

Estela Val Jordán

Marcadores de riesgo de hemorragia cerebral en el perioperatorio de tumores cerebrales

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Nebra Puertas, Agustín
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

MARCADORES DE RIESGO DE HEMORRAGIA CEREBRAL EN EL PERIOPERATORIO DE TUMORES CEREBRALES

Autor

Estela Val Jordán

Director/es

Nebra Puertas, Agustín
Virgós Señor, Beatriz

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2017



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

DEFENSA DE TESIS DOCTORAL

**MARCADORES DE RIESGO DE HEMORRAGIA
CEREBRAL EN EL PERIOPERATORIO
DE TUMORES CEREBRALES**

ESTELA VAL JORDÁN

ZARAGOZA, 2017

MARCADORES DE RIESGO DE HEMORRAGIA CEREBRAL EN EL PERIOPERATORIO DE TUMORES CEREBRALES

Doctoranda: Estela Val Jordán

Título a que opta:

Doctor en Medicina

Directores de Tesis:

Dr. Agustín Nebra Puertas

Dra. Beatriz Virgós Señor

Tutor de Tesis:

Dr. Fernando Civeira Murillo

Lugar de Presentación:

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

Los Doctores D. Agustín Nebra Puertas y Dña. Beatriz Virgós Señor profesores de la Universidad de Zaragoza y pertenecientes al Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología.

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral titulada “Marcadores de riesgo de hemorragia cerebral en el perioperatorio de tumores cerebrales“, realizada por Dña. Estela Val Jordán para optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza, cumple todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste, expedimos el presente certificado en Zaragoza,
a 6 de Febrero de 2017



Fdo. D. Agustín Nebra Puertas
Director de Tesis



Fdo. Dña. Beatriz Virgós Señor
Directora de Tesis

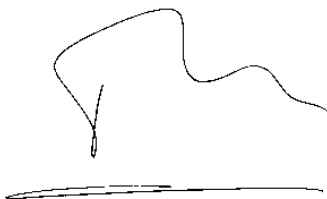
El Doctor D. Fernando Civeira Murillo, profesor de la Universidad de Zaragoza perteneciente al Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada “Marcadores de riesgo de hemorragia cerebral en el perioperatorio de tumores cerebrales“, realizada por Dña. Estela Val Jordán para optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza, cumple todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste, expido el presente certificado en Zaragoza,

a 6 de Febrero de 2017

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'F' followed by a series of loops and a horizontal line at the end.

Fdo. D. Fernando Civeira Murillo

Tutor de Tesis

“Para empezar un gran proyecto, hace falta valentía, para terminarlo, hace falta perseverancia. Durante el proceso cada dolor te hará más fuerte, cada traición más inteligente, cada desilusión más hábil y cada experiencia más sabio. Más nunca te rindas si crees que lo puedes lograr; puede ser difícil y larga la espera, pero al final todo valdrá la pena.”

Anónimo.





INDICE

ABREVIATURAS	XV
---------------------------	----

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. <u>TUMORES CEREBRALES</u>	3
1. 1 Epidemiología tumoral	
1. 2 Etiopatogenia	
1. 3 Histología	
2. <u>COAGULACIÓN SANGUÍNEA</u>	13
2. 1 Recuerdo histórico	
2. 2 Generalidades	
2. 3 Alteraciones de la coagulación	
3. <u>HEMORRAGIA CEREBRAL</u>	20
3. 1 Definición	
3. 2 Cáncer y Hemorragia	
3. 3 Factores riesgo hemorrágico	
3. 4 Parámetros analíticos	
4. <u>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</u>	32
5. <u>OBJETIVOS</u>	33

<u>CAPÍTULO II: HIPÓTESIS</u>	35
--	----

CAPÍTULO III: MATERIAL y MÉTODO

1. <u>ESTUDIO</u>	41
2. <u>POBLACIÓN Y MUESTRA</u>	41
2.1 Enmarque poblacional	
2.2 Muestra	
3. <u>CONTROL DE CALIDAD. PROTOCOLO INVESTIGACION</u> ...	43
3.1 Búsqueda bibliográfica	
3.2 Requisitos científicos. Evaluación y autorización	
3.3 Financiación	
3.4 Confidencialidad y Consentimiento informado	
3.5 Método de registro de datos	



4.	<u>RECOPILACIÓN DE INFORMACIÓN</u>	45
	4.1 Muestras sanguíneas	
	4.2 Método anestésico-quirúrgico	
	4.3 Periodo de ingreso en UCI	
5.	<u>ESTADÍSTICA</u>	48
	5.1 Variables a estudio	
	5.2 Análisis estadístico	

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

1.	<u>ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA</u>	57
2.	<u>ESTADÍSTICA INFERENCIAL</u>	77

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

1.	<u>VALIDEZ</u>	107
2.	<u>ANÁLISIS DE RESULTADOS</u>	110
3.	<u>SÍNTESIS FINAL</u>	135

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

137

CAPÍTULO VII: ANEXOS

141

CAPÍTULO VIII: BIBLIOGRAFÍA

149



ABREVIATURAS

- **A:** activado
- **AAS:** Ácido Acetil Salicílico
- **AP:** Actividad de Protrombina
- **ACO:** Anticoagulantes Orales
- **ACV:** Accidente Cerebrovascular
- **AVP:** Ácido Valproico
- **ATX:** Ácido Tranexámico
- **CEICA:** Comité Etico de Investigación Clínica de Aragón
- **CH:** Concentrados de Hematíes
- **CI:** Consentimiento Informado
- **CID:** Coagulación Intravascular Diseminada
- **CP:** Complejo Protrombínico
- **DLP:** Dislipemia
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **DE:** Desviación Estándar
- **ECG:** Electrocardiograma
- **EM:** Efecto Masa
- **F:** Factor
- **FR:** Factor de Riesgo
- **FT:** Factor Tisular
- **FvC:** Fibrinógeno von Clauss
- **FvW:** Factor von Willebrand
- **G6PD:** Glucosa-6-Fosfato- Deshidrogenasa
- **Hb:** Hemoglobina
- **HBPM:** Heparina de Bajo Peso Molecular
- **HC:** Historia Clínica
- **HIC:** Hemorragia Intracerebral



- **HNF:** Heparina No Fraccionada
- **Hto:** Hematocrito
- **HTA:** Hipertensión Arterial
- **HTIC:** Hipertensión Intracraneal
- **HUMS:** Hospital Universitario Miguel Servet
- **IAE:** Instituto Aragonés de Estadística
- **IARC:** Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
- **INE:** Instituto Nacional de Estadística
- **INR:** International Normalized Ratio
- **JI- CUADRADO:** X^2
- **LCR:** Líquido Cefalorraquídeo
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PAI:** Inhibidor Activador Plasminógeno
- **PFC:** Plasma Fresco Congelado
- **Plaq:** Plaquetas
- **QT:** Quimioterapia
- **RM:** Resonancia Magnética
- **RT:** Radioterapia
- **SNC:** Sistema Nervioso Central
- **TAS:** Tensión Arterial Sistólica
- **TC:** Tomografía Computarizada
- **TP:** Tiempo de Protrombina
- **t-PA:** Activador tisular del Plasminógeno
- **TTPA:** Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado
- **u-PA:** Activador del Plasminógeno tipo uroquinasa
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos
- **Vit K:** Vitamina K
- **VMI:** Ventilación Mecánica Invasiva
- **WHO:** World Health Organization



CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN





1. TUMORES CEREBRALES

1.1 EPIDEMIOLOGÍA TUMORAL

La incidencia de procesos neoplásicos a nivel mundial aumenta progresivamente, tanto por el crecimiento y envejecimiento poblacional como por una creciente adopción de comportamientos que favorecen su aparición. En nuestro medio el cáncer es una de las enfermedades con mayor relevancia en términos de salud pública presentando una elevada morbi-mortalidad¹.

A fecha 1 de Enero de 2015, la población española según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) consta de 46.624.382 habitantes, de lo cuales 1.317.847 habitan en la Comunidad Autónoma de Aragón. El desglose por provincias otorgaría 956.006 habitantes a Zaragoza, 222.909 a Huesca y 138.932 a Teruel^{2,3}.

Durante el año 2013 se produjeron en España 390.419 defunciones, de las cuales 13.353 sucedieron en la Comunidad de Aragón⁴. La mayoría 96,2%, se debieron a causas naturales por enfermedad.

El grupo de las enfermedades del sistema circulatorio se mantuvo como la primera causa de muerte, seguida de los tumores y de las enfermedades del sistema respiratorio. Por sexo, los tumores fueron la primera causa de muerte en los hombres y la segunda en mujeres (Tabla 1).

Capítulos de la CIE-10	Nº de defunciones	%
Total defunciones	390.419	100,0
Enfermedades del sistema circulatorio	117.484	30,1
Tumores	111.021	28,4
Enfermedades del sistema respiratorio	42.565	10,9
Enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos	21.486	5,5
Enfermedades del sistema digestivo	19.378	5,0
Trastornos mentales y del comportamiento	16.977	4,3
Causas externas de mortalidad	14.678	3,8
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	12.206	3,1
Enfermedades del sistema genitourinario	11.689	3,0
Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio	8.947	2,3
Enfermedades infecciosas y parasitarias	6.209	1,6
Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo	3.361	0,9
Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan al mecanismo de la inmunidad	1.639	0,4
Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo	1.290	0,3
Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	758	0,2
Afecciones originadas en el periodo perinatal	713	0,2
Embarazo, parto y puerperio	18	0,0

Tabla 1. Distribución de causas de muerte por enfermedad. INE 2013



Por grupos de edad, los tumores fueron la primera causa de mortalidad de 5 a 9 años y de 40 a 79 años (tasas de 3,5 y 309,3 por cada 100.000 personas, respectivamente) (Tabla 2).

Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, GLOBOCAN 2012⁵), organismo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con los datos más actualizados a nivel mundial sobre incidencia, prevalencia y mortalidad por cáncer se objetivaron 14,1 millones de nuevos casos de cáncer y 8,2 millones de muertes relacionadas con esta enfermedad en 2012, en comparación con 12,7 millones y 7,6 millones, respectivamente, en 2008. Debido a su alta prevalencia, el cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo y una de las principales causas de ingreso hospitalario, cuarta causa de ingreso en varones y quinta en mujeres en España durante el 2014⁶.

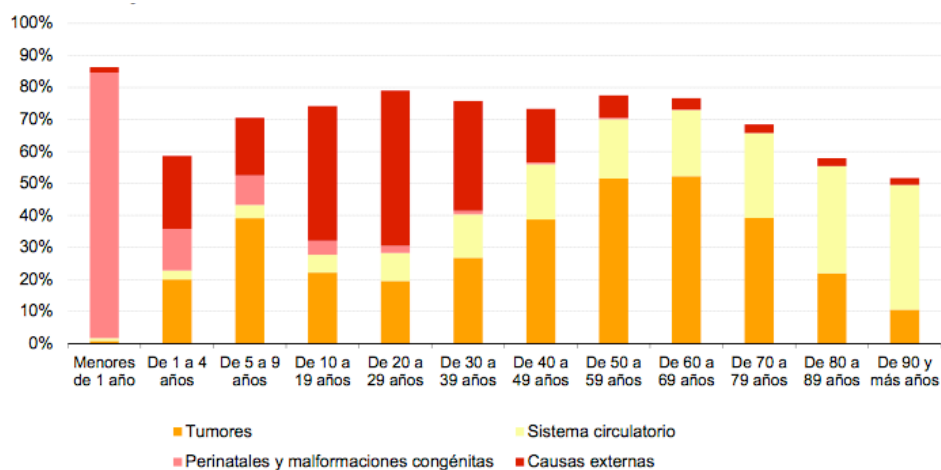


Tabla 2. Causas de muerte según la edad. INE 2013

Los tipos de cáncer más comúnmente diagnosticados a nivel mundial fueron pulmón (13,0%), mama (11,9%), colon y recto (9,7%). Las causas más comunes de muerte por cáncer fueron pulmón (19,4%), hígado (9,1%) y estómago (8,8%).

La tendencia de la mortalidad por cáncer en España ha sido una disminución a partir de los años 90, con tasas similares a las de los países más desarrollados y a la mundial. Esta disminución podría explicarse por las terapias cada vez más eficaces⁵.

Sin embargo, el aumento progresivo de la incidencia de cáncer se debe probablemente al crecimiento poblacional y su envejecimiento, pero también a las avanzadas técnicas de detección precoz capaces de detectar la enfermedad en estadios iniciales, siendo la incidencia de nuestro país similar a la mundial.



La incidencia de cáncer en España en hombres durante el año 2012 (128.550 enfermos) se encuentra entre las más altas respecto del resto del mundo (similar al resto de los países más desarrollados, pero superior a la tasa mundial) y en mujeres (86.984 enfermas) es algo superior a la mundial y algo inferior a la de los países más desarrollados. Teniendo en cuenta las previsiones demográficas proporcionadas por las Naciones Unidas, se calcula que en 2020 se duplicarán los casos nuevos de cáncer en España⁶.

Actualmente, en nuestro país, el cáncer con mayor incidencia, en ambos sexos, es el de colon-recto (15%), el que produce la más alta mortalidad es el cáncer de pulmón (20,6%) seguido del de colon (15%) y mama (6%), siendo este último el que presenta la mayor prevalencia a 5 años (17,9%), datos similares a los observados a nivel mundial⁵⁻⁶ (Tabla 3).

	Hombre	Mujer	Ambos Sexos
1º	Próstata	Mama	Colorrectal
2º	Pulmón	Colorrectal	Próstata
3º	Colorrectal	Cuerpo de Útero	Pulmón
4º	Vejiga	Pulmón	Mama
5º	Estómago	Ovario	Vejiga

Tabla 3. Tipos de cáncer más frecuentes en España en 2012

Según los datos de los registros poblacionales de cáncer que abarcan aproximadamente a un 25% 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 caucásica^{6,8}.

El último informe del Registro poblacional de Cáncer en Aragón, revela que 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 mujeres. Al estudiar la incidencia por grupos de edad ambos siguen un mismo patrón, con una tendencia al aumento a partir de los 40 años. El riesgo de presentar un tumor de SNC es semejante para ambos sexos⁷. El cerebral es el tumor más prevalente, seguido de la leucemia, y es la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en menores de 20 años y primera en los adolescentes y adultos jóvenes de 15-39 años.



Si comparamos nuestros datos con el Registro Estadounidense de Tumores Cerebrales⁹, actualizado a fecha Diciembre de 2015 los resultados son similares. Cabe remarcar que se espera diagnosticar cerca de 78.000 nuevos casos de tumores cerebrales primarios en el 2016.

De acuerdo con la histología, las tasas de incidencia en nuestro registro varían según la fuente consultada. Sin embargo, en todas las series los tumores más frecuentes son los Gliomas (35-40%), seguidos de los Meningiomas (15-25%). En EEUU según los datos actuales⁹ se invierte este dato, siendo el Meningioma el tumor cerebral primario más común (36,4%), seguido del Glioma (27%).

1.2 ETIOPATOGENIA

Un factor de riesgo es aquel que incrementa la posibilidad de desarrollar una enfermedad. Desafortunadamente, en la mayoría de los tumores, incluidos los cerebrales, se desconoce el origen. Factores genéticos, ambientales, virus, radiaciones y traumatismos podrían estar implicados en su desarrollo. Sin embargo, es muy probable que sean múltiples mecanismos actuando sobre bases genéticas⁸.

Factores genéticos

Es muy probable que la predisposición genética tenga un papel en el desarrollo de los tumores cerebrales. Sin embargo, hasta la fecha no disponemos de datos concluyentes para considerar que son hereditarios. Con la publicación del Genoma Humano y los continuos avances científicos podría hallarse algún gen asociado a su desarrollo. Se ha visto que algunos tipos de tumores cerebrales pueden perder o ganar alguna brazo del cromosoma. En este contexto, el proyecto Atlas del Genoma del Cáncer¹⁰ estaría catalogando los cambios genéticos en múltiples tumores, destacando el Glioblastoma en el que ya se han descrito diferentes mecanismos genéticos implicados en su desarrollo¹¹. Los cambios cromosómicos más comunes en los tumores cerebrales se producen en los cromosomas 1, 10, 13, 17, 19 y 22 (Oligodendroglioma en cromosomas 1 y 19 y Meningioma 22)¹². Los avances en el conocimiento de estas alteraciones son fundamentales para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

Factores medioambientales

De los muchos factores medioambientales estudiados en relación al desarrollo de enfermedades oncológicas, sólo la exposición continuada a radiación ionizante, ha



demostrado que podría incrementar el riesgo de desarrollar tumores cerebrales, al modificar la estructura genética¹². Sin embargo, no existen argumentos consistentes para relacionar el desarrollo de tumores cerebrales con la mayor parte de las radiaciones a las que estamos expuestos en la vida diaria⁸⁻¹³. Algunos estudios han demostrado que los antecedentes de alergia en la edad adulta, alimentación con frutas y verduras durante el embarazo y la niñez, entre otros, podrían disminuir el riesgo de desarrollar un tumor cerebral.

Sin embargo, resulta difícil medir la exposición del medio ambiente por lo que, los datos disponibles podrían ser inconsistentes necesitando más estudios antes de asegurar, por ejemplo, que ciertos factores ambientales como el consumo de alimentos curados, el tabaquismo o el uso del teléfono celular son verdaderos factores de riesgo de tumores cerebrales¹².

1.3 HISTOLOGÍA

Existen aproximadamente 120 tipos de tumores cerebrales. La clasificación histopatológica más reciente data del año 2007 y se basa en dos aspectos esenciales: tipo de célula a partir de la cual se origina el tumor y grado histológico que define su comportamiento biológico. Este último va desde grado I (tumores menos agresivos) hasta grado IV (comportamiento muy agresivo)^{8,11} (Tabla 4).

Grados Histológicos por la OMS
Grado I: lesiones de bajo potencial proliferativo, de naturaleza frecuentemente discreta y posibilidad de curación al cabo de la resección quirúrgica sola.
Grado II: lesiones que por lo general son infiltrantes y de baja actividad mitótica pero que recidivan. Algunos tipos de tumores tienden a avanzar a grados más altos de degeneración.
Grado III: lesiones de neoplasia histológica probada, en general, en forma de actividad mitótica, capacidad de infiltración claramente expresada y anaplasia.
Grado IV: lesiones que presentan actividad mitótica que las hace propensas a la necrosis y, en general, se relacionan con evolución prequirúrgica y posquirúrgica rápida de la enfermedad.

Tabla 4. Clasificación del Grado Histológico según OMS

La clasificación completa de los tumores cerebrales contempla varios apartados, incluyendo múltiples variedades de tumores, lo que muestra su gran complejidad diagnóstica. La Tabla 5 muestra la clasificación completa de los tumores cerebrales según OMS¹³.



A continuación se revisa, de una forma más resumida y por orden alfabético, la histología tumoral dividida en 8 apartados⁸.

Los tumores reciben el nombre en función de la célula en la que se originan, siendo los más frecuentes los denominados Astrocitomas (Anaplásicos y Glioblastomas 38%), seguidos de los Meningiomas (27%) y las Metástasis^{14,15}.

Como se ha comentado previamente, en nuestro medio los gliomas son los tumores más frecuentes. Surgen del tejido de soporte neuronal y son tres los tipos de células gliales capaces de producir tumores: astrocitos, oligodendrocitos y células endimarias, pudiendo contener mezcla de estas células (gliomas mixtos).

	I	II	III	IV
Astrocytic tumours				
Subependymal giant cell astrocytoma	*			
Pilocytic astrocytoma	*			
Piloxyoid astrocytoma		*		
Diffuse astrocytoma		*		
Pleomorphic xanthoastrocytoma		*		
Anaplastic astrocytoma			*	
Glioblastoma				*
Giant cell glioblastoma				*
Gliosarcoma				*
Oligodendroglial tumours				
Oligodendroglioma		*		
Anaplastic oligodendroglioma			*	
Oligoastrocytic tumours				
Oligoastrocytoma		*		
Anaplastic oligoastrocytoma			*	
Ependymal tumours				
Subependymoma	*			
Myxopapillary ependymoma	*			
Ependymoma		*		
Anaplastic ependymoma			*	
Choroid plexus tumours				
Choroid plexus papilloma	*			
Atypical choroid plexus papilloma		*		
Choroid plexus carcinoma			*	
Other neuroepithelial tumours				
Angiocentric glioma	*			
Chordoid glioma of the third ventricle		*		
Neuronal and mixed neuronal-glial tumours				
Gangliocytoma	*			
Ganglioglioma	*			
Anaplastic ganglioglioma			*	
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	*			
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	*			
Central neurocytoma				
Central neurocytoma		*		
Extraventricular neurocytoma				
Extraventricular neurocytoma		*		
Cerebellar liponeurocytoma				
Cerebellar liponeurocytoma		*		
Paraganglioma of the spinal cord				
Paraganglioma of the spinal cord	*			
Papillary glioneuronal tumour				
Papillary glioneuronal tumour	*			
Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle				
Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle	*			
Pineal tumours				
Pineocytoma	*			
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation		*	*	
Pineoblastoma				*
Papillary tumour of the pineal region		*	*	
Embryonal tumours				
Medulloblastoma				*
CNS primitive neuroectodermal tumour (PNET)				*
Atypical teratoid / rhabdoid tumour				*
Tumours of the cranial and paraspinal nerves				
Schwannoma	*			
Neurofibroma	*			
Perineurioma	*	*	*	
Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)		*	*	*
Meningeal tumours				
Meningioma	*			
Atypical meningioma		*		
Anaplastic / malignant meningioma			*	
Haemangiopericytoma		*		
Anaplastic haemangiopericytoma			*	
Haemangioblastoma	*			
Tumours of the sellar region				
Cranioopharyngioma	*			
Granular cell tumour of the neurohypophysis	*			
Pituitary tumour	*			
Spindle cell oncocyoma of the adenohypophysis	*			

Tabla 5. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System



El debut clínico es variable, dependiendo fundamentalmente de la localización de la tumoración, siendo la convulsión el síntoma inicial en el 20% de los pacientes con tumores supratentoriales¹⁶.

La resonancia magnética (RM) con y sin contraste es la prueba diagnóstica de elección, proporcionando la mejor definición. Habitualmente se realiza el tejido tumoral con el contraste que aparece circundado por el edema. En caso de no poder utilizar la RM, la tomografía computarizada (TC) con y sin contraste es la prueba adecuada, aunque su resolución, sobre todo en la fosa posterior, es inferior¹⁷.

La supervivencia tras el diagnóstico de un tumor cerebral primario varía significativamente según la edad, la histología, marcadores moleculares y el comportamiento del tumor⁹.

ASTROCITOMA

Se originan de astrocitos, células estrelladas de la glía cerebral y se clasifican en función de su comportamiento en 4 grados, de acuerdo con la escala de la OMS (Tabla 4), aumentando el grado de agresividad con la edad. Suponen el 75% de los tumores gliales. Salvo el de grado I, el resto son más frecuentes en hombres y a partir de 45 años. Los tumores primarios son muy agresivos y la forma más común y más agresiva de los tumores gliales es el Astrocitoma de grado IV, anteriormente denominado Glioblastoma multiforme. Representan un 5% de todos los gliomas y son más frecuentes en personas jóvenes^{8,11,12,18,19}.

Los Astrocitomas grado I (Astrocitoma pilocítico), son de crecimiento lento y la resección quirúrgica suele ser curativa. Son más frecuentes en niños y jóvenes.

El Astrocitoma grado II (Astrocitoma difuso) es un tumor de bajo grado, con invasión circundante pero 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 (RT) puede diferirse en los pacientes con buena situación clínica, con un seguimiento cuidadoso^{20,21}.

El manejo óptimo del glioma de bajo grado (15% gliomas) es objeto de controversia, en gran parte debida a la falta de ensayos clínicos bien diseñados con un seguimiento adecuado que corroboren la relativa larga supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. La literatura actual sugiere que el tratamiento expectante ya no es óptimo. Hay una creciente evidencia de apoyo a la resección quirúrgica, la RT, la quimioterapia (QT) y la caracterización molecular e histopatológica^{19,21-23}.



El Astrocitoma grado III (Astrocitoma anaplásico) (10-15% gliomas) tiene un comportamiento más agresivo, sus proyecciones crecen invadiendo e infiltrando el tejido circundante, lo cual es difícil de eliminar por completo sólo con la cirugía y requieren radiación adyuvante para eliminar el tumor restante. Se podría recomendar QT tras radiación o recurrencia. El Astrocitoma grado IV (Glioblastoma) es el tumor más agresivo y frecuente de los gliomas alto grado (60-75%). El primer paso del tratamiento sería la cirugía para extirpar la mayor parte del tumor, seguido de RT y/o QT, a menudo al mismo tiempo. En el 20-30% de los casos sólo será posible realizar una biopsia, en cuyo caso la supervivencia se estima en 2 meses o 6-9 meses si RT-QT adyuvante^{19,20,24,25}.

CRANEOFARINGIOMA

Se trata de un tumor poco frecuente (3-5%) localizado y benigno aunque de comportamiento agresivo por sus posibles secuelas neurológicas y endocrinas. Surge de pequeños nidos de células en la región selar, junto a glándula pituitaria. El Adamantinoma predomina en niños y el Papilar, de crecimiento más sólido, en adultos y en general es más frecuente en afroamericanos.

Las opciones terapéuticas incluyen la cirugía, RT o una combinación de ambas^{8,19,26}

EPENDIMOMA

Su origen está en las células ependimales que recubren los ventrículos del cerebro y el centro de la médula espinal. Se trata de tumores poco frecuentes (1-2% del total de tumores cerebrales). Se dividen en 4 grados: Subependimomas (grado I), de localización ventricular, Ependimoma mixopapilar y Ependimoma (grado II) de predominio en columna vertebral y Ependimoma anaplásico (grado III), de predominio en cerebro y fosa posterior.

