: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiagregantes.pdf>
- ⁹⁴ Neumaier M, Metak G, Scherer MA. C-reactive protein as a parameter of surgical trauma: CRP response after different types of surgery in 349 hip fractures. *Acta orthopaedica*. 2006;77(5):788-790.
- ⁹⁵ Al-Jabi, Y, El-Shawarby, A. Value of C-reactive protein after neurosurgery: a prospective study. *British journal of neurosurgery*. 2010;24(6), 653-659.
- ⁹⁶ Woernle C, Neidert M, Wulf MA, Burkhardt JK, Grunwald T, Bernays RL. Excessively elevated C-reactive protein after surgery for temporal lobe epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;115(8).
- ⁹⁷ Silvestre J, Rebanda J, Lourenço C, Póvoa P. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in the early of infection after elective colorectal surgery. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):444
- ⁹⁸ Meyer ZC, Schreinemakers JM, Mulder PG, Schrauwen L, de Waal RA, Ermens AA, van der Laan L: Procalcitonin in the recognition of complications in critically ill surgical patients. *J Surg Res* 2014, 187(2):553-558.
- ⁹⁹ Preas HL 2nd, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, White JC, Agosti JM, Suffredini AF: Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia. *J Infect Dis* 2001, 184(3):373-376.
- ¹⁰⁰ Lindberg M, Hole A, Johnsen H, Asberg A, Rydning A, Myrvold HE, Bjerve KS: Reference intervals for procalcitonin and C-reactive protein after major abdominal surgery. *Scand J Clin Lab Invest*. 2002, 62(3):189-194.
- ¹⁰¹ Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R: Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiol* 2006, 72(1-2):69-80.

- ¹⁰² Mirzayan, M. J., Gharabaghi, A., Samii, M., Frömke, C., Tatagiba, M., Krauss, J. K., & Rosahl, S. K. The diagnostic value of erythrocyte sedimentation rate in management of brain tumors. *Neurological research*.2009;31(5), 514-517.
- ¹⁰³ Romero, F. R., Ducati, L. G., Zanini, M. A., Cataneo, D. C., & Gabarra, R. C. (2013). Predicting vasospasm after aneurismal subarachnoid hemorrhage with C reactive protein levels. *Health*,5,1-6.
- ¹⁰⁴ Stahl W. Acute phase protein response to tissue injury. *Crit Care Med*.1987;15(6):545-50.
- ¹⁰⁵ Watt, D. G., Horgan, P. G., & McMillan, D. C. (2015). Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: A systematic review. *Surgery*, 157(2), 362-380.
- ¹⁰⁶ Lee JH, Kim JH, Kim JB, Lee HS, Lee DY, Lee DO. Normal range of the inflammation related laboratory findings and predictors of the postoperative infection in spinal posterior fusion surgery. *Clin Orthop*.2012;4(4):269-277
- ¹⁰⁷ Takahashi J, Ebara S, Kamimura M, Kinoshita T, Itoh H, Yuzawa Y. Early-Phase Enhanced Inflammatory Reaction After Spinal Instrumentation Surgery. *Spine*.2001;26(15):1698-704
- ¹⁰⁸ Scandizzo H, López, R, Busso L, Bernstein JC, Blanco M, Zubieta M. Utilidad de la procalcitonina y proteína C reactiva en la unidad de terapia intensiva pediátrica. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*.2006;47(4): 675-680.
- ¹⁰⁹ Mingo Alemany MC. Utilidad de la proteína C reactiva como marcador pronóstico en niños con patología infecciosa. Universidad de Barcelona. Disponible en : <http://ddd.uab.cat/record/99430>
- ¹¹⁰ Zhang Z, Ni H. C-Reactive protein as a predictor of mortality in critically ill patients:a meta-analysis and systematic review. *Anaesth Intensive Care*. 2001;39(5):854-61