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 su localización. Se recomienda RT adyuvante a cirugía, incluso en los casos con resección completa, aunque esta pauta sea más controvertida. El papel de la QT no está claro, ha sido poco estudiada en estos tumores y no hay ensayos específicos que evalúen su eficacia, quedando restringida a los Ependimomas anaplásicos recidivados^{8,19,27}.



GERMINALES

Surgen de células germinales en las regiones pineal o supraselar del cerebro. Son poco frecuentes (2-3%), de predominio en adultos jóvenes y países asiáticos. Se subdividen en: Germinoma, Teratoma, Carcinoma Embrionario (el más agresivo), Tumores del Seno endodérmico y Coriocarcinoma. Todos ellos tienden a propagarse a través del líquido cefalorraquídeo (LCR), por lo que el diagnóstico incluye comprobación de todo el cerebro y médula espinal con punción lumbar y marcadores tumorales: Alfafetoproteína, Fosfatasa Alcalina Placentaria y Gonadotropina Coriónica Humana, también son útiles para el seguimiento.

Debido a su ubicación, se tratan con QT o combinación con RT. Salvo el Teratoma, con opción quirúrgica curativa si la resección es completa o con RT adyuvante si queda tumor residual^{8,19,28}.

MEDULOBLASTOMA

El Meduloblastoma es relativamente raro, representa menos del 2% de todos los tumores cerebrales primarios y el 18% de los cerebrales pediátricos, de predominio en hombres y localizado principalmente en la parte inferior del cerebelo. De crecimiento muy rápido, son muy agresivos, con gran capacidad de extensión a lo largo del neuroeje. Dada su localización pueden ocasionar hidrocefalia y síntomas de hipertensión intracraneal (HTIC).

El tratamiento depende de la extensión del tumor y se basa en una cirugía agresiva coadyuvada con RT y QT^{8,19,29}.

MENINGIOMA

Surgen de las capas de las meninges y son muy frecuentes (aproximadamente 25- 35% de los tumores cerebrales primarios). La mayoría (90-95%) son benignos, no infiltrativos y de lento crecimiento. Sin embargo, la eliminación de un Meningioma conlleva un mayor riesgo de hemorragia postoperatoria en comparación con la cirugía de otras neoplasias intracraneales. Más frecuentes en mujeres de mediana edad, el doble que en hombres y rara vez en niños. En algunos casos pueden estar relacionados con alteraciones genéticas

El tratamiento estándar es la cirugía, pudiéndose coadyuvar con RT en casos inabordables, parcialmente extirpados o recidivantes^{8,19,30,31}.



METÁSTASIS

Los tumores primarios que más frecuentemente metastatizan a nivel cerebral son los de pulmón, mama y el melanoma. La mayoría se localizan en los hemisferios cerebrales y en menor proporción en cerebelo y tronco del encéfalo. Predomina la presentación en forma de metástasis múltiples y suelen estar bien delimitadas.

El tratamiento de estos tumores depende de la anatomía patológica del tumor primitivo y de la localización de las metástasis. En general, ante metástasis única o enfermedad oligometastásica (<3 metástasis), se prefiere resección quirúrgica si la localización lo permite. En caso de metástasis múltiples, la cirugía se limita a la obtención de biopsias y posteriormente RT holocraneal. La RT adyuvante, en ambos casos, presenta controversia puesto que ha demostrado disminución en la recurrencia tumoral, pero sin impacto sobre la supervivencia global ^{8,19,32,33}.

NEURINOMA

También llamado Schwannoma, es un tumor benigno del nervio auditivo. Supone el 8% de todos los tumores cerebrales y predomina en mujeres de mediana edad. Se localiza en el ángulo entre cerebelo y protuberancia en la fosa posterior. Por lo general, son de muy lento crecimiento ¹⁹.

El tratamiento de elección es quirúrgico, con posibilidad de eliminación total en la mayoría de los casos, gracias a técnicas microquirúrgicas, disponiendo como alternativa la radiocirugía estereotáctica ³⁴.

OLIGOASTROCITOMA

Son tumores muy poco frecuentes (5-10% de los gliomas y 1% de todos los tumores cerebrales) compuestos de dos estirpes histológicas diferentes: astrocitos y oligodendrocitos. Más comunes en hemisferio frontal y temporal con predominio en adultos jóvenes y de mediana edad. Se clasifican también en grados.

El tratamiento de los de alto grado (grado III o anaplásicos) se basa en la resección quirúrgica del mayor tamaño posible de masa tumoral, seguida de RT-QT secuencial. En los de bajo grado (grado I) el tratamiento con RT puede estar justificado administrarlo más adelante en su evolución y no inicialmente. El papel de la QT es más controvertido reservándose para aquellos casos mas evolucionados ^{19,36}.



OLIGODENDROGLIOMA

Surgen de los oligodendrocitos gliales. Se trata de tumores poco frecuentes (10-15% de los gliomas y 4% de los tumores cerebrales). La mayoría se manifiestan en adultos de 50-60 años, con prevalencia en hombres. Se clasifican también en grados. Son tumores infiltrantes y localizados habitualmente en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. El síntoma inicial más frecuente es la convulsión.

El tratamiento es similar a lo comentado para los Oligoastrocitomas. En estos tumores y en particular en los de grado III se han descrito alteraciones genéticas (delecciones en los cromosomas 1p y 19q) que han adquirido una gran relevancia, ya que se asociaría a un mejor pronóstico^{19,35,37}.

2. COAGULACIÓN SANGUÍNEA

2.1 RECUERDO HISTÓRICO

De los tres elementos formes de la sangre, la plaqueta fue el último en ser descubierto. Durante el siglo XIX, numerosos observadores reportaron la presencia en sangre de corpúsculos más pequeños que los glóbulos rojos y blancos, siendo el francés Alfred Donné (1801-1878), el primer autor que reportó su presencia en la sangre. Sin embargo, quien logró entender mejor el papel de las plaquetas y reconocerlas como un elemento distinto en la sangre fue el italiano Giulio Bizzozero (1841-1901)³⁸.

La interpretación del proceso de coagulación publicada por MacFarlane³⁹ en 1964 («Cascada de MacFarlane») ha sido de gran utilidad durante años para entender el complejo problema de la formación del trombo. Según MacFarlane, habría dos vías, extrínseca e intrínseca, y ambas convergerían para continuar conjuntamente el proceso de formación de la fibrina. La agregación plaquetaria se consideraba un proceso independiente.

Durante las tres décadas siguientes han tenido lugar múltiples investigaciones, que se resumen en 1994 en las publicaciones casi simultáneas de investigadores de Houston (Schafer et al⁴⁰) y de Carolina del Norte (Monroe et al⁴¹). Ambos grupos coinciden en la presentación de una «nueva cascada», aceptada internacionalmente, como demuestra el documento reciente de la Task Force de la Sociedad Europea de Cardiología⁴².

Todo ello se expone a continuación.



2.2 GENERALIDADES

La *hemostasia* o coagulación sanguínea es el sistema que permite a nuestro organismo detener la hemorragia o pérdida de sangre producida tras la rotura de la pared vascular, y una vez reparado ese daño disolver el coágulo (*fibrinólisis*) representando así el cese fisiológico de la hemorragia. La falta de equilibrio entre ambos procesos puede provocar hemorragia cuando falla la hemostasia o trombosis cuando falla la fibrinólisis^{42,43}.

La hemostasia fisiológica consta de cuatro fases:

- **1. VASCULAR (VASOCONSTRICCIÓN)**: disminución vascular refleja tras la lesión que favorece el inicio de la formación del coágulo.

- **2. PLAQUETAR (FORMACIÓN TROMBO PLAQUETARIO)**: las plaquetas forman el trombo plaquetario e intervienen en la coagulación como el sustrato preferente sobre el que se forma la fibrina. Actúan mediante contracción celular dependiente de calcio, iniciada cuando contactan y se adhieren al subendotelio (mediante proteínas de su membrana). Posteriormente se forman agregados sobre las plaquetas ya fijadas (mediante glicoproteína IIB-IIIa).

La activación plaquetaria produce la liberación del contenido de sus gránulos, Ca^{2+} y factores de coagulación (Tabla 6)⁴⁴ entre otros, y la exposición de fosfolípidos requeridos para la formación de los complejos enzimáticos de la coagulación. Además de las plaquetas, también intervienen elementos de la pared vascular, proteínas del plasma y hematíes.

Factor	Nombre
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina
IV	Calcio
V	Proacelerina
VII	Proconvertina
VIII	Factor Antihemofílico A
IX	Factor Antihemofílico B (Christmas)
X	Factor de Stuart-Prower
XI	Antecesor tromboplástico del plasma
XII	Factor de Hageman
XIII	Factor estabilizante de la fibrina

Tabla 6. Factores de la coagulación sanguínea



- **3. FORMACIÓN Y ESTABILIZACIÓN DE LA FIBRINA:** la coagulación plasmática tiene como objetivo la formación del coágulo de fibrina (proteína plasmática insoluble) procedente de la transformación del fibrinógeno (proteína plasmática soluble), mediado por la trombina.

Se requiere un control fisiológico estricto por parte de los inhibidores naturales (antitrombina, sistema proteína C-proteína S e inhibidor factor tisular, entre otros) para limitar el coágulo a la zona de la lesión y evitar su extensión excesiva⁴³.

(modelo clásico) (Figura 1)⁴⁵

La coagulación se inicia como dos reacciones lineales e independientes entre sí (vía intrínseca y extrínseca) desencadenando una cascada secuencial y ordenada de activación de factores de coagulación, presentes en la circulación (proenzimas inactivos).

La vía intrínseca se inicia con la activación del factor (F)XII al contactar con superficies no fisiológicas (subendotelio, precalicreína o cininógeno). El FXII activado(a) activa al XI formando el complejo que activa al IX y junto con el VIII activan el FX, en presencia de Ca^{2+} y fosfolípidos de plaquetas activadas.

La vía extrínseca se inicia cuando la sangre contacta con los tejidos dañados en los que se genera el factor tisular (FT), expresado en células dañadas, subendotelio y superficie de monocitos. Forma un complejo con el FVII al que activa y en conjunto con el Ca^{2+} activan al FX.

Ambas vías confluyen en la activación del FX y se continúan en una vía común que finaliza con la formación de trombina. Gracias a la cual el fibrinógeno se transformará en monómeros y posteriormente polímeros de fibrina que se estabilizarán gracias al FXIII, activado también por la trombina^{43,44}.

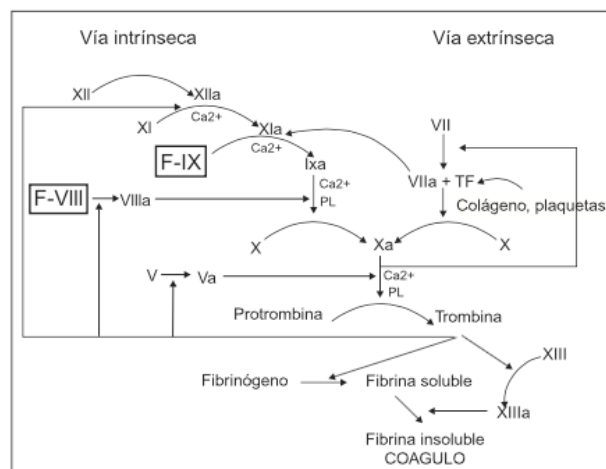


Figura 1. Fases de la coagulación según el modelo clásico. F: factor. a: activado



(modelo actual) (Figura 2)⁴⁶

En la actualidad se considera, a diferencia del modelo clásico, que las dos vías van unidas desde el inicio del proceso.

En la Fase Inicial de la cascada de coagulación se genera FT en la superficie monocitaria que forma un complejo junto al FVII. Esta unión activa, a través del FIX, al FX lo que produciría una pequeña cantidad de trombina que junto con el Ca^{2+} de la sangre y los fosfolípidos de la plaqueta activaría a los factores V, VIII, IX y XI y aceleraría la activación de las plaquetas (Fase de Amplificación). El proceso de retroalimentación entre trombina y plaqueta y la activación de todos estos factores activa grandes cantidades de FX (Fase de Propagación) y finalmente de fibrina^{43,45,46}.

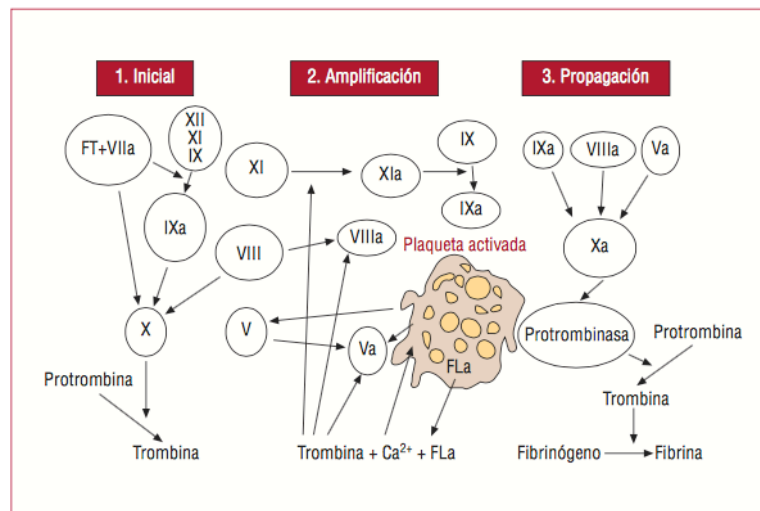


Figura 2. Fases de la coagulación según el modelo actual

Figura 2. Fases de la coagulación según el modelo actual

Al proceso de adhesión, agregación, activación y liberación de gránulos plaquetarios se le conoce como *hemostasia primaria* y a los procesos de activación de la coagulación y fibrinólisis se llama *hemostasia secundaria*.

- 4. ELIMINACIÓN DEL DEPÓSITO DE FIBRINA (FIBRINOLISIS)

Cascada enzimática regulada de forma específica por una serie de activadores e inhibidores que generan la conversión de fibrina, formada durante la coagulación, a sus productos de degradación por acción de la plasmina. La generación de plasmina libre en la superficie del trombo conduce a la lisis de la fibrina, dando lugar a los productos de degradación de la fibrina (Figura 3)⁴⁷.

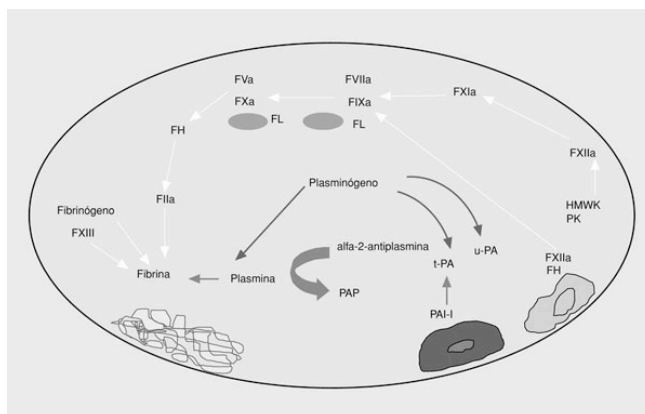


Figura 3. Esquema de la fibrinólisis

Se consideran activadores del proceso de fibrinólisis la activación del plasminógeno (mediada por el activador tisular del plasminógeno (tPA) (principal activador) o por el FXII) y el activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA).

Entre los inhibidores destacarían el inhibidor del plasminógeno, los inhibidores de los activadores del plasminógeno (PAI-1 y PAI-2) y α -2 antiplasmina^{43,47}.

2.3 ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN

- 2.3.1 ALTERACIÓN DE LAS PLAQUETAS

- **Trombocitopenias.** Se considera trombocitopenia cifras de plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$. Son de origen central o periférico, causadas por algunos fármacos (tabla 7), sustancias radioactivas, infecciones, metástasis, sepsis, CID y hemorragias intensas entre otras⁴³.

SUPRESIÓN DE LA PRODUCCIÓN	DESTRUCCIÓN INMUNE
Citarabina, Daunorrubicina, Ciclofosfamida, Busulfán, Metotrexate, Tiacidas, Etanol, Estrógenos.	Heparina, Quinina, Quinidina, Sales de Oro, Indometacina, Sulfamidas, Rifampicina, Penicilina, AAS, Valproato, Carbamacepina, Carbamacepina, Arsénico, Cimetidina, Ranitidina, Furosemida, Tiacidas, Alfametildopa, Interferon, Digoxina.

Tabla 7 . Fármacos capaces de producir trombocitopenias

- **Trombocitopatías.** Son defectos congénitos o adquiridos en la función plaquetaria. Generalmente, presentan tendencias hemorrágicas moderadas con recuentos plaquetarios y tiempos de hemorragia normales.



- **Antiagregantes plaquetarios.** Es muy frecuente la ingesta de antiagregantes plaquetarios en nuestra sociedad. Los principales fármacos con acción antiagregante de uso domiciliario son el Ácido Acetilsalicílico (AAS), Clopidogrel, Prasugrel o Ticagrelor.

De todos los agonistas liberados tras la activación plaquetaria, el ADP es uno de los más importantes para reclutar plaquetas y propagar el trombo arterial. Los inhibidores del receptor ADP P2Y₁₂ son el Clopidogrel y Prasugrel (profármacos derivados de la Tienopiridina) y el Ticagrelor (ciclopentil-triazolopirimidina), muy usados actualmente en la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares y cerebrales, cuyo principal efecto adverso es el riesgo de hemorragia ⁴⁸.

- 2.3.2 ALTERACIÓN DE LA PARED VASCULAR

Las alteraciones de la pared vascular, denominadas púrpuras angiopáticas o vasculares, pueden causar hemorragias espontáneas o tras ligeros traumatismos, generalmente cutáneas y leves. Las pruebas básicas de coagulación y recuento plaquetario suelen ser normales. Las hay congénitas o adquiridas.

- 2.3.3 ALTERACIÓN DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN

- **Coagulopatías congénitas.** Alteración de los factores implicados en el sistema de coagulación, de incidencia baja⁴⁹.

- **Coagulopatías adquiridas.** Pueden deberse a un defecto en los factores formadores de fibrina, a un exceso de su consumo o hiperdestrucción así como a la presencia de anticoagulantes circulantes. A continuación se describen las más frecuentes.

DÉFICIT DE FACTORES DEPENDIENTES DE VITAMINA K

Se debe a la presencia de hepatopatías y fundamentalmente a la ingesta de anticoagulantes orales (ACO) antagonistas de la vitamina K (vitK), como Warfarina y Acenocumarol que impiden que dicha vitamina haga de cofactor en la activación de los FII, FVII, FIX, FX. Tienen un margen terapéutico estrecho y requieren una monitorización periódica para mantener unos niveles de seguridad y eficacia, a través de The International Normalized Ratio (INR) o Tiempo de Protrombina (TP) pruebas que evalúan específicamente la vía extrínseca y común de la coagulación (VII, X, V, II, I). El antídoto sería la propia vitK.



Por ello, desde hace varios años se están desarrollando nuevas terapias farmacológicas más específicas, seguras y eficaces como son los denominados “Nuevos Anticoagulantes orales” (NACO) Dabigatrán (Inhibe FIIa) y Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán (Inhiben FXa)⁵⁰⁻⁵¹.

ANTICOAGULANTES ADQUIRIDOS

Debido a la presencia de anticuerpos de proteínas de la hemostasia y fundamentalmente a los efectos de la Heparina.

La Heparina no fraccionada (HNF) o Heparina sódica ejerce su efecto anticoagulante a través de la activación de la antitrombina, que inhibe principalmente a la trombina y al FXa. Se une de forma no específica a proteínas plasmáticas, macrófagos y células endoteliales, por lo que el efecto anticoagulante varía ampliamente entre pacientes y es difícil de predecir, ya que parte de la Heparina queda inactivada. La dosis se ajusta según el valor del Tiempo Parcial Tromboplastina activada (TTPA) que es sensible a la acción de la Heparina y detecta anomalías específicas en la vía intrínseca y vía común de la coagulación (XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I). La protamina sería el antídoto.

La Heparina de bajo peso molecular (HBPM) es un derivado de degradación de HNF con mayor efecto anticoagulante sobre FX que sobre la trombina y menor unión a proteínas, lo que le confiere un efecto más predecible y una vida media más larga. No es necesaria la monitorización del efecto anticoagulante de la HBPM midiendo los niveles de anti Xa. Únicamente puede tener valor en mujeres gestantes, en valores extremos de peso corporal y en función renal deteriorada.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

Activación intravascular de la coagulación sin localización específica, desencadenado por múltiples causas (sepsis, politraumatismo y lesiones tisulares, cirugía mayor, neoplasias sólidas, anomalías vasculares...) que se origina a partir de la lesión de la microvascularización produciendo trombosis y hemorragia (con dominancia de una de ellas o simultáneas).

La forma mas común sería en forma de hemorragias cutáneas de los tejidos lesionados hasta hemorragia masiva vital. No existe una única prueba de laboratorio que permita establecer el diagnóstico, pero se acepta una plaquetopenia con alargamiento del TP y TTPA en presencia de productos de degradación de la fibrina (DDímero) y de una enfermedad subyacente asociada con CID.



3. HEMORRAGIA CEREBRAL

3.1. DEFINICIÓN

La hemorragia intracerebral (HIC) se define como la extravasación de sangre dentro de la cavidad craneal, secundaria a la rotura de un vaso sanguíneo, arterial o venoso. Representa el 10-15% de todos los ictus⁵². Es una de las localizaciones potencialmente más graves de los fenómenos hemorrágicos.

Dependiendo de la etiología se clasifica en Primaria (la más frecuente, 80%), debida fundamentalmente a la rotura de cualquier vaso del encéfalo, cuya pared se ha debilitado por procesos degenerativos o Secundaria (20%) por rotura de vasos congénitamente anormales (aneurismas, fístulas y malformaciones arteriovenosas), neoformados (hemorragia intratumoral) o inflamados o por alteraciones en la coagulación.

La causa más frecuente de HIC primaria es la hipertensión arterial (HTA) (85% de los casos de HIC); sin embargo, de HIC secundaria es multicausal (Tabla 8).

Según la localización de la hemorragia puede considerarse lobar, profunda o subcortical, cerebelosa, en tronco cerebral, intraventricular o subaracnoidea⁵³.

Con el fin de facilitar la comparación de estudios, el Scientific and Standardization Committee, de la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia publicó una recomendación para la definición armonizada de **hemorragia grave** en los pacientes no quirúrgicos⁵⁴ y posteriormente en los quirúrgicos⁵⁵: (*versión traducida y resumida*)

“Cualquier hemorragia que provoque un sangrado fatal y/o sintomático en un área crítica (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, pericárdica, articulación no operada o intramuscular con síndrome compartimental). Una hemorragia inesperada y prolongada que cause inestabilidad hemodinámica con caída de Hb de al menos 1,24 mmol L (2gr/dl), necesidad de 2 o más unidades de sangre total o glóbulos rojos o una hemorragia de herida quirúrgica que requiera segunda intervención” .

Paralelamente, la OMS estableció una clasificación para definir la gravedad de la hemorragia (Tabla 9).

En ambas clasificaciones, la HIC se define como al menos grave o incapacitante. Y es que las secuelas neurológicas derivadas de un sangrado pueden provocar daño



cerebral que abarque desde un ligero déficit neurológico (motor, cognitivo, conductual, emocional) hasta una importante incapacidad funcional e incluso la muerte.

Hipertensión arterial
Malformación vascular
Aneurismas (saculares, micóticos)
MAV, fistula arteriovenosa
Angioma venoso
Cavernoma
Telangiectasia
Enfermedades hematológicas
Afibrinogenemia
Déficit de factor de von Willebrand
Púrpura trombótica trombocitopénica idiopática
Leucemia
Síndrome de hiperviscosidad
Mieloma múltiple
Coagulación intravascular diseminada
Trombopenias primarias o secundarias a fármacos
Angiopatía cerebral amiloidea
Vasculitis
Multisistémica
Aislada del sistema nervioso central
Síndrome de Moyamoya
Trombosis venosa central
Tumores: primarios y metastásicos
Enfermedades infecciosas
Tuberculosis
Brucelosis
Leptospirosis
Micosis
Simpaticomiméticos
Anfetaminas (anfetamina, metanfetamina)
Cocaína
Crack
Norefedrina, efedrina, fenciclidina
Fibrinolíticos

Tabla 8. Etiología de la HIC

Escala de la OMS para definir la gravedad de las hemorragia
Grado 0
• ninguna
Grado 1 (Hemorragia menor)
• petequias/equimosis
• epixtasis/hemorragia orofaríngea < 1 hora
• hemorragia oculta en heces (de trazas a +1)
• hemoglobinuria (de trazas a +1)
• hemorragia retiniana sin alteración de la visión
• hemorragia vaginal mínima
Grado 2 (Hemorragia moderada)
• melenas, hematemesis, hemoptisis, hematuria, hematoquecia o hemorragia vaginal que no requiera transfusión de hematíes
• epixtasis/hemorragia orofaríngea > 1 hora
• hemorragia oculta en heces (superior a +2)
• hemoglobinuria (superior a +2)
Grado 3 (Hemorragia grave)
• melenas, hematemesis, hemoptisis, hematuria, hematoquecia o hemorragia vaginal que requiere transfusión de hematíes
• hemorragia del SNC detectado por TAC, sin consecuencias clínicas
• hemorragia en los sitios de punción o inserción de catéteres que requiere transfusión de hematíes
Grado 4 (Hemorragia incapacitante)
• hemorragia retiniana con reducción de la visión
• hemorragia del SNC con signos y síntomas neurológicos
• hemorragia en órganos vitales (pulmón, intrapericardio)
• hemorragia masiva con compromiso hemodinámico
• hemorragia fatal independientemente de la localización

Tabla 9. Gravedad de la Hemorragia, según la OMS



3.2 CÁNCER Y HEMORRAGIA

Es un hecho comprobado que las células tumorales interactúan con todos los componentes esenciales del sistema hemostático.

Como se ha comentado en el apartado 2.3 (Alteraciones de la Coagulación), el desarrollo de cualquier neoplasia o el propio acto quirúrgico puede activar de una forma descontrolada y continuada el sistema de hemostasia con incapacidad para neutralizar la coagulación por parte de los inhibidores fisiológicos con la consiguiente fibrinólisis secundaria, desarrollando procesos trombóticos, hemorrágicos o ambos (CID).

Durante su crecimiento, las neoplasias intracraneales también activan estos procesos hemostáticos con posibilidad de afectación cerebrovascular.

Cabe destacar que la HIC es la presentación de inicio en sólo el 5-10% de los tumores cerebrales, y ocurre especialmente en sus formas malignas como el Glioblastoma multiforme, y en metástasis (de melanoma, pulmón y células renales, principalmente).

Sin embargo, es frecuente el hallazgo de pequeños focos necrohemorrágicos en el momento del diagnóstico por ruptura de vasos anómalos, durante la invasión del parénquima, sin ser hemorragias de consideración. Habitualmente, se caracterizan por ser hematomas localizados a nivel subcortical, de aspecto maligno, con significativo edema perilesional, captación irregular y anillo de hemosiderina ausente o incompleto

56-59

3.3 FACTORES DE RIESGO HEMORRÁGICO

3.3.1 Preoperatorio. Evaluación anestésica

3.3.1.1 Generalidades

El propósito de la evaluación en la Consulta de Anestesia es la optimización y planificación de la intervención quirúrgica y el propio acto anestésico con la finalidad de maximizar la seguridad del paciente y reducir la morbilidad perioperatoria.

La Declaración de Helsinki publicada en 2010⁶⁰ para la seguridad del paciente en Anestesiología, considera la entrevista preoperatoria como un elemento esencial de la calidad asistencial y la seguridad anestésica.



Los tres pilares básicos de la evaluación preoperatoria son una detallada Historia Clínica (HC), una minuciosa exploración física y la solicitud de las pruebas diagnósticas pertinentes, ya sean las estándar (radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG) y analítica sanguínea general) o específicas que permitan detectar factores de riesgo (FR) de complicación quirúrgica evitables o tratables.

Para facilitar esta valoración y la petición de dichas pruebas específicas, el National Institute for Clinical Excellence del NHS⁶¹, establece una clasificación en base a la estimación de hemorragia severa o inadvertida, el tiempo quirúrgico y la recuperación posterior concediendo el grado máximo de complejidad a las intervenciones neuroquirúrgicas por su potencial de complicaciones.

De todas esas posibles complicaciones, el sangrado cerebral sería una de las más temidas, potencialmente mortal y con frecuencia asociado a mal pronóstico funcional⁶².

Por eso es primordial, en esa primera evaluación detectar a través de la anamnesis posibles coagulopatías no diagnosticadas e interrogar también sobre características de hemorragias a familiares, tratando de disminuir el riesgo hemorrágico, incluido el provocado por fármacos, todo ello con la finalidad de reducir la morbi-mortalidad perioperatoria.

3.3.1.2 Factores de riesgo preoperatorios

En este apartado se pretende además describir aquellos factores ya conocidos, que presumiblemente, podrían incrementar el riesgo de HIC tras neurocirugía⁶³⁻⁶⁵.

NO MODIFICABLES:

- Edad, Sexo, Raza
- Antecedentes de neoplasia previa, tratada o no con QT-RT
- Alteraciones hematológicas congénitas

El riesgo de cualquier hemorragia se incrementa con la edad y en el caso de la cerebral, es claramente más prevalente en la raza afroamericana que en sujetos de raza caucásica.

La relación del género con la HIC ha sido motivo de controversia en los diferentes estudios. A pesar de la publicación de una revisión sistemática (Stroke 2003)⁶⁶ sobre los FR para presentar HIC que consideraba que la edad y el sexo



masculino estaban claramente asociados, las diferencias por género siguen sin estar claras, ya que podrían estar influenciadas por otros factores (Stroke 2015)⁶⁷.

Cualquier proceso cerebral, vascular o neoplásico, y las alteraciones hematológicas, podrían también incrementar el riesgo de hemorragia perioperatoria.

MODIFICABLES:

- FR cardiovascular: HTA, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM), Dislipemia (DLP), Obesidad, Tabaquismo/ alcohol/ drogas
- QT-RT
- Fármacos habituales: antiagregantes, anticoagulantes, antihipertensivos, corticoides, anticonvulsivantes

No cabe duda que la HTA es considerada como el principal FR para sufrir un evento cardiovascular y cerebral^{63,66} y que su control farmacológico disminuye el riesgo de sangrado.

La ingesta moderada o abundante de alcohol, así como el tabaco y el consumo de drogas (principalmente cocaína), también incrementan las posibilidades de sufrir una HIC ^{63,66,68-71}.

Sin embargo, el resto de FR cardiovascular, que incrementan claramente el riesgo de eventos coronarios, generan cierta controversia en relación a la HIC.

Un meta-análisis llevado a cabo por la Universidad de Cambridge⁷², demostró que la DM confiere mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares e ictus (isquémico y hemorrágico) y que su control estricto disminuye la mortalidad, contrastando con la DLP, fuertemente relacionada con la enfermedad coronaria, pero sin demostrarse relación con el ictus hemorrágico^{66,73,74-77}. Sin embargo, la obesidad podría incrementar el riesgo de HIC, a través de los factores anteriormente descritos (HTA principalmente, DM y DLP)⁷⁸.

También la QT y RT podrían incrementar el riesgo de toxicidad cardiovascular y neurológica^{79,80} a través de la citotoxicidad no específica a células tumorales y sanas en cualquier momento del tratamiento.

De todos los fármacos domiciliarios que podrían intervenir en el curso del sangrado cerebral, como es obvio, destacan los antiagregantes y anticoagulantes. No sólo es más frecuente en estos pacientes, si no que cuando sucede también es más grave que en los no tratados⁸¹.

La cefalea tumoral precisa, en muchas ocasiones, terapia corticoidea, para reducir el edema vasogénico perilesional. A pesar del beneficio clínico, el uso



prolongado de corticoides podría producir fragilidad vascular con riesgo sangrado (principalmente en piel y gastrointestinal), además de HTA⁸²⁻⁸⁴.

La epilepsia constituye otro de los síntomas con mayor repercusión en la calidad de vida de los pacientes con tumor cerebral. Debido al potencial epileptógeno de algunos tumores y su efecto masa es frecuente el inicio de profilaxis preoperatoria⁸⁵⁻⁸⁷. Algunos estudios asocian el uso de AVP con un déficit reversible de FXIII⁸⁸⁻⁹¹.

3.3.2 Intraoperatorios. Cirugía

Independientemente del estado previo del paciente y los FR preoperatorios descritos en el apartado anterior, las características que rodean al propio tumor y a la cirugía pueden influir conjuntamente en la aparición de hemorragia postoperatoria.

El origen y naturaleza histológica del tumor, sus características, localización, tamaño y estado del tejido circundante pueden determinar la técnica utilizada, el tiempo de hemostasia para la estabilización del lecho quirúrgico y la duración del procedimiento.

A los factores dependientes del tumor, se debe sumar la meticulosidad y experiencia del Neurocirujano para el abordaje, junto con la del Anestesta. Son pacientes muy vulnerables neurológicamente a la inestabilidad hemodinámica por lo que el manejo y la actuación en caso de complicación es fundamental.

Una tumoración abigarrada y muy vascularizada, de gran volumen precisará de técnicas más minuciosas para su resección con más tiempo de hemostasia y una mayor duración de la intervención, incrementando todo ello la posibilidad de complicaciones perioperatorias.

Afortunadamente, son muchos los avances desarrollados en los últimos años para tratar de controlar el sangrado intraoperatorio. El acceso mínimamente invasivo evitando los abordajes transcraneales, la microcirugía y cirugía esterotáxica con posibilidad de aspiración ultrasónica (Cavitron®), radiofrecuencia y otros instrumentos de destrucción, junto con los avanzados sistemas de navegación y los nuevos materiales hemostáticos permiten mayor orientación y delimitación de los márgenes tumorales, menor exposición, mejor hemostasia y disminución de las complicaciones perioperatorias⁹²⁻⁹⁶.



3.3.3 Postoperatorios. UCI

La complejidad de la propia cirugía y el potencial de complicaciones postoperatorias hacen que los pacientes intervenidos de tumor cerebral necesiten una vigilancia y atención especializada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Desde el inicio es un postoperatorio potencialmente complejo, que requiere mantener una estabilidad hemodinámica, respiratoria y cardiovascular que asegure una correcta presión de perfusión y oxigenación cerebral evitando el sangrado o la isquemia.

Es una prioridad prevenir el edema cerebral, la hidrocefalia, convulsiones y trombosis venosa, corregir las alteraciones bioquímicas, hidroelectrolíticas y de la temperatura ya que pueden comprometer el pronóstico neurológico.

La detección de anomalías en la exploración o neuromonitorización durante el postoperatorio inmediato, conlleva la realización de pruebas de imagen para descartar complicación neuroquirúrgica.

Como todo paciente crítico, el enfermo sometido a intervenciones neuroquirúrgicas puede sufrir otras complicaciones no neurológicas (las más frecuentes relacionadas con la infección sistémica y asistencia respiratoria).

La detección y tratamiento precoz de todas ellas, disminuirá los días de Ventilación Mecánica Invasiva (VMI), estancia en UCI y la mortalidad, considerados aspectos principales de la calidad asistencial⁹⁷⁻¹⁰⁰.

3.4 PARÁMETROS ANALÍTICOS

En el año 2001, se publicó la definición oficial de marcador biológico o biomarcador¹⁰¹, definida como aquella característica que puede ser medida de forma objetiva, y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica.

A continuación se describen los posibles marcadores biológicos, objeto de estudio.

3.4.1 Hemograma y Coagulación estándar

En todo screening preoperatorio se solicita una analítica sanguínea general con equilibrio ácido base, bioquímica, hemograma y coagulación estándar, de inicio.



Los resultados de dicha analítica permiten descartar y tratar alteraciones que podrían complicar la intervención como una anemia, trombopenia, una insuficiencia respiratoria o renal, alteraciones electrolíticas... Para la mayoría de las cirugías sería suficiente.

El hemograma permite conocer el estado de las tres series celulares (glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas) y detectar alteraciones, fundamentalmente, cuantitativas.

El apartado de coagulación estándar valora:

- **INR** o **TP**: sensible a los ACO, evalúa la vía extrínseca y común de la coagulación (FVII, FX, FV, FII, FI)
- **TTPA**: sensible a la HNF, evalúa la vía intrínseca y común de la coagulación (FXII, FXI, FIX, FVIII, FX, FV, FII, FI)
- **Actividad de Protrombina (AP)** (FII)
- **Fibrinógeno derivado (Fb)** (FI)

3.4.2 Coagulación específica

La cirugía intracraneal es una intervención de máximo grado de complejidad por el riesgo de complicaciones graves.

Durante la cirugía intracraneal, se producen alteraciones de la hemostasia, tanto de la coagulación como de la fibrinólisis, que se atribuyen a la interacción de las propias células tumorales con todos los componentes esenciales del sistema, o a la influencia de la propia intervención, lo que podría explicar la existencia de sangrados diferidos cuando no existen otros factores, y se asume una meticulosa hemostasia quirúrgica¹⁰²⁻¹⁰⁵.

La integridad funcional del sistema hemostático es un requisito previo para la realización segura de los procedimientos neuroquirúrgicos. Para supervisar la capacidad de coagulación individual y detectar deficiencias en la generación de fibrina, las pruebas estándar son efectivas.

Sin embargo, algunas de las alteraciones que presentan asociación con el sangrado de localización cerebral cursan con pruebas de coagulación normales.



3.4.2.1 FXIII

El FXIII es una protransglutaminasa fundamental en la etapa final de la coagulación sanguínea.

La fuerza del coágulo de fibrina depende principalmente del FXIII, que polimeriza el coágulo friable inicial de fibrina, conformando coágulos estables, rígidos y resistentes a la fibrinólisis. Sin embargo, el FXIII no sólo participa en el paso final del proceso de coagulación, sino que también contrarresta la degradación fibrinolítica del coágulo estable recién formado. Numerosas han sido las publicaciones que defienden la implicación funcional del FXIII en los procesos tanto hemostáticos como fibrinolíticos^{103,106-108}.

Ante un déficit de FXIII es posible la formación del coágulo, pero comienza a romperse a las 24-48 h debido a la débil reticulación de la fibrina, que conduce a episodios posteriores de sangrado.

Existen dos formas de déficit, la congénita y la adquirida.

La congénita es un trastorno infrecuente (un individuo de cada 1-3 millones), autosómica recesiva y se divide en tipo I (defecto cuantitativo) y tipo II (defecto cualitativo). Se asocia a hemorragia del cordón umbilical, de mucosas y tejidos blandos, mala cicatrización de heridas, aborto involuntario recurrente, persistente retraso o sangrado recurrente tras cirugía y HIC grave, siendo ésta la principal complicación y puede ocurrir espontáneamente o tras un traumatismo o cirugía. Se debería considerar el diagnóstico precoz y el control de la deficiencia grave de FXIII.

En la forma adquirida se produce reducción significativa de FXIII (por fallo en la síntesis o hiperconsumo) bajo determinadas condiciones de estrés (cirugía mayor, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, sepsis, CID...).

Los síntomas clínicos pueden ser indicativos de la deficiencia pero el diagnóstico debe basarse en pruebas de laboratorio específicas. A no ser que haya otro trastorno de coagulación concomitante, las pruebas estándar son normales¹⁰⁹⁻¹¹⁸.

La hemorragia postoperatoria relacionada con esta deficiencia ha sido descrita en varios campos. Sin embargo, hasta hace unos años no había datos de su incidencia y relevancia clínica en procedimientos neuroquirúrgicos. Hasta que Rüdiger^{102,114} y Gerlach¹¹⁵ empezaron a publicar a partir del año 2000 diversos estudios relacionados con el déficit de FXIII en pacientes sometidos a cirugía intracraneal y su relación con la HIC concluyendo que su determinación y reemplazo con FXIII recombinante en caso de déficit podría prevenir el tan temido sangrado¹¹⁹⁻¹²².



3.4.2.2 DDímero

La disolución de la fibrina ligada, generada al final de la coagulación, conduce a la formación de productos específicos para su degradación, incluyendo el DDímero, que puede ser determinado en sangre total y plasma utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra epítomos localizados en el fragmento de DDímero.

Su actividad es un reflejo global de la formación y lisis de los coágulos y dado que no se puede generar *in vitro* tras la recogida de la sangre, su determinación se considera reflejo de la actividad hemostática *in vivo*.

Aun elevado en numerosas condiciones (Tabla 10)^{104,123,24}, entre otras la cirugía y el propio tumor, el DDímero podría tener relación con la predicción de la HIC en los tumores cerebrales reflejando la activación fisiológica de las vías de coagulación y posterior fibrinólisis en presencia de sangrado¹²⁵⁻¹³⁰.

Increasing DD level		
Pathological	Physiological	Decreasing DD level
Severe infections	Psychological stress	Vitamin K antagonists
Traumas	Pregnancy	Heparin
Surgery	Delivery	Physical activity
Burns	Aging	
Tissue infarction	Race (black population)	
Advanced cancer	Cigarette smoking	
Disseminated intravascular coagulation	Functional disability	
Pre-eclampsia	Age of thrombus	
Sickle cell anemia	Volume of thrombus	
Renal failure		
Liver impairment		
Acute hemorrhage		
Arterial or venous thrombosis		

Tabla 10. Condiciones y causas que alteran los niveles de DDímero

3.4.2.3 Fibrinógeno von Clauss (FvC)

El Fb plasmático, glicoproteína de la cascada de la coagulación, es uno de los principales determinantes de la viscosidad y flujo sanguíneos. Se sintetiza principalmente a nivel hepático y tiene una vida media de 100 horas, durante las cuales se degrada lentamente en dímeros¹³¹. Además participa en procesos de aterogénesis y trombogénesis y es considerado reactante de fase aguda¹³²⁻¹³⁴. Su concentración oscila entre 2 y 4 g/L y puede variar según los métodos de medición y en determinadas situaciones clínicas (Tabla 11), como el cáncer.



Su medición permitiría detectar y monitorizar algunas de las afecciones que cursan con alteración del Fb (Tabla 12) y que podrían comprometer la vida del paciente, como el sangrado. Para ello, se han empleado numerosos métodos de laboratorio, desde funcionales hasta directos, para su determinación, entre ellos destaca el de Clauss. Las determinaciones de Fb derivado a partir del TP en coagulómetros automatizados no son fiables para el manejo de la HM.

El método Clauss mide el índice de conversión del fibrinógeno en fibrina en una muestra de plasma diluido en presencia de exceso de trombina. Cuando ese plasma se coagula por el exceso de trombina, el nivel de Fb es inversamente proporcional al tiempo de coagulación. Se reconoce como el método más idóneo por su gran precisión, rapidez, reproducibilidad y sensibilidad en los resultados¹³⁵.

Son varios los estudios y guías sobre hemorragia que recomiendan la determinación y reemplazo del déficit de Fb, para lograr la adecuada firmeza del coágulo y disminuir así el riesgo de HIC postoperatoria^{102,115,136-139}.

Elevated fibrinogen
Increasing age and female sex
Season
Pregnancy and oral contraception
Post-menopausal women
Acute phase reaction
Smoking
Acute exercise
Disseminated malignancy
Reduced fibrinogen
Afibrinogenaemia, hypofibrinogenaemia
Decompensated liver disease
Viral hepatitis
DIC
Haemodilution

Tabla 11. Factores que influyen en los niveles de Fb

Investigation of a haemorrhagic state (afibrinogenaemia, hypofibrinogenaemia, acquired or congenital dysfibrinogenaemia)
Investigation of unexpected prolonged/abnormal coagulation tests
Detection of DIC
The establishment and monitoring of prolonged thrombolytic therapy
During Arvin therapy
Risk assessment profiling for arterial disease
Commercial use (diagnostics industry, pharmaceutical industry, blood transfusion service) for quality monitoring and potency assignment (e.g. factor VIII and fibrinogen concentrates)

Tabla 12. Utilidades clínicas para la determinación de Fb



4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La incidencia de cáncer aumenta progresivamente. Se trata de un grave problema sanitario considerado la segunda causa de mortalidad en nuestro medio, y una de las principales causas de ingreso hospitalario y morbimortalidad en el mundo desarrollado.

En relación a los tumores cerebrales, la cirugía intracraneal es habitualmente el tratamiento de elección. Si bien es cierto que el riesgo y la mortalidad quirúrgica han disminuido en los últimos años, la complejidad de estas intervenciones puede desencadenar complicaciones potencialmente mortales. De todas ellas, la hemorragia cerebral es la más temida por su mal pronóstico funcional. Se sabe que algunos antecedentes personales, las características del propio tumor y determinadas situaciones clínicas, unido a la alteración hemostática del propio acto quirúrgico e intrínseca de los pacientes con cáncer, pueden favorecer dicho sangrado.

A pesar de la controversia actual sobre la necesidad de una coagulación estándar en todos los preoperatorios, pues únicamente evalúa parte del sistema hemostático, podría identificar alteraciones que contribuyeran a la hemorragia. Sin embargo, existen coagulopatías más específicas, no estudiadas de rutina, que cursan con pruebas estándar sin alteraciones pero con mayor riesgo hemorrágico.

Entre ellas destacan las alteraciones en los niveles de diversas moléculas que intervienen en la hemostasia sanguínea. El FXIII, implicado funcionalmente en procesos hemostáticos y fibrinolíticos, siendo el encargado de la estabilización del coágulo y cuyo déficit estaría relacionado con la hemorragia cerebral. El DDímero, reflejo de la activación hemostática ante el sangrado y cuya elevación perioperatoria pondría de manifiesto la activación fisiológica de las vías de coagulación y posterior fibrinólisis sistémica. Y por último, el Fb determinado por el método von Clauss, fundamental para la firmeza del coágulo y considerado también reactante de fase aguda, con valor predictivo sobre la gravedad de la hemorragia, la precocidad y la severidad.

Son numerosas las publicaciones que conceden interés a la determinación de estos factores y su relación con la HIC, supuestamente injustificada en muchas ocasiones. Sin embargo son escasos, y ninguno de forma conjunta, los estudios prospectivos y consistentes hasta la fecha que analicen todos estos marcadores.

Por tanto, la detección de estas alteraciones hemostáticas perioperatorias, y su adecuado control, podría disminuir la HIC en la cirugía intracraneal.



5. OBJETIVOS

5.1 PRINCIPAL

- Evaluar las **alteraciones específicas** de la coagulación (FvC, DDímero, FXIII) como marcadores de riesgo hemorrágico en el perioperatorio de tumor cerebral.

5.2 SECUNDARIOS

-Evaluar las **alteraciones estándar** del hemograma y coagulación como marcadores de riesgo de HIC en el perioperatorio de tumor cerebral.

-Analizar, en este contexto, si la determinación de los parámetros específicos mejora la predicción de riesgo hemorrágico de los estándar.

-Evaluar determinados antecedentes personales, condiciones tumorales, clínico-quirúrgicas y del postoperatorio como marcadores de riesgo hemorrágico tras cirugía de tumor cerebral.

-Analizar si la HIC prolonga la estancia en UCI y aumenta la mortalidad.

- Conocer la prevalencia de las complicaciones clínicas, incluida la hemorrágica, tras cirugía de tumor cerebral.



CAPÍTULO II: HIPÓTESIS





1. HIPÓTESIS GENERAL

-La determinación de parámetros analíticos perioperatorios y las condiciones clínico-quirúrgicas se comportan como marcadores de riesgo hemorrágico en cirugía de tumor cerebral.

2. OTRAS HIPÓTESIS

-La determinación de parámetros analíticos específicos (FvC, DDímero, FXIII) predice la complicación hemorrágica en el postoperatorio de tumor cerebral.

-La predicción de HIC, hasta ahora por parámetros analíticos estándar (hemograma y coagulación), mejora con la determinación de parámetros específicos.

-Determinados antecedentes personales, características del tumor, de la intervención quirúrgica y condiciones del postoperatorio inmediato son marcadores de riesgo hemorrágico en el perioperatorio de tumores cerebrales.

-La HIC es una complicación grave del postoperatorio de tumor cerebral que aumenta la mortalidad.





CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODO





1. ESTUDIO

Se trata de un estudio analítico, observacional, longitudinal y prospectivo, realizado en la Sección de Traumatología del Servicio de Medicina Intensiva en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza, en el periodo comprendido entre Julio de 2013 y Diciembre de 2014 (18 meses).

2. POBLACIÓN Y MUESTRA

1.1 ENMARQUE POBLACIONAL

El HUMS está situado en la ciudad de Zaragoza, capital de Provincia y de la Comunidad Autónoma de Aragón.

Según el Decreto 182/2014, de 4 de noviembre, del Gobierno de Aragón el mapa sanitario de la Comunidad quedaría distribuido en 8 sectores (Figura 4). El Sector Zaragoza 2 tiene como hospital de referencia al complejo Miguel Servet, principal centro sanitario de Aragón. Cuenta con más de 1.300 camas y 36 quirófanos, 2 de ellos de Neurocirugía.



Figura 4. Mapa actualizado de los Sectores Sanitarios de la Comunidad Autónoma de Aragón



2.2 MUESTRA

2.2.1 Selección de la muestra

Las personas pertenecientes a la población mencionada, con sospecha de lesión cerebral neoplásica, fueron remitidas a la Consulta de Neurocirugía para valoración. Desde allí se solicitaban las pruebas diagnósticas pertinentes, que confirmaran la lesión cerebral.

Una vez diagnosticado, el tiempo medio de espera hasta la intervención fue de aproximadamente 1 mes. Se priorizaron aquellos tumores que por las características del paciente o del propio tumor, requirieron intervención más urgente. La asignación de las cirugías fue al azar entre los componentes del equipo, todos ellos experimentados neurocirujanos en intervenciones de tumor cerebral.

2.2.2 Criterios de inclusión:

- Adultos, mayores de 18 años.
- Consentimiento Informado (CI) del paciente o familiar.
- Intervenidos de tumor cerebral primario, recidiva o metástasis por el Servicio de Neurocirugía del HUMS.
- Intervención programada (no urgente).
- Ingreso en la UCI de Traumatología tras la cirugía.

2.2.3 Criterios de exclusión:

- Rechazo del paciente (o tutor legal) a participar en el estudio.
- No cumplimiento de cualquiera de los criterios de inclusión.

2.2.4 Criterios de eliminación:

- Fallecimiento previo al ingreso en la UCI.
- Pacientes cuyas muestras sanguíneas no fueron debidamente enviadas, procesadas o analizadas en el laboratorio de coagulación y por tanto, no se dispone de todos los parámetros sanguíneos a estudio.
- Anatomía patológica de la pieza extraída durante la cirugía, no correspondiente con tejido tumoral.



3. CONTROL DE CALIDAD.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

3.1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía publicada sobre HIC en el contexto de tumores cerebrales y factores que podrían favorecerla, tanto en inglés como en español sin límites en la búsqueda. Las principales fuentes de información bibliográfica consultadas fueron Medline (en su versión PUBMED) y Cochrane Library a partir de combinaciones de palabras clave, solicitando a la Biblioteca del HUMS aquellos artículos que presentaban límite de acceso. Se analizaron además referencias bibliográficas de dichos artículos con el fin de rescatar otros estudios susceptibles de ser incluidos para la revisión. Además también se revisaron las principales Guías de Práctica Clínica relacionadas con el estudio así como libros, tratados médicos y registros epidemiológicos actuales nacionales e internacionales.

Las citas bibliográficas siguen las normas Vancouver.

3.2 REQUISITOS CIENTÍFICOS. EVALUACIÓN Y AUTORIZACIÓN

El presente proyecto de investigación cumple los principios éticos promulgados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Fue considerado y aprobado, por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), adscrito al Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón. Dicha institución, se encarga de velar por la correcta aplicación de los principios metodológicos, éticos y legales en todos los ensayos clínicos y proyectos de investigación que proceda, realizados en la Comunidad. (Anexo 1)

La Subdirección Médica, la Comisión de Docencia y los Jefes de Servicio de Medicina Intensiva, Neurocirugía, Anestesiología y Hematología del HUMS, también aprobaron la realización del proyecto. Para coordinar el trabajo entre los diferentes servicios se convocó una reunión informativa para la formación de todo el personal implicado.

El único propósito del estudio fue el beneficio de los pacientes, sin primar en ningún caso los intereses individuales del investigador.



3.3 FINANCIACIÓN

Este proyecto fue financiado íntegramente por el HUMS.

En un primer momento, se aprobó la financiación únicamente para un periodo de doce meses, ampliándose a dieciocho tras la aceptación de amparo solicitada a la Subdirección Médica del HUMS. Ni el investigador principal ni sus colaboradores recibieron incentivo alguno por parte de patrocinadores o instituciones.

No hubo conflicto de intereses con la industria sanitaria ni ningún otro sector que condicione la integridad de los resultados y el compromiso de los participantes.

3.4 CONFIDENCIALIDAD Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se tuvieron en cuenta las exigencias de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de carácter personal que recoge el régimen general de la protección de los datos personales, y la Ley General de Sanidad 14/1986.

Se precisó del CI del paciente (o en su defecto los representantes legales) para la participación (Anexos 2 y 3).

3.5 MÉTODO DE REGISTRO DE DATOS

Una vez el paciente aceptaba la participación en el estudio era incluido en un protocolo de recogida de datos y muestras, a través de una Hoja Estandarizada (Anexo 4). Posteriormente esos datos se registraron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel y se analizaron con el programa informático *IBM® SPSS® Statistics versión 21.0.0.0* para Mac.

Los datos clínicos han sido recogidos solamente por la doctoranda, para lograr uniformidad y eficiencia, disminuyendo posibles sesgos.

Los datos analíticos están avalados por los métodos de calidad del Laboratorio Central del HUMS que se rige por la norma ISO 15189 para control de calidad y competencia técnica.

Los pacientes quedaron anonimizados, con un número de referencia que permitiera posteriormente su identificación.



4. MÉTODO DE RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN

4.1 MUESTRAS SANGUÍNEAS

4.1.1 Obtención y codificación

Las muestras sanguíneas se obtuvieron de la vía venosa central (vena yugular derecha de elección), canalizada de rutina por el anestesista en el quirófano mediante técnica de Seldinger en condiciones asépticas, una vez que el paciente se encontraba anestesiado e intubado. Todas las muestras fueron procesadas en las primeras 4 horas post-extracción.

Eran tres las muestras extraídas de cada paciente:

- Primera muestra (basal) -> **Muestra A**
- Segunda muestra (al ingreso en UCI) -> **Muestra B**
- Tercera muestra (a las 24h de la cirugía) -> **Muestra C**

Para cada una de ellas se precisaban dos volantes tipo (Anexo 5) y tres tubos de sangre.

Las muestras se recogieron en distintos tubos de laboratorio:

- Para la coagulación, se empleó un tubo de vidrio estéril de vacío de 13x75 mm y 4,5 ml de capacidad con tapón azul y anticoagulante citrato trisódico tamponado (0,5 ml 0.129M al 3.2%). Se precisaban dos de los tres tubos.

- Para el hemograma y bioquímica, un tubo similar, de vidrio estéril sin aditivos con tapón rojo. Se requería, únicamente un tubo.

La enfermería fue extremadamente cuidadosa con la extracción y llenado de las muestras para evitar la hemólisis. El envío al laboratorio de Hematología fue inmediato, gracias a un sistema de comunicación directa con el quirófano y UCI, lo que permitió procesar las muestras con mayor celeridad.

Cabe destacar que los resultados de las analíticas extraídas, servían de control complementario en quirófano y UCI sin necesidad de repetición.



4.1.2 Determinación, Procesamiento y Metodología

HEMOGRAMA

Las muestras para la determinación del hemograma se basaron en el análisis hematológico diferencial y perfil plaquetario mediante técnicas automatizadas. Se utilizó el analizador Beckman Coulter LH serie 780.

COAGULACIÓN:

El tipo de muestra primaria empleada para el estudio, fue el plasma resultante de la centrifugación de una muestra de sangre total a 3.500 rpm durante 5 minutos.

- Determinación:

Los parámetros del estudio básico de hemostasia (INR, AP, ATTP, Fb derivado, inclusive FvC) y DDímero, se determinaron de forma inmediata.

La determinación de niveles de FXIII se realizó tras congelación y almacenamiento del plasma a -20°C para hacer un uso eficaz de los reactantes.

- Procesamiento:

Las muestras para el estudio básico de hemostasia y DDímero fueron procesadas en dos autoanalizadores ACL-TOP 500 y 700 CTS y las muestras de FXIII en un autoanalizador BCS Siemens.

- Metodología:

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

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

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

- DDímero: Inmunoensayo de partículas de látex.
- FXIII: Determinación fotométrica.



- FvC: El ensayo funcional del FvC está basado en el TT determinando el tiempo hasta que es detectada la formación del coágulo.

Todas las determinaciones pueden solicitarse de urgencia y conocer los resultados de forma inmediata. Sin embargo y por razones económicas, la determinación de FXIII se realizó sobre muestras congeladas.

Además fueron tratadas como biológicas única y exclusivamente para el proyecto. No se almacenaron para colección ni biobanco. No salieron del HUMS y nadie podrá extraer información tras su análisis porque fueron destruidas inmediatamente.

4.2 MÉTODO ANESTÉSICO-QUIRÚRGICO

La pre-medicación anestésica se realizó con Midazolam; la inducción anestésica con Fentanilo, Propofol y Cisatracurio como relajante muscular, y el mantenimiento anestésico mediante Sevoflurano y Remifentanilo.

Además de la monitorización básica durante la intervención (ECG, frecuencia cardíaca, saturación arterial de oxígeno, diuresis, capnografía, temperatura, BIS, y oximetría cerebral), todos los pacientes fueron monitorizados bajo presión arterial invasiva, mediante catéter de arteria radial y presión venosa central a través de la vía venosa yugular.

El abordaje quirúrgico consistió en una craneotomía, extirpación quirúrgica temporal de parte del hueso del cráneo para exponer el cerebro y acceder al tumor con reconstrucción diferida del mismo.

En caso de sangrado intraoperatorio, además de optimizar la hemostasia quirúrgica local, se activaría el protocolo de transfusión de hemoderivados del HUMS, tratando de corregir la coagulopatía existente de una forma individualizada.

Tras la intervención, todos los pacientes fueron trasladados a la UCI de Traumatología manteniendo la monitorización y VMI.



4.3 PERIODO DE INGRESO EN UCI

Habitualmente tras 4-5 horas de la intervención y siempre que las condiciones clínicas lo permitieron, se retiró la sedación de forma progresiva y posteriormente la VMI.

El tiempo de ingreso en UCI fue variable, aunque de forma constante se precisó una estancia mínima de 24 horas. A todos los pacientes se les realizó una TC cerebral de control al día siguiente de la intervención con el fin de descartar las principales complicaciones postoperatorias, fundamentalmente la HIC postquirúrgica.

Los neurorradiólogos del HUMS informaron las complicaciones presentes o potenciales de la TC, susceptibles de tratamiento quirúrgico, orientando de esta forma en la toma de decisiones terapéuticas.

Los pacientes con buena evolución clínica y radiológica fueron dados de alta a planta de hospitalización de Neurocirugía a las 24-48 horas del ingreso. Por el contrario, en caso de complicación neurológica o de otra etiología, el tiempo de estancia en UCI dependió de la situación clínica individual.

Salvo el FXIII y el informe de anatomía patológica de la pieza quirúrgica, cuyos resultados fueron posteriores, la mayor parte de la información se recopiló durante el ingreso en la UCI, a través de la HC en papel, del programa CliniSoft® y del Sistema del Servicio Aragonés de Salud (Intranet). Todos ellos sistemas de acceso restringido al personal médico.

5. ESTADÍSTICA

5.1 VARIABLES A ESTUDIO

5.1.1 Variable principal:

- HEMORRAGIA CEREBRAL:

A falta de escalas objetivas en la bibliografía, que determinen cuándo la cuantía del sangrado es mayor a la esperada tras una cirugía de estas características, se definió la **HIC** como el sangrado con repercusión radiológica en la TC de control realizada a las 24 horas de la intervención quirúrgica.



Para ello, aceptamos como **repercusión radiológica**, aquella hemorragia que por *volumen* o *efecto masa (EM)* generó signos radiológicos de HTIC, no atribuibles al propio edema perioperatorio, ni esperados por las características de la tumoración.

Algunos de esos **signos radiológicos** sugestivos de **repercusión** fueron:

- Luxación o desplazamiento de las estructuras de la línea media.
- Colapso o ausencia del espacio subaracnoideo y/o cisternas de la base.
- Dilatación ventricular con colapso.
- Aumento global de la densidad cerebral con pérdida de interfase cortico-subcortical y colapso de las cavidades del LCR.

La presencia de dicha HIC se consideró variable cualitativa dicotómica nominal (*sí/no*)

5.1.2 Variables secundarias:

- Datos de filiación:

- **EDAD CRONOLÓGICA:** tiempo transcurrido desde el nacimiento (variable cuantitativa discreta) (*años*).

- **SEXO:** como condición orgánica (variable cualitativa dicotómica nominal) (*Varón/ Mujer*).

- Antecedentes personales (datos recogidos de la HC del paciente) :

- **HTA:** TAS >140 mmHg y/o TAD > 90 mmHg de manera crónica o pacientes en tratamiento antihipertensivo (variable cualitativa dicotómica nominal) (*sí/no*).

- **DM:** hiperglucemia crónica en tratamiento antidiabético oral y/o insulina (variable cualitativa dicotómica nominal) (*sí/no*).

- **DPL:** niveles elevados de lípidos de forma crónica en tratamiento farmacológico o dietético (variable cualitativa dicotómica nominal) (*sí/no*).

- **TÓXICOS (tabaco, alcohol, drogas):** consumo activo desde hace más de 3 meses (variable cualitativa dicotómica nominal) (*sí/no*).

- **NEOPLASIA PREVIA:** diagnóstico de cualquier tumoración previa a la cirugía actual (variable cualitativa dicotómica nominal) (*sí/no*).

- **QT/RT previas:** antecedente de haber recibido, tratamiento con este tipo de terapias (variable cualitativa dicotómica nominal) (*sí/no*).



- **ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN:** cualquier tipo de anomalía hemostática congénita o adquirida que pudiera interferir en la cascada de coagulación y/o agregación plaquetaria, o cualquier trastorno en la formación o maduración de las células sanguíneas (variable cualitativa dicotómica nominal) (*sí/no*).
- **FÁRMACOS HABITUALES:** antecedente de haber recibido tratamiento sistémico continuado con este tipo de medicación, al menos en los tres meses previos a la intervención (variable cualitativa dicotómica nominal) (*sí/no*).
 - **Antiagregantes/Anticoagulantes.** Control activación plaquetaria y coagulación.
 - **Antihipertensivos.** Control de la TA.
 - **Corticoides.** Control del edema cerebral.
 - **Anticomiciales,** y en particular **Ácido Valproico.** Prevención o tratamiento de convulsiones.
- **DEBUT CLÍNICO:** inicio de la sintomatología que conduce al diagnóstico de tumor (variable cualitativa dicotómica nominal) (*sí/no*).
 - **Cefalea:** dolor de cabeza intenso y persistente.
 - **Convulsión:** descarga eléctrica excesiva de grupos de células cerebrales que producen contracción involuntaria, violenta y patológica de uno o más músculos.
 - **Focalidad :** anomalía funcional de un área del cuerpo.
 - **Déficit cognitivo:** anomalía de las funciones cerebrales superiores.
 - **Control:** diagnóstico casual en una revisión rutinaria.
- Características del propio tumor y de la intervención quirúrgica :
- **VOLUMEN:** tamaño tumoral calculado sobre la prueba de imagen al diagnóstico (mililitros).
- **ORIGEN TUMORAL:** (variable cualitativa politómica nominal) (*origen primario/recidiva/metástasis*).



- **ANATOMÍA PATOLÓGICA:** naturaleza microscópica definitiva de las células tumorales analizadas (variable cualitativa politómica nominal). La clasificación de los tumores se hizo en base a la **WHO Classification of Tumours**, una vez conocida la Anatomía Patológica.

- **Meningioma:** de las células menigiteliales de las meninges.

- **Glioma de alto y bajo grado:** de origen neuroepitelial.

- **Schwanomma o neurinoma del acústico:** de nervio craneal.

- **Metástasis:** de células tumorales cerebrales o de otra localización.

- **Mesenquimal:** de las células no menigiteliales de las meninges.

- **RESECCIÓN TUMORAL:** porcentaje de tumoración resecada aproximada, calculada de visu, al finalizar la extracción. Da una idea del pronóstico, probabilidad de recidiva e incluso necesidad de tratamiento adyuvante (variable cualitativa dicotómica nominal) ($\geq 90\%$ / $< 89\%$).

- $\geq 90\%$ *subtotal*: resección completa o mayoritaria de toda la tumoración.

- $< 89\%$ *parcial*: resección incompleta, imposibilidad de reseca parte del tumor o bordes quirúrgicos infiltrados macroscópicamente.

- **TIPO de HEMOSTASIA:** realizada con agentes hemostáticos locales, denominados matrices absorbibles que permiten el control hemorrágico del lecho. Surgicel® como celulosa oxigenada regenerada y Surgiflo® como matriz de gelatina, son los más utilizados (variable cualitativa politómica nominal).

- **TIEMPO DE HEMOSTASIA:** tiempo necesario para estabilizar el lecho quirúrgico mediante técnicas hemostáticas convencionales o con los agentes hemostáticos (variable cuantitativa discreta) (*minutos*).

- **TIEMPO QUIRÚRGICO:** duración del procedimiento quirúrgico, desde la inducción anestésica hasta el cierre de la herida (variable cuantitativa continua) (*horas*).

- **CAVITRON®:** aspirador ultrasónico o vibrador acústico cuyo extremo fragmenta y absorbe el tejido sobre el que se aplica, además de ofrecer hemostasia (variable cualitativa dicotómica nominal) (*sí/no*).



- Transfusión/fármacos durante el acto anestésico y postoperatorio en UCI

- **TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS Y OTROS COMPONENTES SANGUÍNEOS** (variable cualitativa politómica nominal).

- **Concentrado de Hematíes (CH)**
- **Plaquetas (Plaq)**
- **Plasma fresco congelado (PFC)**
- **Ácido tranexámico (ATX):** antifibrinolítico
- **Complejo protrombínico (CP):** complejo de protrombina humana (FII, VII, IX, X), obtenido de plasma humano
- **FVIIa:** factor de coagulación recombinante

- **FÁRMACOS** (variables cualitativas dicotómicas nominales) (*sí/no*).

- **Corticoides:** control inflamatorio del edema tumoral
- **Anticomiciales:** profilaxis/tratamiento de convulsiones en tumores supratentoriales
- **Vasopresores:** control de hipotensión arterial
- **Antihipertensivos:** control de HTA
- **Anticoagulación:** profilaxis trombosis venosa

- Acontecimientos clínicos durante el ingreso en UCI

- **EXTUBACIÓN:** momento de la retirada de la VMI y del tubo orotraqueal, tras comprobar estabilidad clínica, respiratoria y neurológica (variable dicotómica nominal) (*día de la intervención /diferida*).

- **COMPLICACIONES CLÍNICAS:** complicaciones clínicas derivadas de la propia cirugía o del ingreso en UCI (variable cualitativa dicotómica) (*neurológicas o no neurológicas: de enfermo crítico, fallo orgánico o infección*).

- **ESTANCIA en UCI:** días de ingreso en UCI (variable cuantitativa discreta) (*días*).



- **ALTA de UCI:** destino según el estado vital (variable cualitativa dicotómica nominal) (*éxitus o alta a Planta de Neurocirugía*).

- Determinaciones sanguíneas

Valores normales según el laboratorio del HUMS: (variables cuantitativas)

- **HEMATIMETRÍA:**

- **Hb** (rango de normalidad: 13,2-18 gr/dl).

- **Hto** (rango de normalidad:39-51%)

- **Pla_q** (rango de normalidad: 125-450 x10³/ul).

- **COAGULACIÓN ESTÁNDAR**

- **INR** (rango de normalidad: 0,90-144).

- **AP** (rango de normalidad: 80-120 %).

- **TTPA** (rango de normalidad: 26-39 segundos).

- **Fb derivado** (rango de normalidad: 1,4-4 g/l).

- **COAGULACIÓN ESPECÍFICA**

- **FvC** (rango de normalidad: 1,4-4 g/l).

- **DDímero** (rango de normalidad: 0-200 ng/ml).

- **FXIII** (rango de normalidad: 70-140%).

5.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el paquete estadístico *IBM® SPSS® Statistic versión 21.0.0* tanto para el almacenamiento como para la posterior evaluación estadística de los datos obtenidos.

5.2.1 Análisis descriptivo

Trata de describir las variables estudiadas desde el punto de vista numérico y gráfico. Se han descrito utilizando tablas de frecuencias y gráficos (de sectores y barras) para variables cualitativas; para las cuantitativas se han calculado medidas como el mínimo, máximo, media y desviación típica.



5.2.2 Análisis inferencial

Se refiere al procedimiento mediante el cual los resultados de la muestra tratan de hacerse extensivos a toda la población. Se ha realizado un estudio bivariable y multivariable para comprobar la relación, si así fuera, entre determinadas variables de interés.

Se aplicaron los siguientes análisis estadísticos:

Para determinar si existe asociación entre la variable principal (HIC) y las variables cualitativas se utilizó la prueba de Ji-cuadrado de Pearson (X^2) cuando el tamaño muestral fue suficiente o la prueba exacta de Fisher cuando no se cumplieron los requerimientos muestrales. La relación entre la variable principal y las cuantitativas se estableció con el Test de U de Mann-Whitney.

Para el análisis de correlación, se aplicaron, según las características de las variables estudiadas, el Test de correlación de Pearson y el de rho Spearman en caso de no cumplirse la normalidad.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.



CAPÍTULO IV: RESULTADOS





1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Durante el periodo de estudio fueron intervenidos de tumor cerebral 121 pacientes en total, pero finalmente 10 de ellos fueron excluidos por resultados de muestras sanguíneas no válidas y 2 tras descartarse sustrato tumoral en el análisis patológico.

1.1 PREOPERATORIO

1.1.1 Datos de filiación

La muestra final del presente estudio la conforman 109 pacientes, 69 varones (63,30%) y 40 mujeres (36,70%), con una edad media de $54,60 \pm 14,75$ años. (Gráfico 1 y 2). El paciente más joven tenía 17 años y el más longevo 87.

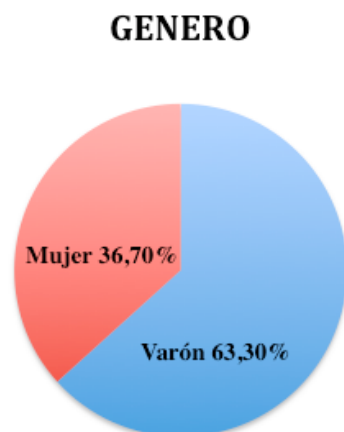


Gráfico 1. Distribución por género

DISTRIBUCIÓN POR EDAD

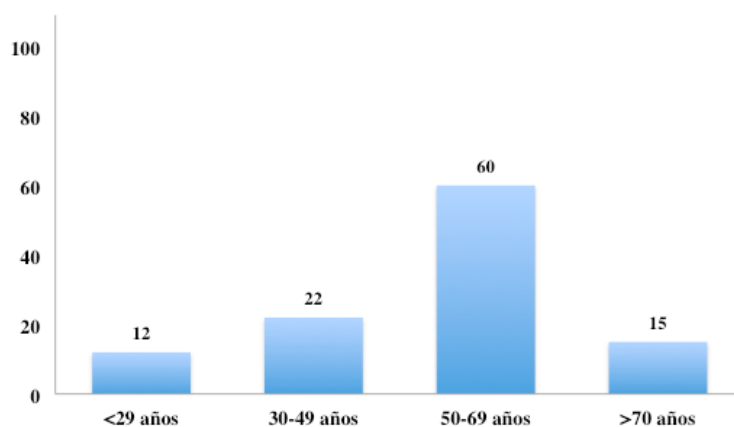


Gráfico 2. N° pacientes por grupo de edad

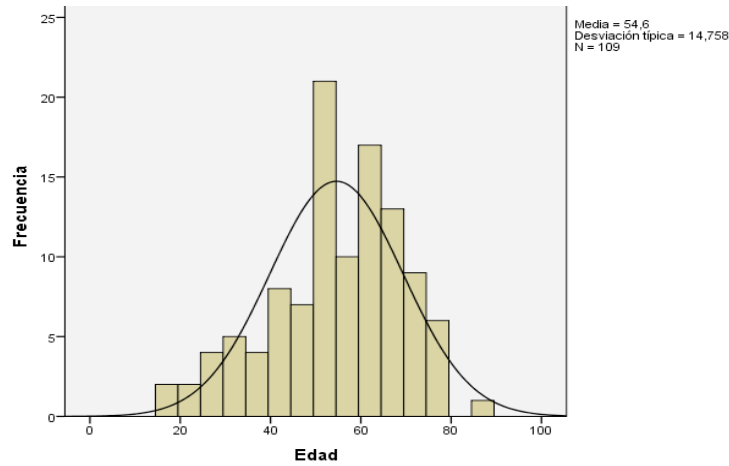


Gráfico 3. Histograma. Distribución por grupo de edad

1.1.2 Antecedentes personales

En la población estudiada, 19 pacientes (17,43%) presentaron HTA. Ninguno refirió consumo activo y periódico de drogas ni alcohol pero 15 pacientes eran fumadores activos. Diecinueve pacientes habían recibido previamente tratamiento con QT/RT por neoplasia y sólo 1 paciente conocía su alteración de la coagulación.

HTA

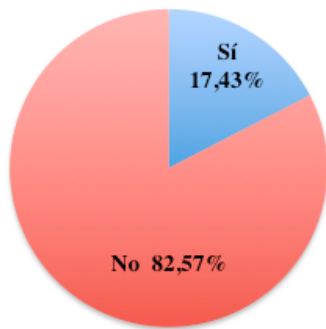


Gráfico 4. HTA

TABACO

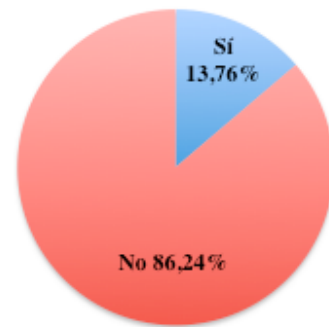


Gráfico 5. Tabaco

CANCER PREVIO

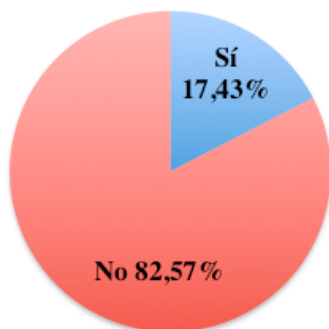


Gráfico 6. Cáncer previo

RT-QT

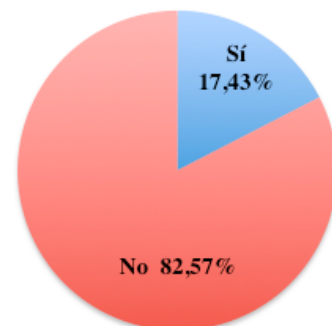


Gráfico 7. RT/QT



Se analizó el tratamiento farmacológico de los pacientes sometidos a estudio.

	Tratamiento	No Tratamiento
Antiagregantes	10	99
Anticoagulantes	6	103
Antihipertensivos	17	92
Corticoides	38	71
Antiepilépticos	37	72
Ácido valproico	4	105

Tabla 13. Distribución de fármacos domiciliarios

ANTIAGREGANTES

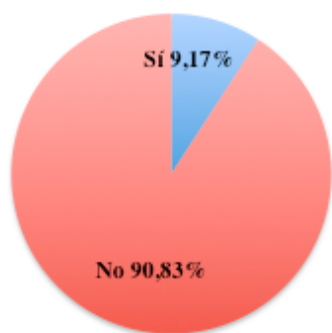


Gráfico 8. Antiagregantes

ANTICOAGULANTES

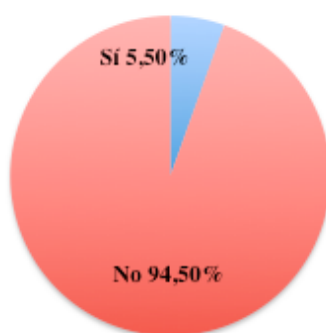


Gráfico 9. Anticoagulantes

ANTIHIPERTENSIVOS

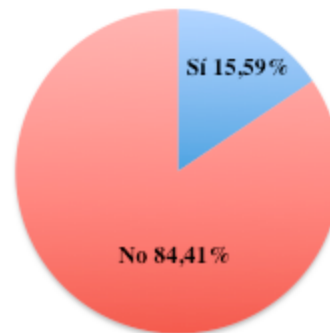


Gráfico 10. Antihipertensivos

CORTICOIDES

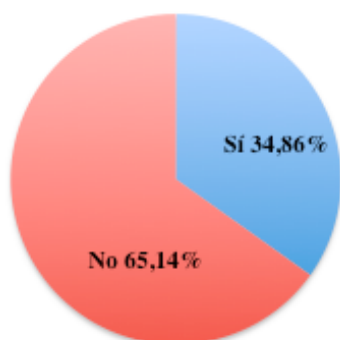


Gráfico 11. Corticoides

ANTIEPILEPTICOS

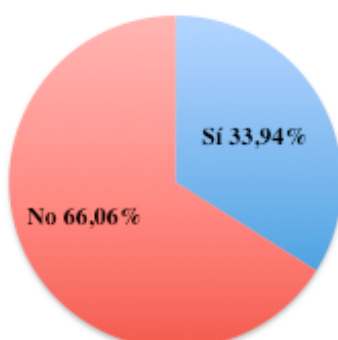


Gráfico 12. Antiepilépticos

ACIDO VALPROICO

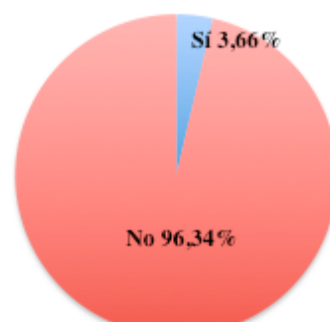


Gráfico 13. AVP



A continuación describimos el debut clínico por el que consultaron. La focalidad neurológica fue la clínica con la que debutaron el mayor número de pacientes, 66 (60,55%) seguido de cefalea 26 (23,85%) y la convulsión 22 (20,18%).

	Frecuencia	%
Cefalea	26	23,85
Convulsión	22	20,18
Focalidad	66	60,55
Déf. Cognitivo	15	13,76
HTIC	3	2,7
Control	14	12,84

Tabla 14. Distribución según debut clínico

CEFALEA

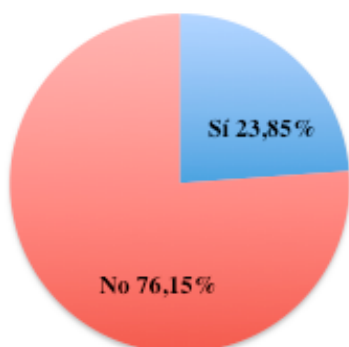


Gráfico 14. Cefalea

CONVULSION

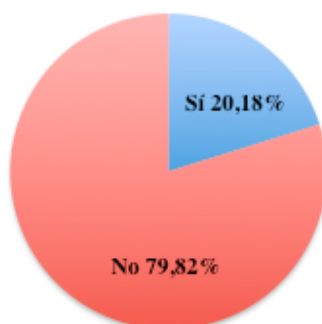


Gráfico 15. Convulsión

FOCALIDAD

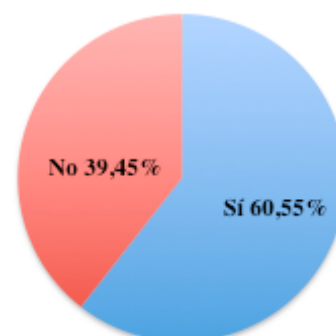


Gráfico 16. Focalidad

DEFICIT COGNITIVO

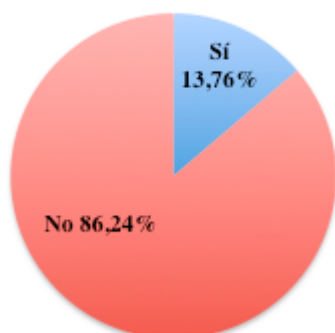


Gráfico 17. Déficit cognitivo

HTIC

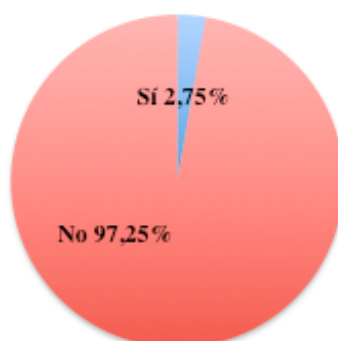


Gráfico 18. HTIC

CONTROL

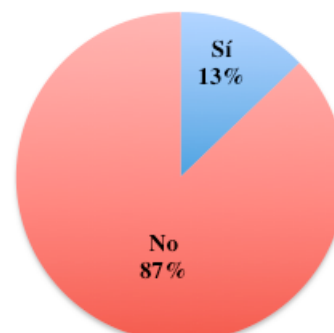


Gráfico 19. Control



1.2 TUMOR E INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

1.2.1 Origen tumoral

La mayoría de las intervenciones neuroquirúrgicas se realizaron sobre tumor primario (68,80%)

	Frecuencia	%
Primario	75	68,80
Recidiva	23	21,10
Metástasis	11	10,09
Total	109	100%

Tabla 15. Origen tumoral

ORIGEN TUMORAL

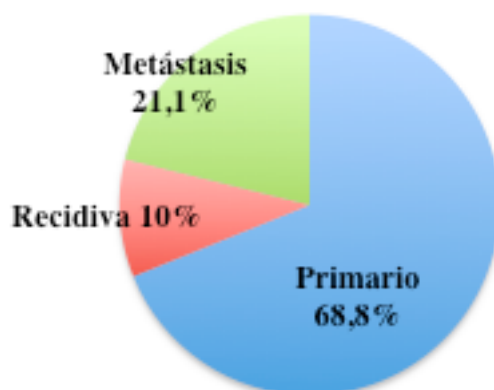


Gráfico 20. Origen tumoral

1.2.2 Anatomía patológica

En el estudio, el tumor más frecuente fue el glioma de alto grado (39,44%) seguido del meningioma (27,52%).



	Frecuencia	%
Meningioma	30	27,52%
Glioma alto grado	43	39,44%
Glioma bajo grado	10	9,17%
Schwannoma	10	9,17%
Metástasis	11	10,09%
Mesenquimal	5	4,58%
Total	109	100%

Tabla 16. Anatomía patológica

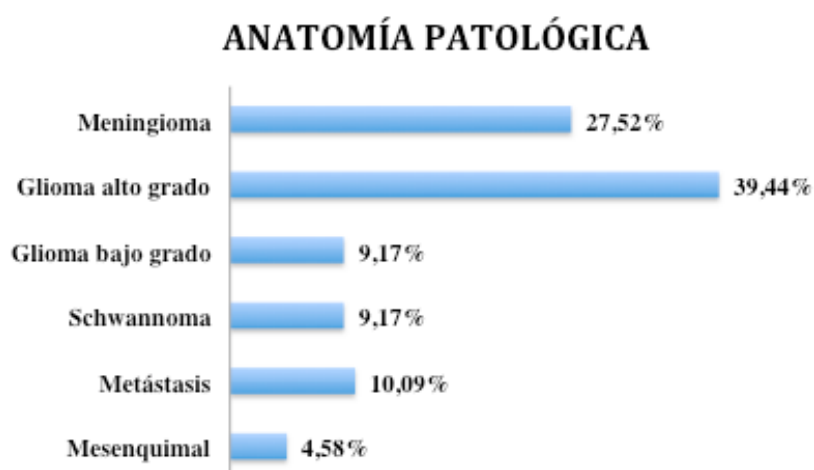


Gráfico 21. Distribución según anatomía patológica

1.2.3 Volumen tumoral

La media del volumen tumoral, calculado en la RNM preoperatoria, fue de 30,78ml \pm 34,37. El tumor de mayor volumen fue de 201,66ml y el mínimo 5ml.



1.2.4 Resección tumoral

Con respecto al porcentaje de resección tumoral durante la intervención, se puede destacar que la resección fue subtotal en la mayoría de los pacientes (85,32%).

	Frecuencia	%
Subtotal $\geq 90\%$	93	85,32
Parcial $< 89\%$	16	14,67
Total	109	100

Tabla 17. Resección tumoral



Gráfico 22. Resección tumoral

1.2.5 Tipo de hemostasia

En el estudio, la hemostasia quirúrgica se realizó mayoritariamente (98,16%) con agentes hemostáticos locales tipo Surgiflo®-Surgicell®, excepto en dos casos que, a criterio del neurocirujano, se utilizó agua oxigenada.

1.2.6 Tiempo de hemostasia

El tiempo empleado para dicha hemostasia fue de media $27,98 \pm 22,78$ minutos, siendo el máximo 138 minutos y el mínimo 1 minuto.



	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	DE
Tiempo Hemostasia	109	137	1	138	27,98	22,786

Tabla 18 . Tiempo de Hemostasia

1.2.7 Tiempo quirúrgico

El tiempo de duración de la cirugía fue $6,69h \pm 1,99$ de media, siendo la cirugía más duradera 12 horas y la más corta 4 horas.

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	DE
Tiempo Quirúrgico	109	8	4	12	6,694	1,9858

Tabla 19. Tiempo Quirúrgico

1.2.8 Cavitron®

En la mayoría de las intervenciones (69,70%) se precisó del aspirador ultrasónico Cavitron®.

	Frecuencia	%
Cavitron®	76	69,70
No Cavitron®	33	30,30
Total	109	100

Tabla 20. Uso de Cavitron®



CAVITRON®

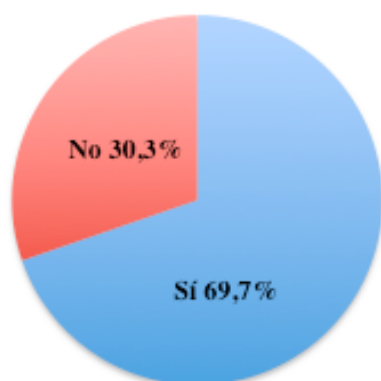


Gráfico 23. Uso de Cavitron®

1.3 POSTOPERATORIO

1.3.1 Transfusión y Fármacos durante el acto anestésico o en el ingreso en UCI

En total se administraron 15 unidades de hemoderivados (14 CH, de los cuales 12 fueron intraoperatorios, y 1 pool plaquetas también intraoperatorio). Seis pacientes precisaron otros componentes (ácido tranexámico (ATX) 5 pacientes y 1 complejo protrombínico (CP)). Ningún paciente requirió PFC ni FVIIa. Únicamente 1 paciente presentó anemia preoperatoria con Hb basal de 8,9g/dl

	Frecuencia		% Componentes sanguíneos	
	Sí	No	Sí	No
CH	Hemoderivados			
	14	95	12,84	87,16
	1	108	0,91	99,08
Plaq	0	109	0	100
PFC	0	109	0	100
ATX	Otros componentes			
	5	104	4,58	95,41
	1	108	0,91	99,08
	0	109	0	100
CP	0	109	0	100
FVIIa	0	109	0	100

Tabla 21. Hemoderivados y otros componentes

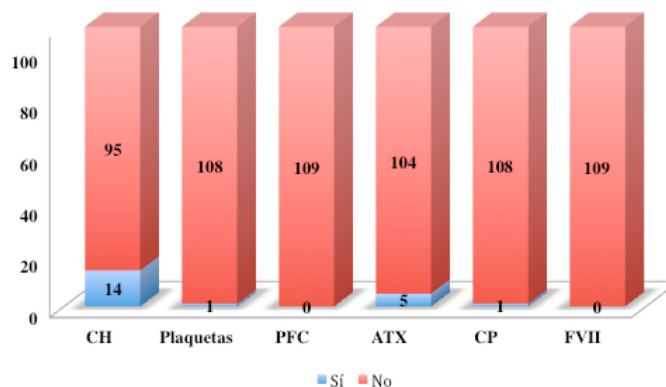


Gráfico 24. Distribución nº pacientes según hemoderivados y otros componentes

Corticoides

La práctica totalidad de los pacientes (92,67%) intervenidos de tumor cerebral recibió corticoides.

	Frecuencia	%
Corticoides	101	92,67
Sin Corticoides	8	7,33
Total	109	100

Tabla 22. Corticoides en el postoperatorio

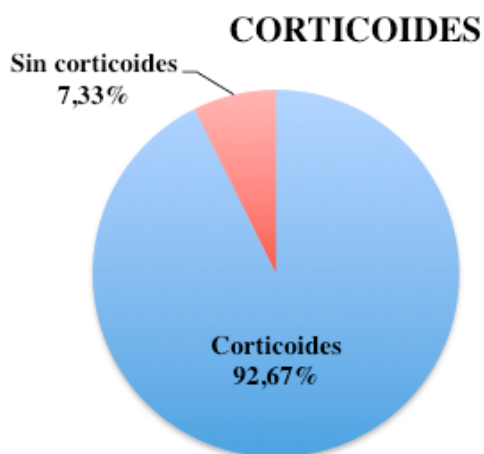


Gráfico 25. Corticoides en el postoperatorio



Anticomiciales

La mayoría de los pacientes (76,14%) recibieron tratamiento antiepiléptico durante el perioperatorio.

	Frecuencia	%
Anticomiciales	83	76,14
Sin anticomiciales	26	23,85
Total	109	100

Tabla 23. Anticomiciales en el postoperatorio

ANTICOMICIALES

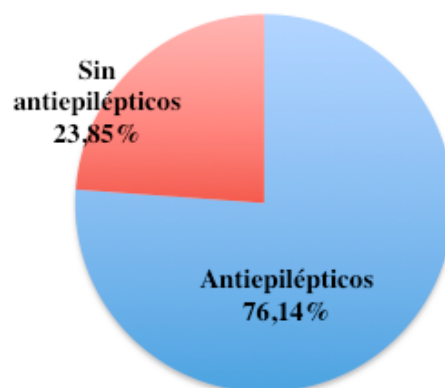


Gráfico 26. Anticomiciales en el postoperatorio

Vasopresores

La inmensa mayoría de los pacientes (90,82%) no precisaron vasopresores en el postoperatorio. Sólo se les administró a 10 pacientes (9,17%).

	Frecuencia	%
Vasopresores	10	9,17
Sin vasopresores	99	90,82
Total	109	100

Tabla 24. Vasopresores en el postoperatorio



VASOPRESORES

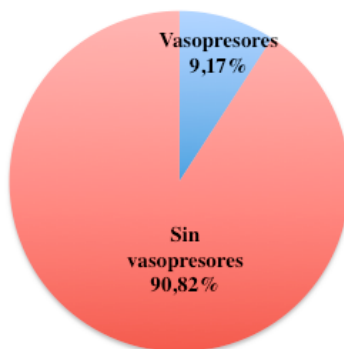


Gráfico 27. Vasopresores en el postoperatorio

Antihipertensivos

Durante el ingreso en UCI 19 pacientes (17,43%) precisaron control farmacológico de la HTA.

	Frecuencia	%
Antihipertensivos	19	17,43
Sin antihipertensivos	90	82,57
Total	109	100

Tabla 25. Antihipertensivos en el postoperatorio

ANTIHIPERTENSIVOS

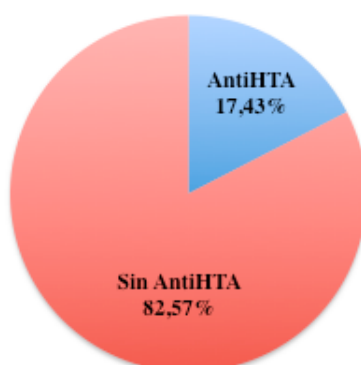


Gráfico 28. Antihipertensivos en el postoperatorio



Anticoagulación

Se inició anticoagulación profiláctica en más de la mitad de los pacientes (55,04%) durante el ingreso en la UCI.

	Frecuencia	%
Anticoagulación	60	55,04
Sin anticoagulación	49	44,95
Total	109	100

Tabla 26. Anticoagulación en el postoperatorio

ANTICOAGULACIÓN

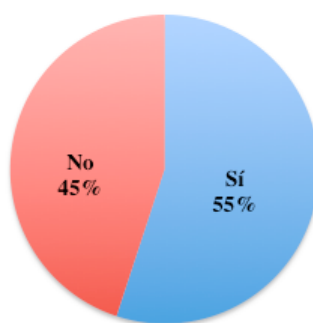


Gráfico 29. Anticoagulación en el postoperatorio

1.3.2 Extubación

La mayoría de los pacientes (77,98%) fueron extubados en las horas posteriores al ingreso en UCI. El resto se retrasó por diversas causas, la quirúrgica la más frecuente.

	Frecuencia	%
Extubación en el día	85	77,98
Extubación retrasada	24	22,01
Total	109	100

Tabla 27. Momento de extubación



EXTUBACIÓN



Gráfico 30. Momento de extubación

1.3.3 Complicaciones clínicas

Neurológicas

La mayoría (78 pacientes) no presentó complicaciones neurológicas durante el postoperatorio inmediato. De todas las complicaciones estudiadas (convulsión, hidrocefalia, cefalea, infarto cerebral, focalidad) fue ésta última la más prevalente con 27 pacientes (24,77%) seguida de la cefalea con 6 (5%).

	Frecuencia	%
Complicación neurológica	31	28,44
Sin complicación neurológica	78	71,55
Total	109	100%

Tabla 28. Complicaciones neurológicas



COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

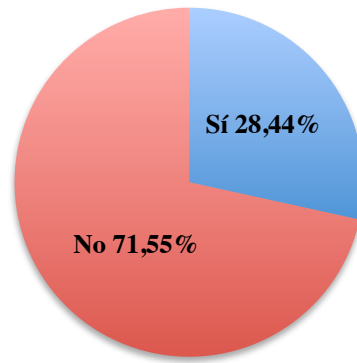


Gráfico 31. Complicaciones neurológicas

	Frecuencia		%	
	Sí	No	Sí	No
Convulsión	1	108	0,91	99,09
Hidrocefalia	1	108	0,91	99,09
Cefalea	6	103	5,50	94,50
Infarto	4	105	3,66	96,34
Focalidad	27	82	24,77	75,23

Tabla 29. Tipo y frecuencia de complicaciones neurológicas

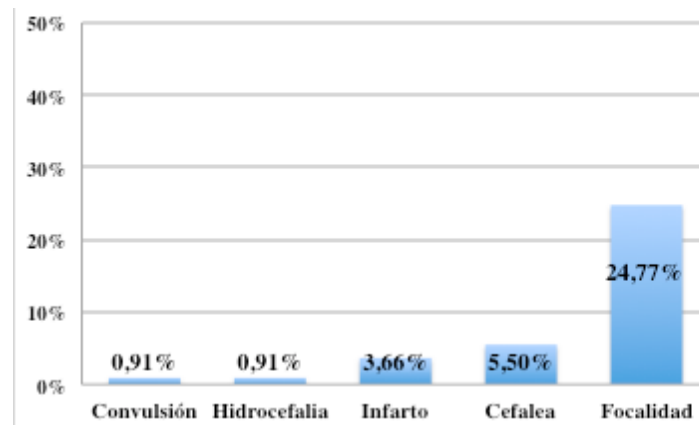


Gráfico 32. % Distribución de complicaciones neurológicas



De paciente crítico

No sufrieron ninguna complicación de paciente crítico (enfermedad crítica, fallo orgánico, infección) 98 de los 109 pacientes estudiados (90%). La más frecuente fue la infección, acontecida en 8 pacientes (7,33%).

	Frecuencia		%	
	Sí	No	Sí	No
Enfer. Crítica	2	107	1,83	98,17
Fallo orgánico	1	108	0,91	99,09
Infección	8	101	7,33	92,67

Tabla 30. Complicaciones del paciente crítico

COMPLICACION PACIENTE CRÍTICO



Gráfico 33. Complicaciones del paciente crítico

1.3.4 TC control

En la TC control se diferenció entre aquellos pacientes con y sin hemorragia cerebral.



	Frecuencia	%
Sin hemorragia	70	64,22
Con hemorragia	39	35,78
Total	109	100

Tabla 31. Hemorragia cerebral

HEMORRAGIA CEREBRAL

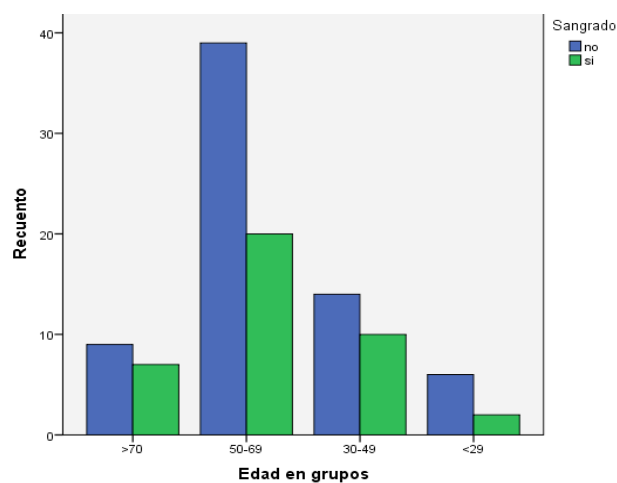


Gráfico 34. Hemorragia cerebral

Gráfico 35 . Distribución de Hemorragia por rango edad

1.3.5 Estancia y Alta de UCI

La estancia media de ingreso en la UCI fue de 2,41 días \pm 2,07, con un mínimo de 1 día y un máximo de 15 días. Salvo dos fallecimientos, el resto de pacientes fueron dados de alta a planta de hospitalización (98,16%).

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	DE
Estancia UCI	109	14	1	15	2,41	2,079

Tabla 32. Estancia en UCI



ALTA de UCI

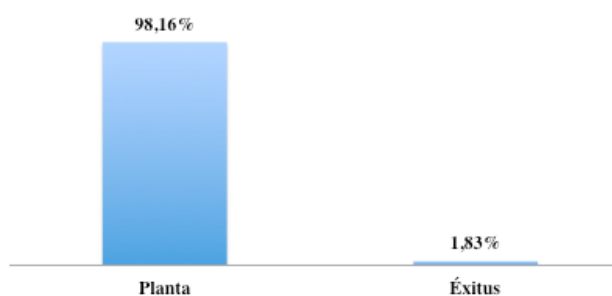


Gráfico 36. Destino tras el alta de UCI

1.4 MUESTRAS SANGUÍNEAS

1.4.1 Analítica preoperatoria. “Muestra A”

Analizamos la analítica preoperatoria. Se objetivó una media de FXIII de 75,30% (60 de los pacientes, 55,04% presentaron FXIII<70%). La media de FvC fue 2,17g/ y la media del DDímero fue 930,04 ng/ml. En relación a la Hb, Hto, PlaQ, INR, TTPA, AP y Fb la gran mayoría de los pacientes presentaron valores dentro de la normalidad.

	Mínimo	Máximo	Media	DE
Hb	8,90	17,40	13,34	1,66
Hto	26,80	53,50	39,53	4,69
PlaQ	90000	310000	180729,73	52838,67
INR	0,40	1,16	0,97	0,098
TTPA	17,40	39,70	26,49	4,14
AP	32	162	102,06	16,70
Fb	0,90	8	3,04	1,27
FvC	0,90	4,40	2,17	0,72
DDímero	39	15053	930,04	2090,88
FXIII	35,80	155,70	75,30	22,88

Tabla 33. Valores analíticos preoperatorios. Muestra A



1.4.2 Analítica postoperatorio inmediato “Muestra B”

En la analítica extraída inmediatamente tras la intervención, se objetivó una media de FXIII de 63,63% y el 60,78% de los pacientes presentaron FXIII<70%. Los valores medios de FvC y DDímero fueron 3,27g/l y DDímero 728,51ng/ml respectivamente. En relación al hemograma y coagulación estándar, la gran mayoría de los pacientes presentaron valores dentro de la normalidad.

	Mínimo	Máximo	Media	DE
Hb	8,10	16,40	12,50	1,45
Hto	19,20	47,40	37,30	4,69
Plaq	59000	196000	184784,95	192237,39
INR	0,84	9,20	1,08	0,82
TTPA	11,00	86,6	26,85	7,91
AP	42,00	136,00	101,58	13,48
Fb	1,10	8,80	3,19	1,32
FvC	0,70	99	3,27	10,47
DDímero	46,00	5043	728,51	870,05
FXIII	24,80	126,50	63,63	22,85

Tabla 34. Valores analíticos postoperatorio inmediato. Muestra B

1.4.3 Analítica a las 24h. “Muestra C”

En la analítica extraída a las 24 horas de la intervención, se objetivó una media de FXIII de 63,56% y el 62,13% de los pacientes presentaron niveles de FXIII<70%. Los valores medios de FvC fueron 2,76g/l y de DDímero 1105,55ng/ml. En relación al hemograma y coagulación estándar, la gran mayoría de los pacientes presentaron valores dentro de la normalidad.



	Mínimo	Máximo	Media	DE
Hb	7,90	15,85	12,25	1,45
Hto	24,20	47,90	36,90	4,31
PlaQ	70000	327000	165310,00	51574,34
INR	0,77	1,24	1,00	0,08
TTPA	21,10	37,70	27,35	2,93
AP	72	158,00	100,48	13,35
Fb	1,70	7,20	4,24	1,11
FvC	0,40	4,40	2,76	0,77
DDímero	36	5494	1105,55	1197,35
FXIII	23,50	131	63,56	22,50

Tabla 35. Valores analíticos a las 24h. Muestra C

1.4.4 Variación de Coagulación específica entre muestras

A continuación se expone la variación de los parámetros de la coagulación específica (FvC, DDímero, FXIII) entre las muestras A, B y C, siendo N 109.

	Mínimo	Máximo	Media	DE
A-B FvC	-96,60	0,50	-2,1705	14,57059
A-C FvC	-1,90	1,00	-,5667	0,59620
B-C FvC	-2,80	96,20	0,6905	11,27374
A-B DDímero	-2530,00	11686,00	304,4524	2047,29596
A-C DDímero	-2903,00	12100,00	-17,3646	2053,10441
B-C DDímero	-5388,00	1949,00	-402,9589	990,10107
A-B FXIII	-45,30	65,00	11,6475	18,91001
A-C FXIII	-42,40	75,40	12,3971	19,79042
B-C FXIII	-35,70	39,60	0,0050	11,82576

Tabla 36. Variación de Coagulación específica entre muestras



2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

A continuación se presenta el análisis de asociación estadística. Se remarcan en **rojo** aquellos valores estadísticamente significativos.

2.1 HEMORRAGIA y ANTECEDENTES PERSONALES

2.1.1 Edad

Se analiza qué ocurre entre la **hemorragia cerebral** y la **edad**, a la que hemos categorizado en un primer análisis por % dentro de su rango (≤ 29 , 30-49, 50-69 y ≥ 70 años).

HEMORRAGIA		EDAD en grupos					Significación X^2
		≥ 70	50-69	30-49	≤ 29	Total	
No	Recuento	8	40	12	10	70	0,737
	% dentro del rango	53	67	55	83	64	
Sí	Recuento	7	20	10	2	39	
	% dentro del rango	47	33	45	17	36	
Total	Recuento	15	60	22	12	109	
	% dentro del rango	100	100	100	100	100	

Tabla 37. Hemorragia cerebral y Rango de edad

La p 0,737 ($>0,05$), obtenida de la prueba de X^2 , descarta asociación significativa con la hemorragia cerebral según el rango de edad.

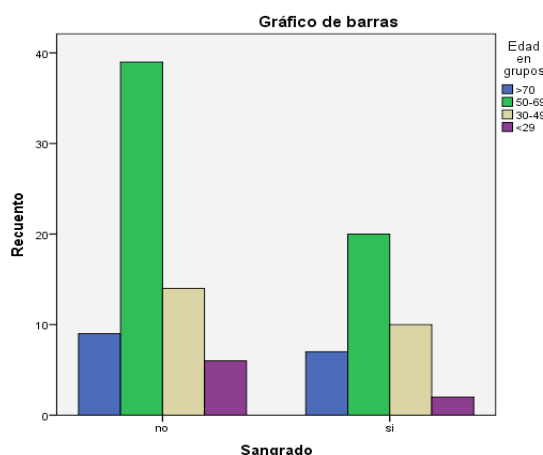


Gráfico 37. Distribución de HIC por rango de edad



				Kolmogorov-Smirnov		
EDAD	Media	Mediana	DE	Estadístico	gl	Sig.
	54,60	56	14,75	0,084	109	0,055

Tabla 38. Hemorragia cerebral y Edad

Tampoco, sin atomizar la muestra, se demuestra asociación significativa en el test de Kolmorov-Smirnov.

2.1.2 Sexo

Se estudia la relación entre la **hemorragia cerebral** y el **sexo**.

		SEXO			Significación X^2
HEMORRAGIA	Varón	Mujer	Total		
Sí	30	9	39	0,030	
No	39	31	70		
Total	69	40	109		

Tabla 39. Hemorragia cerebral y Sexo

Se confirma con una $p < 0,05$ ($p 0,030$) que en nuestro estudio la hemorragia cerebral se asocia al sexo masculino.

2.1.3 HTA

Con los datos obtenidos, se estudia la relación entre **hemorragia cerebral** e **HTA**.

		HTA			Significación X^2
HEMORRAGIA	Sí	No	Total		
Sí	6	33	39	0,807	
No	13	57	70		
Total	19	90	109		

Tabla 40. Hemorragia cerebral e HTA

El valor de p , permite descartar relación significativa entre las variables.



2.1.4 Tóxicos

Si analizamos la relación entre el **consumo de tóxicos** y la **hemorragia cerebral**, obtenemos los siguientes resultados.

	TÓXICOS			Significación X^2
HEMORRAGIA	Sí	No	Total	0,511
Sí	4	35	39	
No	11	59	70	
Total	15	94	109	

Tabla 41. Hemorragia cerebral y Tóxicos

La $p > 0,05$ descarta asociación significativa entre ambas variables.

2.1.5 Cáncer previo

Si estudiamos la relación entre el **antecedente de cáncer** y la **hemorragia cerebral** se obtiene lo siguiente.

	CÁNCER PREVIO			Significación X^2
HEMORRAGIA	Sí	No	Total	0,807
Sí	6	33	39	
No	13	57	70	
Total	19	90	109	

Tabla 42. Hemorragia cerebral y Cáncer previo

El test X^2 con una p 0,807 ($p > 0,05$) descarta asociación significativa.

2.1.6 RT/QT previa

De los pacientes con cáncer, todos ellos recibieron **tratamiento adyuvante (RT/QT)**, se estudia su relación con la **hemorragia cerebral**.

	RT/QT PREVIA			Significación X^2
HEMORRAGIA	Sí	No	Total	0,807
Sí	6	33	39	
No	13	57	70	
Total	19	90	109	

Tabla 43. Hemorragia cerebral y RT/QT



Con el valor de p obtenido se descarta asociación significativa entre ambas variables.

2.1.7 Alteración de la coagulación

Si analizamos la relación entre **hemorragia cerebral** y las **alteración conocidas de la coagulación**, objetivamos que sólo un paciente, presentó sangrado y se estableció la siguiente relación

HEMORRAGIA	ALT. COAGULACIÓN			Significación Fisher
	Sí	No	Total	
Sí	1	38	39	0,368
No	0	70	70	
Total	1	108	109	

Tabla 44. Hemorragia cerebral y Alteración de la coagulación

El test de Fisher descarta asociación significativa entre ambas variables al ser $p > 0,05$.

2.1.8 Fármacos

Antiagregantes

Más de la mitad de pacientes en tratamiento con **antiagregantes**, presentó **hemorragia cerebral**

HEMORRAGIA	ANTIAGREGANTES			Significación Fisher
	Sí	No	Total	
Sí	6	33	39	0,106
No	4	66	70	
Total	10	99	109	

Tabla 45. Hemorragia cerebral y Antiagregación

Sin embargo, el análisis estadístico descartaría asociación estadísticamente significativa entre ambas variables con una $p > 0,05$.

Anticoagulantes

La mitad de los pacientes que tomaban **anticoagulación** presentaron **hemorragia cerebral**.



HEMORRAGIA	ANTICOAGULANTES			Significación Fisher
	Sí	No	Total	
Sí	3	36	39	0,388
No	3	67	70	
Total	6	103	109	

Tabla 46. Hemorragia cerebral y Anticoagulación

Pero analizando la asociación entre ambas variables también se descarta relación significativa.

Antihipertensivos

Se estudió la relación entre el tratamiento **antihipertensivo** y la **hemorragia cerebral**.

HEMORRAGIA	ANTIHIPERTENSIVOS			Significación X ²
	Sí	No	Total	
Sí	6	33	39	0,889
No	11	59	70	
Total	17	92	109	

Tabla 47. Hemorragia cerebral y Antihipertensivos

Se podría descartar asociación significativa entre la toma de antihipertensivos y el sangrado cerebral.

Corticoides

Estudiamos la posible relación entre la **hemorragia cerebral** en los pacientes que tomaban previamente **corticoides**.

HEMORRAGIA	CORTICOIDES			Significación X ²
	Sí	No	Total	
Sí	12	27	39	0,405
No	26	44	70	
Total	38	71	109	

Tabla 48. Hemorragia cerebral y Corticoides



Sin embargo el análisis estadístico descartó asociación significativa entre ambas variable

Anticomiciales

También analizamos la posible relación entre la toma de **anticomiciales** domiciliarios y la **hemorragia cerebral**.

	ANTICOMICIALES			Significación X ²
HEMORRAGIA	Sí	No	Total	0,796
Sí	13	26	39	
No	24	46	70	
Total	37	72	109	

Tabla 49. Hemorragia cerebral y Anticomiciales

Con una $p > 0,05$ se puede descartar asociación entre ambas variables.

Ácido Valproico

Se analizó particularmente la relación entre **AVP** como anticomicial y la **hemorragia cerebral**.

	AVP			Significación Fisher
HEMORRAGIA	Sí	No	Total	0,476
Sí	2	37	39	
No	2	68	70	
Total	4	105	109	

Tabla 50. Hemorragia cerebral y AVP

Cabe destacar, la falta de asociación estadísticamente significativa entre ambas variables.

2.1.9 Debut clínico

Cefalea

Se analizaron los pacientes que debutaron con **cefalea**, para estudiar su asociación con la **hemorragia cerebral**.



	CEFALEA			Significación X^2
HEMORRAGIA	Sí	No	Total	0,806
Sí	10	29	39	
No	16	54	70	
Total	26	83	109	

Tabla 51. Hemorragia cerebral y Cefalea

El análisis estadístico descartó con una $p > 0,05$ asociación significativa entre ambas variables.

Convulsión

Analizando la relación entre la **convulsión** previa y la **hemorragia cerebral**, se objetivó lo siguiente.

	CONVULSIÓN			Significación X^2
HEMORRAGIA	Sí	No	Total	0,578
Sí	9	30	39	
No	13	57	70	
Total	22	87	109	

Tabla 52. Hemorragia cerebral y Convulsión

El test de X^2 descartaría, si es que la hubiera, asociación significativa.

Focalidad

La relación entre **focalidad** y presentar **hemorragia cerebral** fue la siguiente

	FOCALIDAD			Significación X^2
HEMORRAGIA	Sí	No	Total	0,126
Sí	20	19	39	
No	46	24	70	
Total	66	43	109	

Tabla 53. Hemorragia cerebral y Focalidad

No existe asociación significativa entre ambas variables



Déficit Cognitivo

Si analizamos la relación entre **hemorragia cerebral** y **déficit cognitivo**, se observa lo siguiente

HEMORRAGIA	DÉFICIT COGNITIVO			Significación X ²
	Sí	No	Total	
Sí	8	31	39	0,128
No	7	63	70	
Total	15	94	109	

Tabla 54. Hemorragia cerebral y Déficit cognitivo

Quedaría descartada la asociación significativa entre ambas variables

HTIC

Se estudió la relación entre la clínica de **HTIC** y la **hemorragia cerebral**.

HEMORRAGIA	HTIC			Significación Fisher
	Sí	No	Total	
Sí	2	37	39	0,292
No	1	69	70	
Total	3	106	109	

Tabla 55. Hemorragia cerebral y HTIC

Con una $p > 0,05$ quedaría descartada la asociación estadísticamente significativa.

Control

El **hallazgo casual** de tumor cerebral se relacionó con la **hemorragia cerebral** de la siguiente forma

HEMORRAGIA	CONTROL			Significación X ²
	Sí	No	Total	
Sí	2	37	39	0,542
No	12	58	70	
Total	14	95	109	

Tabla 56. Hemorragia cerebral y Control

Se descarta asociación estadísticamente significativa entre ambas variables.



2.2 HEMORRAGIA y CARACTERÍSTICAS del TUMOR - INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

2.2.1 Origen tumoral

Si se analiza la relación entre el **origen tumoral** (primario, recidiva, metástasis) y la **hemorragia cerebral** se objetiva lo siguiente

HEMORRAGIA	ORIGEN TUMORAL				Significación X^2
	1º	Recidiva	Mts	Total	
Sí	25	6	8	39	0,256
No	50	17	3	70	
Total	75	23	11	109	

Tabla 57. Hemorragia cerebral y Origen tumoral

En conjunto, se descartaría asociación significativa entre ambas variables.

2.2.2 Anatomía patológica

Si se analiza la relación entre la **hemorragia cerebral** y la **anatomía patológica** tumoral, se objetiva lo siguiente

HEMORRAGIA	ANATOMÍA PATOLÓGICA							Signif. Fisher
	Menin gioma	Glioma Alto	Glioma Bajo	Schwa nomma	Metás tasis	Mesen quimal	Total	
Sí	9	18	3	1	8	0	39	0,223
No	21	25	7	9	3	5	70	
Total	30	43	10	10	11	5	109	

Tabla 58. Hemorragia cerebral y Anatomía patológica

Con el valor de $p > 0,05$, se puede confirmar que no existen diferencias significativas entre el sangrado cerebral según la anatomía patológica.



2.2.3 Resección tumoral

Se analizó la relación entre la **resección tumoral**, para un posible efecto sobre la **hemorragia cerebral**.

HEMORRAGIA	RESECCIÓN			Significación X ²
	≥90%	<89%	Total	
Sí	31	8	39	0,474
No	62	8	70	
Total	93	16	109	

Tabla 59. Hemorragia cerebral y Resección tumoral

Se descarta, con una $p > 0,05$ asociación significativa entre resección y sangrado.

2.2.4 Tipo de hemostasia

Se analizó el efecto del **tipo de hemostasia** sobre la **hemorragia cerebral**.

HEMORRAGIA	TIPO HEMOSTASIA			Significación Fisher
	Conven- cional	H202	Total	
Sí	38	1	39	0,689
No	69	1	70	
Total	107	2	109	

Tabla 60. Hemorragia cerebral y Tipo de hemostasia

Pero no se objetivó asociación significativa entre las variables, con una $p > 0,05$.

2.2.5 Tiempo de hemostasia

Se estudió la asociación entre el **tiempo de hemostasia** y la **hemorragia cerebral**.

TIEMPO HEMOSTASIA	N	Rango	Mín	Máx	Media	DE
Sin hemorragia	70	88	1	88	25,50	17,528
Con hemorragia	39	129	9	138	32,1	29,603

Tabla 61. Tiempo de hemostasia según presencia de Hemorragia cerebral



	TIEMPO HEMOSTASIA
U de Mann-Whitney	1227,500
W de Wilcoxon	3573,500
Z	-,639
Sig. asintót. (bilateral)	,523

Tabla 62. Hemorragia cerebral y Tiempo de hemostasia

Sin objetivarse asociación significativa entre ambas variables.

2.2.6 Tiempo quirúrgico

También analizamos la asociación entre el **tiempo quirúrgico** y la **HIC**.

TIEMPO QUIRÚRGICO	N	Rango	Mín	Máx	Media	DE
Sin hemorragia	70	8	4,0	12,0	6,574	1,9752
Con Hemorragia	39	8,0	4,0	12,0	6,868	2,0151

Tabla 63. Tiempo quirúrgico según presencia de Hemorragia cerebral

	TIEMPO QUIRÚRGICO
U de Mann-Whitney	885,000
W de Wilcoxon	2316,000
Z	-,796
Sig. asintót. (bilateral)	,426

Tabla 64. Hemorragia cerebral y Tiempo quirúrgico

Pero tampoco se objetivó asociación significativa entre ellas

2.2.7 Cavitron®

Se analizó el uso del aspirador **Cavitron®** sobre la **hemorragia cerebral**.



HEMORRAGIA	CAVITRON®			Significación X ²
	Sí	No	Total	0,263
Sí	25	14	39	
No	51	19	70	
Total	76	33	109	

Tabla 65. Hemorragia cerebral y Cavitron®

No parece existir relación, al menos, significativa entre las variables.

2.3 HEMORRAGIA y TRANSFUSIÓN/FÁRMACOS en ANESTESIA y UCI

2.3.1 Transfusión de Hemoderivados y otros componentes sanguíneos

HEMORRAGIA	TRANSFUSIÓN			Significación X ²
	Sí	No	Total	0,863
Sí	5	34	39	
No	10	60	70	
Total	15	94	109	

Tabla 66. Hemorragia cerebral y Transfusión

Si desglosamos por componentes:

Concentrados Hematíes

Se analizó la posible asociación entre transfusión de CH y HIC.

HEMORRAGIA	CH			Significación X ²
	Sí	No	Total	0,951
Sí	5	34	39	
No	9	61	70	
Total	14	95	109	

Tabla 67. Hemorragia cerebral y CH

Pero se descarta la asociación entre la aparición de sangrado y la transfusión de CH.



Plaquetas

Se analizó la asociación entre transfusión de **Plaq** y **HIC**.

HEMORRAGIA	PLAQUETAS			Significación Fisher
	Sí	No	Total	
Sí	1	38	39	0,364
No	0	70	70	
Total	1	108	109	

Tabla 68. Hemorragia cerebral y Plaquetas

Y también se descarta la asociación significativa entre ambas variables, con una $p > 0,05$.

Ácido Tranexámico

Se analizó la asociación entre la administración de **ATX** y **HIC**.

HEMORRAGIA	ATX			Significación Fisher
	Sí	No	Total	
Sí	3	36	39	0,254
No	2	68	70	
Total	5	104	109	

Tabla 69. Hemorragia cerebral y ATX

Pero no se encontró asociación significativa entre ambas variables.

Complejo Protrombínico

Estudiamos la asociación entre la administración de **CP** y **HIC**.

HEMORRAGIA	CP			Significación Fisher
	Sí	No	Total	
Sí	1	38	39	0,364
No	0	70	70	
Total	1	108	109	

Tabla 70. Hemorragia cerebral y CP

Con una $p > 0,05$ se puede descartar asociación significativa entre variables.



2.3.2 Fármacos

Corticoides

Se analizó la posible asociación entre **corticoides** postoperatorios y **HIC**.

HEMORRAGIA	CORTICOIDES			Significación Fisher
	Sí	No	Total	
Sí	38	1	39	0,286
No	63	7	70	
Total	101	8	109	

Tabla 71. Hemorragia cerebral y Corticoides

No se encontró relación significativa al ser $p > 0,05$.

Anticomiciales

Analizamos la relación entre el uso de **anticomiciales** y la **HIC**.

HEMORRAGIA	ANTICOMICIALES			Significación X^2
	Sí	No	Total	
Sí	34	5	39	0,071
No	49	21	70	
Total	83	26	109	

Tabla 72. Hemorragia cerebral y Anticomiciales

Se descarta asociación significativa.

Vasopresores

Se estudió si el uso de **vasopresores** podía estar asociado a la **HIC**.

HEMORRAGIA	VASOPRESORES			Significación Fisher
	Sí	No	Total	
Sí	8	31	39	0,004
No	2	68	70	
Total	10	99	109	

Tabla 73. Hemorragia cerebral y Vasopresores

Se objetiva una relación estadísticamente significativa entre el uso de vasopresores y la hemorragia cerebral, con una $p 0,004$ en el test de Fisher.



CORRELACION ENTRE SANGRADO Y VASOPRESORES	
Coef. Correla. Rho de Spearman	0,291
Significación	0,004
n	109

Tabla 74. Correlación Sangrado cerebral y Vasopresores

Antihipertensivos

Analizamos también si los fármacos **antihipertensivos** se relacionaban con la **hemorragia cerebral**.

HEMORRAGIA	ANTIHIPERTENSIVOS			Significación X ²
	Sí	No	Total	
Sí	6	33	39	0,627
No	13	57	70	
Total	19	90	109	

Tabla 75. Hemorragia cerebral y Antihipertensivos

Pero se descarta la asociación significativa entre ambas variables.

2.4 ACONTECIMIENTOS CLÍNICOS DURANTE EL INGRESO EN UCI

2.4.1 Extubación

Se analizó si el momento de la **extubación** podría influir en la aparición de **hemorragia cerebral**.

HEMORRAGIA	EXTUBACIÓN			Significación X ²
	Día	Diferida	Total	
Sí	27	12	39	0,287
No	58	12	70	
Total	85	24	109	

Tabla 76. Hemorragia cerebral y EXT

Pero no se apreciaron diferencias significativas entre las variable



2.4.2 Complicaciones clínicas:

Se analizaron las **complicaciones clínicas** más frecuentes y su posible asociación con la **hemorragia cerebral**.

Convulsión

Se analizó la relación entre presentar **convulsión** y **hemorragia cerebral**,

HEMORRAGIA	CONVULSIÓN			Significación Fisher
	Sí	No	Total	
Sí	0	39	39	0,129
No	1	69	70	
Total	1	108	109	

Tabla 77. Hemorragia cerebral y Convulsión

sin hallar asociación significativa.

Hidrocefalia

Entre ellas, se estudió la posible relación de la **hemorragia cerebral** con la **hidrocefalia**,

HEMORRAGIA	HIDROCEFALIA			Significación Fisher
	Sí	No	Total	
Sí	0	39	39	0,632
No	1	69	70	
Total	1	108	109	

Tabla 78. Hemorragia cerebral e Hidrocefalia

sin encontrarse relación significativa, con una $p > 0,05$.

Cefalea

También se estudio la asociación entre **cefalea** postquirúrgica y la **hemorragia cerebral**.



	CEFALEA			Significación Fisher
HEMORRAGIA	Sí	No	Total	0,619
Sí	2	37	39	
No	4	66	70	
Total	6	103	109	

Tabla 79. Hemorragia cerebral y Cefalea

Pero se descarta asociación significativa entre ambas variables.

Infarto Cerebral

Se analizó la posible relación entre el **infarto cerebral** y la **hemorragia cerebral**.

	INFARTO CEREBRAL			Significación Fisher
HEMORRAGIA	Sí	No	Total	0,463
Sí	2	37	39	
No	2	68	70	
Total	4	105	109	

Tabla 80. Hemorragia cerebral e Infarto cerebral

Pero se descarta asociación significativa entre ambas variables.

Focalidad

Estudiamos la relación entre presentar **focalidad** y la **hemorragia cerebral**.

	FOCALIDAD			Significación X ²
HEMORRAGIA	Sí	No	Total	0,144
Sí	13	26	39	
No	14	56	70	
Total	27	82	109	

Tabla 81. Hemorragia cerebral y Focalidad

Se descarta con una $p > 0,05$ relación significativa entre focalidad y sangrado.



Crítico

Se analizó, en conjunto, la posible asociación entre presentar una **complicación típica del paciente crítico** y la **hemorragia cerebral**.

HEMORRAGIA	CRÍTICO			Significación X^2
	Sí	No	Total	
Sí	7	32	39	0,147
No	4	66	70	
Total	11	98	109	

Tabla 82. Hemorragia cerebral y Crítico

Descartándose la asociación significativa entre ambas variables con una $p > 0,05$.

2.4.3 Estancia en UCI

Se analizó si la aparición de la **hemorragia cerebral** en los pacientes de la muestra supuso que la **estancia en UCI** fuera más prolongada.

Estancia UCI	N	Rango	Mín	Máx	Media	DE
Sin hemorragia	70	9	1	10	1,88	1,309
Con Hemorragia	39	14	1	15	3,34	2,773

Tabla 83. Rangos Hemorragia cerebral y Estancia en UCI

	ESTANCIA EN UCI
U de Mann-Whitney	762,500
W de Wilcoxon	3040,500
Z	-3,589
Sig. asintót. (bilateral)	0,000

Tabla 84. Hemorragia cerebral y Estancia en UCI

La presencia de HIC presentó, en nuestro estudio, una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con la prolongación de estancia en UCI.



2.4.4 Alta de UCI

Finalmente se analizó la relación entre la **hemorragia cerebral** y el **alta**.

HEMORRAGIA	ALTA			Significación X ²
	Planta	Exitus	Total	
Sí	37	2	39	0,059
No	70	0	70	
Total	107	2	109	

Tabla 85. Hemorragia cerebral y Alta

Sin hallarse asociación significativa

2.5 HEMORRAGIA y MUESTRAS ANALÍTICAS

2.5.1 Hemorragia y Parámetros específicos

A continuación se analiza la asociación existente entre la **hemorragia cerebral** y los niveles de **FvC**, **DDímero** y **FXIII** preoperatorio (Muestra A), postoperatorio inmediato (Muestra B) y a las 24h de la intervención (Muestra C) y se describen los resultados significativos.

Para analizar los diferentes resultados obtenidos en cada muestra y compararlos con la variable de agrupación hemorragia, utilizamos el test estadístico *U de Mann Whitney*.

Muestra A

	U de Mann- Whitney	W de Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
FvC	262,500	452,500	-1,270	0,204
DDímero	251,000	846,000	-2,064	0,039
FXIII	960,500	1663,500	-1,791	0,073

Tabla 86. Hemorragia cerebral y Coagulación específica A

Se puede concluir que los niveles de DDímero preoperatorios, influirían significativamente en la aparición de HIC con una $p < 0,05$.



Muestra B

FvC	626,500	1032,500	-1,712	0,087
DDímero	654,000	2365,000	-1,218	0,223
FXIII	584,000	1250,000	-4,155	0,000

Tabla 87. Hemorragia cerebral y Coagulación específica B

Los niveles de FXIII en el postoperatorio inmediato están significativamente asociados a la HIC con una $p < 0,05$.

Muestra C

FvC	801,000	1297,000	-,190	0,849
DDímero	645,000	2076,000	-2,038	0,042
FXIII	635,500	1301,500	-3,869	0,000

Tabla 88. Hemorragia cerebral y Coagulación específica C

Según los datos de la muestra C, de nuevo los niveles de FXIII a las 24h de la intervención y también el DDímero se asociarían de forma significativa a la aparición de HIC.

2.5.2 Hemorragia y Variación de parámetros específicos

La siguiente tabla representa la asociación entre la **hemorragia cerebral** y la **variación entre muestras de la coagulación específica**. Para establecer esa posible relación se ha utilizado la *prueba T para igualdad de medias*, asumiendo igualdad de varianzas por la prueba de Levene.



	HIC	N	Media	DE	Error típico de la media	T para igualdad medias (sig bilat)
A-B FvC	No	70	-3,2067	17,64254	3,22107	0,496
	Sí	39	0,0500	0,30822	0,08238	
A-C FvC	No	70	-,05321	0,63131	0,11931	0,624
	Sí	39	-0,6235	0,54719	0,13271	
B-C FvC	No	70	1,3857	13,84448	1,97778	0,462
	Sí	39	-0,6720	0,57265	0,11453	
A-B DDímero	No	70	-65,0000	1135,88224	218,60064	0,118
	Sí	39	969,4667	3023,51834	780,66908	
A-C DDímero	No	70	-344,3929	1065,71709	201,40160	0,195
	Sí	39	440,4750	2904,29784	649,42074	
B-C DDímero	No	70	-429,1875	1004,02356	144,91832	0,756
	Sí	39	-352,6000	981,20275	196,24055	
A-B FXIII	No	70	6,8453	14,87247	1,85906	0,000
	Sí	39	20,3083	22,44218	3,74036	
A-C FXIII	No	70	8,2292	19,06264	2,36443	0,004
	Sí	39	19,9722	19,34870	3,22478	
B-C FXIII	No	70	,9123	12,70345	1,57567	0,282
	Sí	39	-1,7771	10,11769	1,71020	

Tabla 89. Hemorragia cerebral y Variación de Coagulación específica según muestras

Se objetiva una asociación estadísticamente significativa entre la variación de FXIII de la muestra A con la B y la C y la hemorragia cerebral.

2.5.3 Hemorragia y Parámetros estándar

A continuación se analiza la posible asociación entre los niveles de **Hb, Hto, Pla, INR, TTPA, AP y Fb** en el preoperatorio (Muestra A), postoperatorio inmediato (Muestra B) y a las 24h de la intervención (Muestra C) y la **hemorragia cerebral**. Para analizar los diferentes resultados obtenidos en cada muestra y compararlos con la variable de agrupación hemorragia, se utilizó también el test estadístico *U de Mann Whitney*.



Muestra A

	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Hb	632,500	1760,500	-0,022	0,982
Hto	559,000	937,000	-0,564	0,573
Plaq	519,500	897,500	-1,292	0,197
INR	701,000	2132,000	-0,892	0,372
TTPA	550,500	1015,500	-2,318	0,020
AP	695,000	1160,000	-0,948	0,343
Fb	703,500	1168,500	-0,602	0,547

Tabla 90. Hemorragia cerebral y Hemograma - coagulación estándar A

Con los datos analizados en la muestra A, podemos concluir que los niveles de TTPA, con una $p < 0,05$, estarían relacionados con el sangrado cerebral quirúrgico.

Muestra B

	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Hb	860,500	1421,500	-1,040	0,298
Hto	855,500	1416,500	-0,961	0,337
Plaq	724,500	1285,500	-2,132	0,033
INR	895,000	2975,000	-1,849	0,064
TTPA	1132,500	1798,500	-0,140	0,889
AP	953,500	1619,500	-1,426	0,154
Fb	1030,000	1660,000	-,659	0,510

Tabla 91. Hemorragia cerebral y Hemograma - coagulación estándar B

Los niveles de plaquetas en el postoperatorio inmediato estarían relacionados significativamente, con la aparición de HIC.



Muestra C

	U de Mann Whitey	W de Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Hb	911,000	1577,000	-1,731	0,083
Hto	862,500	1528,500	-1,868	0,062
Plaq	942,000	1608,000	-1,508	0,132
INR	1102,000	3313,000	-0,603	0,547
TTPA	1147,000	1813,000	-0,287	0,774
AP	1076,000	1742,000	-0,667	0,505
Fb	1055,500	1721,500	-0,929	0,353

Tabla 92. Hemorragia cerebral y Hemograma - coagulación estándar C

2.5.4 Coagulación específica y Coagulación estándar

A continuación se analiza la relación entre los parámetros específicos de coagulación (**FvC**, **DDímero** y **FXIII**) y los estándar (**Hb**, **Hto**, **Plaq**, **INR**, **TTPA**, **AP** y **Fb**). Se realiza una regresión lineal múltiple, utilizando la *correlación de Pearson* y en caso de encontrarse significación dichos parámetros específicos y estándar se realiza regresión individual, describiendo el modelo de la variación si era >50%. N =109.

		FvC	Hb	Hto	Plaq	INR	TTPA	AP	Fb
Correlación de Pearson	FvC	1,000	,029	,067	-,069	,082	,101	,004	,941
	Hb	,029	1,000	,853	-,210	-,126	-,364	,061	-,018
	Hto	,067	,853	1,000	-,113	-,084	-,383	,026	,014
	Plaq	-,069	-,210	-,113	1,000	-,013	-,191	,054	-,077
	INR	,082	-,126	-,084	-,013	1,000	,266	,687	,135
	TTPA	,101	-,364	-,383	-,191	,266	1,000	,271	,174
	AP	,004	-,061	-,026	,054	-,687	-,271	1,00	-,029
	Fb	,941	-,018	,014	-,077	,135	,174	-	1,000
Sig. (unilateral)	FvC		,426	,333	,327	,299	,258	,489	,000
	Hb	,426		,000	,085	,207	,008	,346	,455
	Hto	,333	,000		,232	,294	,005	,433	,464
	Plaq	,327	,085	,232		,468	,107	,364	,309
	INR	,299	,207	,294	,468		,041	,000	,192
	TTPA	,258	,008	,005	,107	,041		,038	,130
	AP	,489	,346	,433	,364	,000	,038		,426
	Fb	,000	,455	,464	,309	,192	,130	,426	

Tabla 93. Regresión lineal múltiple entre FvC y parámetros estándar. Muestra A



Se objetiva una relación estadísticamente significativa entre el FvC y el Fb de la muestra A. A continuación, se detalla el modelo de la variación de dichas variables tras la regresión individual

		FvC	Fb
Correlación de Pearson	FvC	1,000	,932
	Fb	,932	1,000
Sig. (unilateral)	FvC		,000
	Fb	,000	

Tabla 94. Regresión individual FvC y Fb. Muestra A

R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. Estimación
0,932	0,869	0,867	0,26368

Variable predictora: Fb
Variable dependiente: FvC

Tabla 95. Modelo de la variación de FvC. Muestra A

El modelo explica el 87% de la variación del FvC y la fórmula del modelo sería $FvC = 0,294 + (0,612 \times Fb)$

		DDímero	Hb	Hto	Plaq	INR	TTPA	AP	Fb
Correlación de Pearson	DDímero	1,000	-,077	-,059	,413	-,172	-,248	,307	-,222
	Hb	-,077	1,000	,863	-,172	-,156	-,348	-,022	-,025
	Hto	-,059	,863	1,000	-,077	-,116	-,365	,013	,006
	Plaq	,413	-,172	-,077	1,000	-,029	-,188	,070	-,080
	INR	-,172	-,156	-,116	-,029	1,000	,261	-,693	,137
	TTPA	-,248	-,348	-,365	-,188	,261	1,000	-,266	,173
	AP	,307	-,022	,013	,070	-,693	-,266	1,000	-,033
	Fb	-,222	-,025	,006	-,080	,137	,173	-,033	1,000
Sig. (unilateral)	DDímero		,308	,349	,002	,129	,051	,020	,071
	Hb	,308		,000	,130	,154	,010	,442	,436
	Hto	,349	,000		,307	,223	,007	,467	,485
	Plaq	,002	,130	,307		,426	,109	,324	,300
	INR	,129	,154	,223	,426		,042	,000	,184
	TTPA	,051	,010	,007	,109	,042		,039	,128
	AP	,020	,442	,467	,324	,000	,039		,415
	Fb	,071	,436	,485	,300	,184	,128	,415	

Tabla 96. Regresión lineal múltiple para DDímero y parámetros estándar. Muestra A

Se objetivó asociación significativa entre DDímero con Plaq y AP de la muestra A.



		FXIII	Hb	Hto	Plaq	INR	TTPA	AP	Fb
Correlación de Pearson	FXIII	1,000	,143	,175	,130	,108	-,027	,099	,107
	Hb	,143	1,000	,872	-,184	,027	-,286	,112	-,291
	Hto	,175	,872	1,000	-,117	,063	-,308	,116	-,235
	Plaq	,130	-,184	-,117	1,000	,182	-,143	,002	,198
	INR	,108	,027	,063	,182	1,000	,018	-,136	-,030
	TTPA	-,027	-,286	-,308	-,143	,018	1,000	-,235	,168
	AP	,099	,112	,116	,002	-,136	-,235	1,000	-,118
	Fb	,107	-,291	-,235	,198	-,030	,168	-,118	1,000
Sig. (unilateral)	FXIII		,132	,085	,155	,199	,417	,220	,202
	Hb	,132		,000	,074	,415	,012	,191	,010
	Hto	,085	,000		,180	,313	,007	,183	,032
	Plaq	,155	,074	,180		,077	,131	,494	,060
	INR	,199	,415	,313	,077		,445	,144	,407
	TTPA	,417	,012	,007	,131	,445		,032	,094
	AP	,220	,191	,183	,494	,144	,032		,178
	Fb	,202	,010	,032	,060	,407	,094	,178	

Tabla 97. Regresión lineal múltiple para FXIII y parámetros estándar. Muestra A

Sin relación significativa entre el FXIII y los parámetros estándar de la muestra A.

		FvC	Hb	Hto	Plaq	INR	TTPA	BAP	Fb
Correlación de Pearson	FvC	1,000	,092	,126	,010	-,013	,202	,005	,012
	Hb	,092	1,000	,509	,017	,161	-,006	-,058	,088
	Hto	,126	,509	1,000	,023	,209	-,013	,091	,113
	Plaq	,010	,017	,023	1,000	-,009	,017	,016	,004
	INR	-,013	,161	,209	-,009	1,000	-,099	,020	-,020
	TTPA	,202	-,006	-,013	,017	-,099	1,000	-,154	,124
	AP	,005	-,058	,091	,016	,020	-,154	1,000	-,219
	Fb	,012	,088	,113	,004	-,020	,124	-,219	1,000
Sig. (unilateral)	FvC		,215	,138	,465	,454	,060	,484	,459
	Hb	,215		,000	,442	,083	,480	,308	,224
	Hto	,138	,000		,420	,035	,456	,217	,166
	Plaq	,465	,442	,420		,468	,443	,446	,487
	INR	,454	,083	,035	,468		,196	,431	,432
	TTPA	,040	,480	,456	,443	,196		,092	,144
	AP	,484	,308	,217	,446	,431	,092		,029
	Fb	,459	,224	,166	,487	,432	,144	,029	

Tabla 98. Regresión lineal múltiple para FvC y parámetros estándar. Muestra B

Sin asociación estadísticamente significativa entre el FvC y el resto de parámetros estándar de la muestra B.



		DDímero	Hb	Hto	Plaq	INR	TTPA	AP	Fb
Corre lación de Pearson	DDímero	1,000	,121	-,096	-,071	-,076	-,092	,027	-,066
	Hb	-,121	1,00	,489	,019	,164	-,014	-,116	,091
	Hto	-,096	,489	1,000	,025	,214	-,032	,174	,116
	Plaq	-,071	,019	,025	1,000	-,010	,015	,058	,004
	INR	-,076	,164	,214	-,010	1,000	-,098	,070	-,021
	TTP	-,092	,014	-,032	,015	-,098	1,000	-,192	,125
	AP	,027	,116	,174	,058	,070	-,192	1,000	-,370
	Fb	-,066	,091	,116	,004	-,021	,125	-,370	1,000
Sig. (unilate- ral)	DDímero		,151	,206	,273	,259	,215	,410	,288
	Hb	,151		,000	,434	,080	,453	,161	,218
	Hto	,206	,000		,416	,033	,391	,068	,161
	Plaq	,273	,434	,416		,468	,449	,311	,487
	INR	,259	,080	,033	,468		,202	,274	,431
	TTP	,215	,453	,391	,449	,202		,050	,142
	AP	,410	,161	,068	,311	,274	,050		,001
	Fb	,288	,218	,161	,487	,431	,142	,001	

Tabla 99. Regresión lineal múltiple para DDímero y parámetros estándar. Muestra B

Sin relación significativa entre el DDímero y los parámetros estándar de la muestra B.

		FXIII	Hb	Hto	Plaq	INR	TTPA	AP	Fb
Correlación de Pearson	FXIII	1,000	,208	-,009	,145	,062	,066	-,097	,001
	Hb	,208	1,000	,588	,013	,149	-,067	,044	,067
	Hto	-,009	,588	1,000	,021	,190	-,091	,246	,086
	Plaq	,145	,013	,021	1,000	-,010	,018	,026	,006
	INR	,062	,149	,190	-,010	1,000	-,093	,043	-,019
	TTP	,066	-,067	-,091	,018	-,093	1,000	-,254	,125
	AP	-,097	,044	,246	,026	,043	-,254	1,000	-,306
	Fb	,001	,067	,086	,006	-,019	,125	-,306	1,000
Sig. (unilateral)	FXIII		,029	,466	,095	,287	,276	,189	,495
	Hb	,029		,000	,455	,087	,272	,345	,272
	Hto	,466	,000		,425	,042	,205	,012	,218
	Plaq	,095	,455	,425		,464	,434	,407	,479
	INR	,287	,087	,042	,464		,200	,350	,431
	TTP	,276	,272	,205	,434	,200		,010	,128
	AP	,189	,345	,012	,407	,350	,010		,002
	Fb	,495	,272	,218	,479	,431	,128	,002	

Tabla 100. Regresión lineal múltiple para FXIII y parámetros estándar. Muestra B

Existe asociación estadísticamente significativa entre el FXIII y la Hb de la muestra B



		FvC	Hb	Hto	PlaQ	INR	TTPA	AP	Fb
Correlación de Pearson	FvC	1,000	-,016	,041	,053	,142	-,041	-,138	,809
	Hb	-,016	1,000	,190	-,164	-,009	-,141	-,024	-,156
	Hto	,041	,190	1,000	-,159	-,141	-,052	,135	-,002
	PlaQ	,053	-,164	-,159	1,000	-,016	,088	-,026	,111
	INR	,142	-,009	-,141	-,016	1,000	,095	-,919	,146
	TTPA	-,041	-,141	-,052	,088	,095	1,000	-,172	-,030
	AP	-,138	-,024	,135	-,026	-,919	-,172	1,000	-,099
	Fb	,809	-,156	-,002	,111	,146	-,030	-,099	1,000
Sig. (unilateral)	FvC		,446	,361	,323	,106	,358	,113	,000
	Hb	,446		,046	,075	,470	,108	,416	,085
	Hto	,361	,046		,081	,108	,325	,118	,493
	PlaQ	,323	,075	,081		,443	,222	,409	,165
	INR	,106	,470	,108	,443		,201	,000	,100
	TTPA	,358	,108	,325	,222	,201		,064	,397
	AP	,113	,416	,118	,409	,000	,064		,194
	Fb	,000	,085	,493	,165	,100	,397	,194	

Tabla 101. Regresión lineal múltiple entre FvC y parámetros estándar. Muestra C

Se objetiva una relación estadísticamente significativa entre FvC y Fb de la Muestra C. A continuación se describe la regresión lineal individual y el modelo de la variación de las variables FvC y Fb.

		FvC	Fb
Correlación de Pearson	FvC	1,000	,788
	Fb	,788	1,000
Sig. (unilateral)	FvC		,000
	Fv	,000	

Tabla 102. Regresión individual entre FvC y Fb. Muestra C

R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. Estimación
,788	,620	,616	,4814

Variable dependiente: FvC Variable predictora: Fb

Tabla 103. Modelo de variación entre FvC y Fb

El modelo explicaría el 62% de la variación de FvC, siendo la fórmula $FvC = 0,302 + 0,585 \times Fb$ de la muestra C.



		DDímero	Hb	Hto	Plaq	INR	TTPA	AP	Fb
Correlación de Pearson	DDímero	1,000	-,162	-,072	-,094	,098	-,073	-,107	,105
	Hb	-,162	1,000	,191	-,172	-,037	-,150	-,001	-,144
	Hto	-,072	,191	1,000	-,159	-,143	-,052	,138	,000
	Plaq	-,094	-,172	-,159	1,000	,001	,088	-,040	,137
	INR	,098	-,037	-,143	,001	1,000	,093	-,921	,170
	TTP	-,073	-,150	-,052	,088	,093	1,000	-,169	-,024
	AP	-,107	-,001	,138	-,040	-,921	-,169	1,000	-,121
	Fb	,105	-,144	,000	,137	,170	-,024	-,121	1,000
Sig. (unilateral)	DDímero		,074	,262	,201	,191	,257	,170	,175
	Hb	,074		,044	,062	,370	,091	,497	,100
	Hto	,262	,044		,078	,101	,321	,110	,499
	Plaq	,201	,062	,078		,498	,217	,362	,111
	INR	,191	,370	,101	,498		,206	,000	,064
	TTPA	,257	,091	,321	,217	,206		,066	,414
	AP	,170	,497	,110	,362	,000	,066		,141
	Fb	,175	,100	,499	,111	,064	,414	,141	

Tabla 104. Regresión lineal múltiple entre DDímero y parámetros estándar. Muestra C

No se demuestra asociación estadísticamente significativa entre las variables analizadas

		FXIII	Hb	Hto	Plaq	INR	TTPA	AP	Fb
Correlación de Pearson	FXIII	1,000	,151	-,104	,131	-,023	,136	-,018	,095
	Hb	,151	1,000	,220	-,150	-,060	-,117	,017	-,205
	Hto	-,104	,220	1,000	-,122	-,052	-,032	,046	-,056
	Plaq	,131	-,150	-,122	1,000	,087	,088	-,115	,167
	INR	-,023	-,060	-,052	,087	1,000	,107	-,925	,161
	TTPA	,136	-,117	-,032	,088	,107	1,000	-,178	-,024
	AP	-,018	,017	,046	-,115	-,925	-,178	1,000	-,114
	Fb	,095	-,205	-,056	,167	,161	-,024	-,114	1,000
Sig. (unilateral)	FXIII		,075	,162	,106	,414	,098	,432	,183
	Hb	,075		,018	,077	,285	,134	,437	,025
	Hto	,162	,018		,123	,312	,382	,330	,297
	Plaquetas	,106	,077	,123		,204	,203	,138	,056
	INR	,414	,285	,312	,204		,155	,000	,063
	TTP	,098	,134	,382	,203	,155		,045	,411
	AP	,432	,437	,330	,138	,000	,045		,140
	Fb	,183	,025	,297	,056	,063	,411	,140	

Tabla 105. Regresión lineal múltiple entre FXIII y parámetros estándar. Muestra C

No se demuestra asociación estadísticamente significativa entre las variables analizadas



CAPÍTULO V: DISCUSIÓN





1. VALIDEZ

1.1 ADECUACIÓN DEL MODELO DE INVESTIGACIÓN

El modelo elegido (cohorte observacional prospectiva) es el adecuado para el tipo de investigación realizada.

1.2 ERRORES

Todo estudio epidemiológico está sujeto a un cierto margen de error. Al tratarse de un estudio de cohorte prospectiva, en el que el reclutamiento y selección de la población a estudio se define antes de que ocurra el evento, reproducible y con un tamaño muestral suficiente, instrumentos de medida de las variables protocolizados, observadores objetivos sin interés más allá que el clínico y con características poblacionales similares, tanto el error aleatorio como los sesgos quedarían minimizados.

1.3 LIMITACIONES

La principal limitación del estudio fue la medición de la variable principal sin un criterio establecido en la literatura, estricto y objetivo. La mayoría de publicaciones consultadas definen HIC como aquella que precisa evacuación quirúrgica. Sin embargo los criterios de evacuación también varían según las distintas series dificultando la comparación entre estudios. Por esa razón, preferimos los criterios radiológicos de HTIC, bien por volumen de sangre o bien por efecto masa secundario.

Para conocer la verdadera repercusión de la complicación hemorrágica se debería haber analizado, no sólo la mortalidad postoperatoria, sino también la morbilidad de las secuelas clínicas residuales y su repercusión funcional, y haber evaluado así el impacto económico y sociosanitario derivado, demostrando realmente la importancia de la prevención hemorrágica.

La multicausalidad de la coagulopatía tumoral dificulta la interpretación de los resultados, pero al mismo tiempo es muy complicado determinar todos los factores que pueden influir, por eso se seleccionaron algunos de los más importantes. Quizás en estudios futuros deberíamos valorar, entre otros, la temperatura corporal, la glucemia postoperatoria, el dolor...

Se trata de un estudio en un único Centro Hospitalario y aunque con tamaño muestral teóricamente suficiente, dada la atomización de la muestra por la presencia de múltiples tipos de tumores y antecedentes, sería deseable una muestra de mayor tamaño.



Las razones fundamentales para limitar el tiempo de estudio fueron la económica y la logística. Todo el personal participó voluntariamente, invirtiendo parte de su actividad diaria en el estudio. Ambas razones, unido a la escasa cultura e inversión investigadora en nuestro medio de trabajo, impidió la continuación del proyecto.

El manejo anestésico y la destreza del neurocirujano se consideran, sobre todo esta última, importantes factores en la aparición de complicaciones. Sin embargo, la dificultad de analizar la experiencia y habilidad del equipo quirúrgico en las intervenciones, podría suponer un condicionante en los resultados obtenidos.

La medición de la variable principal (HIC), no siguió un criterio estricto establecido sino que se definió según neurocirujanos y neurorradiólogos, de la forma más objetiva posible, a falta de criterios y escalas establecidas en la literatura.

Al tratarse de un estudio exploratorio, quizá más que a establecer leyes científicas, está destinado a plantear nuevas hipótesis que permitan el diseño de futuras líneas investigación.

Por último, la escasez de estudios prospectivos y con tamaños muestrales adecuados en la bibliografía ha limitado contrastar muchos de los resultados obtenidos.

1.4 ¿POR QUÉ LA MUESTRA BASAL, POSTOPERATORIA Y A LAS 24h?

Son varias las publicaciones que estudian las alteraciones hemostáticas como posibles causantes de HIC postoperatoria, pero son pocos y ninguno de forma conjunta, los estudios consistentes hasta la fecha que determinen realmente su condición de marcadores de riesgo hemorrágico perioperatorio.

Nuestro objetivo fue determinar esos parámetros sanguíneos en tres momentos clave del perioperatorio: como control basal, en el postoperatorio inmediato (todavía bajo la influencia quirúrgica) y a las 24h (tras estabilización clínica) para analizar su variación en el tiempo y facilitar así la correlación real con la hemorragia de cara a su prevención.

1.5 CONDICIONES BASALES DE LA MUESTRA

A continuación se detallan las características basales de la muestra analizada, aclarando las salvedades encontradas.



- ❖ Con respecto a los datos demográficos, la edad de aparición de los tumores cerebrales se asemeja a los datos publicados en la literatura, incrementándose con la edad y con una mayor prevalencia a partir de los 40 años^{7,8}. Por el contrario, destaca la diferencia encontrada entre sexos (63,3% frente al 36,7% en mujeres) cuando a penas existen diferencias autonómicas y nacionales. Probablemente, esta diferencia se ajustara si aumentara el tamaño muestral y se pudiera complementar con datos de todos los centros de la Comunidad (posible error aleatorio).
- ❖ Se debe aclarar que los antecedentes personales de DM y DLP se incluyeron en la recogida de datos como variables a estudio; sin embargo, tanto los niveles de glucemia basal y colesterol, como el seguimiento de los tratamientos con antidiabéticos e hipolipemiantes, era incompleto, confuso y no concluyente (algunos pacientes en tratamiento sin diagnóstico, y otros diagnosticados de la enfermedad sin tratamiento o incluso no consultada por ser asintomáticos). Por esta razón, finalmente no fueron analizados.
- ❖ La prevalencia de HTA en nuestra muestra fue 17,4%. Se trata de un dato llamativo cuando la estimación de la HTA a partir de 35 años sería mas del 40%^{140,141}. Es muy probable que se trate de una infraestimación de la HTA en nuestra muestra, debida quizás a la ausencia de diagnóstico en algunos pacientes hipertensos.
- ❖ El antecedente de tóxicos se resume únicamente a tabaquismo activo con una prevalencia de 13,76%. Según la bibliografía, la prevalencia nacional es más del doble¹⁴², pero se debe tener en cuenta que los últimos datos publicados no son actuales y que es frecuente, entre la población diagnosticada de cáncer, que modifique sus hábitos y abandone el tabaco.
- ❖ La prevalencia de cáncer previo en nuestra muestra fue 17,43% (19 pacientes), habiendo recibido todos ellos tratamiento neoadyudante con RT/QT, ligeramente inferior a los registros nacionales^{6,7}.
- ❖ Con respecto al consumo de antiagregantes y anticoagulantes, en nuestra muestra (9,17%, y 5,5% respectivamente) es difícil la comparación con el último informe de la Agencia Española del Medicamento porque data del año 2006 y no se tienen en cuenta los nuevos tratamientos comercializados¹⁴³.
- ❖ Casi el 35% de los pacientes tomaba corticoides y anticomiciales antes de la intervención para control del edema tumoral y la convulsión, datos similares a los estudios publicados⁸²⁻⁸⁷.
- ❖ Los síntomas debut varían en función del área afectada. Uno de los más frecuentes es la cefalea. Sin embargo, no suele ser el primer síntoma de consulta porque se



tratan de forma equivocada con antiinflamatorios domiciliarios. Nuestros resultados se asemejan a lo publicado en la literatura: la consulta más frecuente es focalidad (66% en nuestra serie) o síntomas neurológicos inespecíficos, seguido de cefalea (24% en nuestra estudio) y convulsión (estimada en 26% y nuestros resultados 20%)^{6,86}.

- ❖ La mayoría de tumores cerebrales son de origen primario siendo el glioma de alto grado a la vez el más frecuente y el de peor pronóstico¹⁴⁻¹⁵. Datos que coinciden con nuestro estudio.
- ❖ Por último, también se desestimó el análisis estadístico del volumen tumoral. La razón es que los tumores cerebrales son agresivos, de crecimiento rápido, infiltración y vascularización por lo que el volumen y las características iniciales varían desde el diagnóstico hasta la cirugía, pudiendo comprometer los resultados.

En términos generales, las características basales de nuestra muestra se asemejan a las publicadas en los distintos registros nacionales. A pesar de las salvedades descritas, se podría decir que nuestra cohorte es similar a la población general y por tanto los resultados podrían extrapolarse.

2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

2.1 HIC Y ANTECEDENTES PERSONALES

EDAD

La edad de aparición de los tumores cerebrales se asemeja a los datos actuales publicados en la literatura, incrementándose con la edad, con una mayor prevalencia a partir de los 40 años^{7,8}. En nuestro estudio, los pacientes de 50 a 69 años presentaron una mayor prevalencia, en total 60 pacientes (55%).

No se encontraron estudios publicados en la literatura analizada que relacionaran el riesgo de HIC en el postoperatorio de tumores cerebrales en función de la edad. Sin embargo, tal y como confirman Ariesen M et al en su revisión sistemática publicada en Stroke 2003⁶⁶ y posteriormente Broderick J et al en Stroke 2007¹⁴⁴ sobre



FR de HIC en la población general, el envejecimiento nos hace más vulnerables a las enfermedades e incrementaría el riesgo hemorrágico. La edad, el sexo, la HTA y el alcohol serían los cuatro FR detectados que irán exponiéndose de forma individual a continuación.

En nuestro estudio se objetiva, ese aumento de HIC conforme se incrementa el rango de edad (2 pacientes 29 años, 10 pacientes de 30-49 años y 20 en el grupo de 50-69 años, con una media de 54,60 años). El menor número de complicaciones hemorrágicas halladas en el grupo de ≥ 70 años podría explicarse por la menor prevalencia de intervenciones en esta población.

El análisis estadístico no demostró que el incremento de edad influyera de forma significativa sobre el riesgo hemorrágico. Quizás la atomización y el tamaño de la muestra hayan podido influir en los resultados obtenidos.

SEXO

La prevalencia de tumor cerebral y complicación hemorrágica, en nuestra muestra, fue mayoritaria en el sexo masculino (63,30% de hombres, de los cuales 76,92% presentaron HIC).

Desgraciadamente, no se han encontrado estudios en la literatura que analicen de forma específica la relación entre género y HIC en el postoperatorio de tumores cerebrales, lo que dificulta la comparación de resultados.

Aun así, es bien conocida la mayor prevalencia de complicaciones cardiovasculares en varones, tal y como recoge, entre otros, un estudio con más de 200.000 pacientes en 2006¹⁴⁵ y la reciente Guía Europea de manejo de HTA y riesgo vascular del año 2015¹⁴⁶, publicados ambos, en la Revista Española de Cardiología que siguen considerando al sexo masculino como FR cardiovascular.

Con respecto a la hemorragia, la revisión sistemática en Stroke del año 2013⁶⁶ sobre HIC espontánea, también confirma su relación con el sexo masculino. Sin embargo, actualmente está sujeta a cierta controversia.

De hecho, dos años después, la revisión de 73 artículos (Stroke 2015⁶⁷) objetivó una disminución en la incidencia de HIC atribuida a la prevención, sin poder aclarar esas diferencias genéricas, que podrían estar influenciadas por múltiples factores.

Tampoco se demostraron diferencias de sexo sobre la complicación hemorrágica en Europa, hecho que contrasta con los estudios de América del Norte que sugieren que



la incidencia de HIC varía según raza, etnia y edad, siendo más prevalente en hombres, afroamericanos de edad más avanzada. Las mujeres presentarían un riesgo mayor tras la menopausia.

A pesar de la controversia generada sobre la asociación entre ambas variables, en nuestros resultados, **el análisis estadístico demostró, con una p 0,030 en el test X² que el riesgo de sufrir una HIC es mayor en varones**, coincidiendo con el estudio anteriormente citado y a pesar de una proporción de mujeres más añosa que los varones.

De cualquier forma, estudios posteriores con mayor tamaño muestral permitirían corroborar esa influencia de género sobre el riesgo hemorrágico hallada en nuestro trabajo.

HTA y ANTIHIPERTENSIVOS

La HTA es considerada el principal FR cardiovascular y el más claramente implicado en la HIC, sobre todo en pacientes que incumplen el tratamiento, mayores de 55 años y jóvenes fumadores^{66,144}.

Los datos comparativos sobre la prevalencia de HTA y las tendencias temporales en distintos países europeos son escasos, pero en términos generales, se puede considerar que la prevalencia de HTA se sitúa alrededor de un 30-45% de la población general, con un marcado aumento a edades más avanzadas¹⁴⁶.

Se conocen algunas de las alteraciones cerebrales secundarias a la HTA, incluso en pacientes asintomáticos, como los microsangrados de reciente diagnóstico detectados en el 5% de los individuos. Y es que un mal control de la TA provoca disfunción vascular y mayor riesgo de morbimortalidad hemorrágica e isquémica. Afortunadamente, existen hallazgos que evidencian cierta regresión del daño orgánico producido por la HTA, acompañado de una reducción de las complicaciones mortales y no mortales si el control tensional es adecuado^{63-66,146,147}.

En nuestra estudio, 19 pacientes presentaron HTA como antecedente personal (17,43%), mientras que 90 (82,5%) eran aparentemente no hipertensos. Datos que contrastan con los europeos, en los que la prevalencia de HTA sería, al menos, el doble. Es muy probable que el número de pacientes hipertensos en nuestra muestra esté infraestimado existiendo hipertensos no diagnosticados ni tratados farmacológicamente lo que sunpondría un sesgo en el estudio, como ya comentamos previamente.

En relación a la aparición de HIC, llama la atención la diferencia entre grupos (15,38% entre los hipertensos y muy superior 84,61% entre los no diagnosticados de



HTA). La menor incidencia detectada en los hipertensos va a favor del correcto control tensional con el tratamiento médico que habría contribuido a disminuir la angiopatía y el riesgo de sangrado y probablemente también a favor de la inclusión de pacientes no diagnosticados ni tratados de HTA en el grupo de no hipertensos.

Quizás esto explique que el análisis estadístico de nuestros resultados no demostrara asociación significativa entre ambas variables. Por eso, sería recomendable realizar estudios de mayor tamaño, con un estricto diagnóstico de HTA para emitir conclusiones más consistentes.

OTROS FR CARDIOVASCULAR

Tal y como se indicó en el apartado limitaciones, desestimamos del análisis el resto de FR cardiovascular (DM, DLP y Obesidad) y su tratamiento por las características de nuestro registro.

Sin embargo, parece conveniente exponer la controversia existente en la literatura actual sobre estos factores, claramente relacionados con el riesgo coronario, pero cuestionada su relación directa con los eventos hemorrágicos cerebrales.

El meta-análisis publicado en Lancet 2010⁷², que incluyó a 698.782 pacientes de 102 estudios, pretendía conocer la magnitud de asociación entre varias variables de enfermedad vascular cerebral y cardíaca; se demostró que la DM confiere mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares e ictus (isquémico y hemorrágico). Por el contrario, otros estudios corroboran que la DM es un FR para el ictus isquémico, mientras que su asociación con el hemorrágico sigue siendo controvertida, pues todavía no se ha conseguido demostrar su correlación ni si su control prevendría el ictus hemorrágico⁷⁴⁻⁷⁶.

Lo que sí está demostrado es que la hiperglucemia (tanto en diabéticos como no diabéticos) tras un ictus hemorrágico es un marcador de severidad y estrés, y que su control estricto disminuye la mortalidad^{63,77}.

La relación de la hipercolesterolemia con la HIC, ha sido también motivo de conflicto. Los datos actuales, confirmarían su fuerte relación con la enfermedad coronaria, moderada con el ictus isquémico, pero sin demostrarse, por el momento, relación con el hemorrágico^{66,73,74}.

Igual de controvertida es la relación entre obesidad e incidencia de HIC. Un estudio multicéntrico (Stroke 2013)⁷⁸, demostró que a pesar de la falta de asociación directa entre ambas, la obesidad tendría un impacto sobre la HIC e incrementaría su riesgo a través de los factores intermedios (HTA principalmente, DM y DLP).

Con el fin de establecer conclusiones firmes, sería recomendable en primer lugar definir claramente los puntos de corte de las enfermedades y después proponer estudios



prospectivos que evalúen, en el momento actual, el impacto de estos FR sobre las complicaciones hemorrágicas.

TÓXICOS

A falta de estudios publicados en la literatura que relacionen, específicamente, el consumo de tóxicos con la HIC en el postoperatorio de neurocirugía, se debate su asociación en la HIC espontánea. La revisión sistemática publicada en Stroke 2003⁶⁶ destaca el alcohol como uno de los principales FR hemorrágicos. También el consumo de tabaco y otras drogas (principalmente cocaína) incrementa, pero con un riesgo débil la posibilidad de sufrir una HIC. Todo apunta que sea debido a su efecto hipertensor y de coagulopatía^{53,63,66,68-71}.

Ningún paciente de nuestro estudio declaró consumo activo de alcohol y drogas. Por tanto, los 15 pacientes (13,76%) incluidos en el apartado de tóxicos, eran exclusivamente fumadores activos.

Según la bibliografía, la prevalencia nacional de tabaquismo sería más del doble¹⁴², pero se debe tener en cuenta que los últimos datos publicados no son actuales y que es frecuente, entre la población diagnosticada de cáncer u otras enfermedades, que modifique sus hábitos a tendencias más saludables, abandonando el hábito tabáquico. Esto podría explicar la menor prevalencia de fumadores en nuestra muestra.

La presencia de complicación hemorrágica en el grupo de fumadores fue 26,6%. Pero el análisis estadístico mediante el test X^2 descartó con una p 0,511, asociación significativa entre ambas variables. Por tanto, la aparición de HIC no parece tener relación con el hábito tabáquico en nuestra muestra y coincidiría con la condición de FR débil para HIC descrita en la literatura.

CÁNCER PREVIO y RT/QT

Cualquier neoplasia, incrementa el riesgo de hemorragia al interactuar las células tumorales con todos los componentes de la coagulación⁵⁶⁻⁵⁸. Pero además, se sabe que los tratamientos con RT/QT utilizados para su curación no están exentos de efectos secundarios^{148,149} pudiendo influir tanto en la aparición de una nueva neoplasia, como en incrementar el riesgo de sangrado.

Resulta complicado analizar la asociación entre cáncer previo y hemorragia actual, cuando además todos los pacientes incluidos en el estudio padecen cáncer en ese momento, y por tanto el riesgo de sangrado es mucho más elevado. A pesar de esta



dificultad, quisimos saber si el antecedente de neoplasia podría favorecer la complicación hemorrágica en nuestra población.

La prevalencia de cáncer previo fue 17,43% y en el momento de inclusión, todos los pacientes estaban libres de esa enfermedad gracias al tratamiento recibido en el pasado, incluido QT/RT. La complicación hemorrágica sólo se produjo en el 15,38% de estos pacientes y el análisis estadístico llevado a cabo descartó, con una p 0,807 en el test X^2 , asociación significativa entre ambas variables.

Por tanto, podemos concluir que ni el antecedente de cáncer previo ni el tratamiento adyuvante recibido en el pasado parecen haber influido sobre la HIC en el postoperatorio de nuestros pacientes.

ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN

Sólo un paciente varón fue intervenido con antecedente de coagulopatía conocida (deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD)). La enzima G6PD protege al eritrocito del estrés oxidativo. La deficiencia, con expresión completa y mayor gravedad en varones, se considera latente y se manifestaría ante determinadas alteraciones ambientales desencadenando anemia hemolítica. El mejor tratamiento es la prevención de esos desencadenantes y en caso de crisis aguda la estabilización hemodinámica y la transfusión de CH, según la gravedad¹⁵⁰⁻¹⁵².

En el caso de nuestro paciente y como era de esperar, la hemostasia preoperatoria, estándar y específica, fue normal. Probablemente, la agresión quirúrgica y/o algunos fármacos pusieron de manifiesto ese déficit latente que favoreció la HIC y la necesidad de transfusión de CH. La Asociación Española de Hematología y Hemoterapia¹⁵² recomienda, ante una cirugía mayor, el control analítico previo y posterior sin necesidad de transfusión profiláctica.

No se puede considerar el análisis de la asociación, al disponer de un solo caso.

ANTIAGREGANTES y ANTICOAGULANTES

Con el aumento en la esperanza de vida, el uso de estos medicamentos se ha visto incrementado, aunque se desconoce su prevalencia real porque los datos están desactualizados.



El manejo de pacientes bajo efecto de antiagregación o anticoagulación supone un dilema para los clínicos cuando requieren un procedimiento quirúrgico. El mal manejo se asocia a mayor riesgo hemorrágico y trombótico, por lo que se recomienda diseñar una estrategia óptima e individualizada, según el riesgo de eventos cardiovasculares y el de sangrado quirúrgico^{153,154}.

A pesar de la existencia de guías clínicas que recomiendan el momento óptimo de suspensión y reinicio de estos fármacos en intervenciones quirúrgicas, no se encontró en la literatura analizada estudios que determinen su influencia sobre la HIC en población neuroquirúrgica.

De los 109 pacientes de nuestra muestra, únicamente 10 tomaban antiagregantes (9,17%) y 6 anticoagulantes (5,50%), siendo ambos debidamente suspendidos antes de la intervención.

Aunque en el análisis estadístico no resultó significativa la asociación, la aparición de complicación hemorrágica no fue desdeñable, 60% entre los que tomaban antiagregantes y 50% entre los que tomaban anticoagulantes. Quizás el efecto variable, residual e indetectable de estos fármacos es lo que podría haber favorecido el sangrado.

De cualquier forma, se precisaría mayor tamaño muestral para ofrecer resultados consistentes, que permitieran incluso modificar las recomendaciones en caso de que se demostrase que se favorecería la complicación hemorrágica.

CORTICOIDES

La cefalea es un síntoma frecuente en tumores cerebrales debido al edema vasogénico peritumoral y precisa, en muchas ocasiones, terapia corticoidea preoperatoria para su alivio. El fármaco de elección es la Dexametasona, de larga acción con mínimo efecto mineralocorticoide y buena difusión al parénquima cerebral.

Existe un creciente interés por el ajuste de dosis. Un estudio reciente publicado en 2014¹⁵⁵ defiende que la Dexametasona, según la dosis administrada, además de actuar disminuyendo el edema cerebral en gliomas (baja dosis), también tendría impacto neuroprotector sobre el crecimiento, vascularización y daño cerebral asociado al tumor (alta dosis).

Pero esas dosis altas y el uso prolongado de corticoides no estaría exento de efectos secundarios. A pesar de su más que justificada indicación, podría producir fragilidad vascular con riesgo de sangrado por trombocitopenia e HTA. Sin embargo, hasta la fecha, no se dispone de datos publicados que demuestren asociación con la HIC perioperatoria⁸²⁻⁸⁴.



En nuestro estudio, 38 pacientes (34,86%) iniciaron terapia corticoidea antes de la intervención. Se objetivó complicación hemorrágica en 12 de ellos (31,57%) mientras que los 27 restantes que sufrieron HIC no tomaban corticoides.

Coincidiendo pues con la literatura, el análisis estadístico de nuestros datos no demostró, mediante Test X^2 con p 0,405, la influencia de los corticoides sobre la HIC postoperatoria.

CONVULSIÓN Y ANTICOMICIALES

La epilepsia constituye, junto con la cefalea, uno de los síntomas con mayor repercusión en la calidad de vida de estos pacientes. Es frecuente la profilaxis primaria pre y postquirúrgica debido al potencial epileptógeno del propio tumor, su efecto masa y la craneotomía.

Aunque la Academia Americana de Neurología¹⁵² no recomienda dicha profilaxis, por ausencia de eficacia y riesgo potencial de efectos adversos existe una falta de consenso, pues la crisis epiléptica constituye un síntoma frecuente e invalidante, que podría empeorar el pronóstico neurológico por el riesgo de sangrado.

Desde la aparición de nuevos fármacos, con escasos efectos secundarios es más frecuente su uso preoperatorio (de elección Levetiracetam - Keppra®, seguido de AVP), intentando evitar fármacos inductores enzimáticos⁸⁵⁻⁹⁰.

Por tanto, dada la grave repercusión que una hemorragia convulsiva tendría en estos pacientes y los escasos efectos secundarios descritos, incluida la HIC, parece prudente recomendar la profilaxis rutinaria de anticomiciales en aquellos tumores cerebrales con mayor riesgo epileptógeno⁸⁶⁻⁸⁷.

Todo ello explicaría por qué en nuestro estudio había más pacientes con terapia anticomial (37 pacientes, 33,94%) de los que realmente sufrieron algún evento convulsivo (22 pacientes).

Se objetivó menor % de HIC (13 pacientes, 33,33%) entre los que tomaban anticomiciales preoperatorios con respecto a los que no (26 pacientes, 66,66%). Esto hace pensar que quizás la profilaxis anticomial podría tratarse de un “factor protector” para la HIC neuroquirúrgica, pero el análisis estadístico posterior descartó, con una p 0,796 en el Test de X^2 , asociación significativa entre variables.

Algunos estudios describen una posible toxicidad hematológica subclínica del AVP secundaria a supresión medular, disfunción plaquetaria y déficit reversible de FXIII, entre otros. El sangrado fatal es infrecuente pero en el contexto del paciente



quirúrgico representaría un riesgo de sangrado evitable. Por eso, se recomienda el control preoperatorio de FXIII y la corrección de su déficit en caso de tomar AVP⁸⁸⁻⁹¹.

En nuestro estudio, únicamente 4 pacientes tomaron AVP preoperatorio. A pesar de la escasa repercusión hematológica reportada, debemos destacar que en nuestra muestra los dos pacientes que sufrieron HIC tenían niveles basales de FXIII <70%. El análisis estadístico descartó asociación entre el uso de AVP y la HIC postoperatoria. Sin embargo, ese déficit subclínico de FXIII podría haber favorecido la complicación hemorrágica a raíz de la intervención. Sería recomendable estudios de mayor tamaño muestral para conocer la prevalencia de ese déficit y la repercusión real sobre la complicación hemorrágica.

DEBUT CLÍNICO

La forma de presentación clínica de una neoplasia cerebral está determinada, principalmente, por su localización pero las modificaciones que sobre el tejido cerebral y vasos sanguíneos impone el crecimiento del tumor, da lugar a sintomatología variable. El debut clínico más frecuente suele ser la cefalea y la consulta por focalidad, siendo raro el debut con HIC (2-3%)¹⁵⁶.

En nuestro estudio, analizamos únicamente el debut neurológico que llevó a los pacientes a la consulta médica, al ser el resto de síntomas muy inespecíficos. Similar a los datos publicados en la literatura consultada, la mayoría consultó por focalidad neurológica (60,55%) seguida de cefalea (23,85%) y convulsión (20,18%). Ninguno de nuestros pacientes debutó con HIC.

Los que debutaron con HTIC (3 pacientes), sufrieron el máximo número de sangrados (66,66%) mientras que a los que se diagnosticó de forma casual, asintomáticos y en estadios tempranos (14 pacientes), los que menos (14,28%).

El análisis estadístico descartó asociación significativa entre la complicación hemorrágica postoperatoria y las formas de debut analizadas, pero nuevamente dada la atomización de la muestra se necesitarían más casos para ofrecer datos concluyentes.



2.2 HIC Y TUMOR

ORIGEN TUMORAL y ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la mayoría de series publicadas el glioma de alto grado es el tumor primario más frecuente, seguido del meningioma y las metástasis¹⁴⁻¹⁵.

No se encontraron estudios específicos en la literatura sobre la influencia del origen o anatomía patológica en la HIC neuroquirúrgica. Pero, en general, se sabe que cualquier tipo de neoplasia intracraneal puede causar HIC perioperatoria (media estimada de 1,4-10%), y que la frecuencia varía ampliamente entre los diferentes tipos de tumores, siendo más prevalente en los de crecimiento rápido, muy vascularizados, irregulares y frágiles, como metástasis y gliomas malignos¹⁵².

En nuestro estudio, el glioma de alto grado fue el tumor intervenido con más frecuencia (43 pacientes), seguido del meningioma (30 pacientes) y las metástasis (11 pacientes). De los tumores primarios, fue también el glioma de alto grado el que presentó mayor número de eventos hemorrágicos (46,15%) y el mesenquimal el que menos (0%).

A pesar de que ni el origen tumoral ni la anatomía patológica definitiva se asociaron de forma significativa a la complicación hemorrágica, debemos destacar que de los 11 pacientes intervenidos de metástasis cerebral 8 presentaron HIC (72,72%), hecho que pondría de manifiesto la agresividad de las metástasis y el mayor riesgo de sangrado^{58-59,152}. Sin embargo, para obtener un resultado significativo, se necesitaría probablemente una muestra menos atomizada y de mayor tamaño .

RESECCIÓN TUMORAL

En el mayor metaanálisis (37 estudios, 2016)¹⁵⁷ publicado hasta el momento sobre esta materia, la resección tumoral subtotal se asocia a mayor supervivencia libre de enfermedad, pero con calidad de vida moderada-baja. Y es que a pesar de que la guía estereotáxica ofrece una mayor definición volumétrica, geométrica y precisión en la resección de visión directa, son tumores malignos muy agresivos, infiltrantes y vascularizados por lo que se asume cierto grado de complicaciones intraoperatorias y secuelas neurológicas postquirúrgicas limitantes^{92-94,158}.

Afortunadamente, la inmensa mayoría de los tumores de nuestra muestra pudieron ser resecados de forma subtotal: $\geq 90\%$, (85,32%). El inconveniente es que estas intervenciones, largas y laboriosas, exigen mayor meticulosidad quirúrgica y presentan sangrado más frecuente que aquéllas con resección parcial: $< 89\%$.



Esto explicaría el mayor porcentaje de complicación hemorrágica en las resecciones subtotales de nuestra muestra (79,48%) frente a las parciales (20,51%). En este caso, el análisis estadístico descartó con una p 0,474 en el Test X^2 la asociación significativa entre el porcentaje de resección y la HIC.

Se debería valorar de forma individual el beneficio de la resección subtotal, en ciertos tumores, frente al riesgo de graves complicaciones y secuelas.

TIPO-TIEMPO de HEMOSTASIA y TIEMPO QUIRÚRGICO

Son numerosos los agentes hemostáticos utilizados para el control del sangrado intraoperatorio, fundamental en neurocirugía. Junto con la hemostasia convencional, una reciente revisión de 83 artículos¹⁵⁹ publicada en 2013 sobre hemostasia local neuroquirúrgica recomendó, las matrices celulares absorbibles por sus escasos efectos adversos, su eficacia, seguridad y por su actividad bactericida. Gracias al uso de estos nuevos agentes, los llamados tiempos de hemostasia y quirúrgico se han visto reducidos en los últimos años. Ya no se recomienda el uso de agua oxigenada por su efecto vasoconstrictor y el consecuente riesgo de infarto¹⁶⁰.

En nuestro hospital, el uso de estas matrices es rutinario y la mayoría de nuestros pacientes (98,16%) se beneficiaron de ellas, con buenos resultados en cuanto a eficacia y seguridad. La media del tiempo de hemostasia fue 27,98 minutos y la del tiempo quirúrgico 6,69 horas, con un mínimo de 4 y un máximo de 12 horas.

No es de extrañar que ambos tiempos fueran ligeramente superiores en aquellos pacientes que a posteriori presentaron complicación hemorrágica en la TC de control, probablemente por la complejidad de la intervención y no porque el uso más prolongado de las membranas favoreciera el sangrado. De hecho, el análisis estadístico descartó asociación entre el uso de las membranas y la complicación hemorrágica postoperatoria.

CAVITRON®

Como ya se ha descrito anteriormente, Cavitron® es el aspirador ultrasónico que fragmenta el tejido tumoral y lo absorbe, favoreciendo además la hemostasia. Nuestro objetivo era conocer si este aspirado podía favorecer el sangrado por lesión tisular adyacente.

En nuestro estudio, el uso de Cavitron® durante la cirugía fue 69,72% con una evidencia de sangrado del 32,89% (25 pacientes), frente al 67,10% (51 pacientes) que no presentaron la complicación. Esto hace pensar que incluso podría tratarse de un “factor protector” al ser la resección menos agresiva y con mejor hemostasia; pero el valor de p 0,263 en el test de X^2 descarta asociación estadística entre variables.



No se ha encontrado bibliografía relacionada al respecto. Por tanto, sólo se puede concluir que, en nuestra serie, se descarta el efecto de Cavitron® sobre la HIC.

2.3 HIC Y POSTOPERATORIO

TRANSFUSIÓN de HEMODERIVADOS y OTROS COMPONENTES SANGUÍNEOS

CH, PLAQ, PFC, ATX, CP y FVIIa

La complicación hemorrágica neuroquirúrgica es frecuente que precise, además de hemostasia local, transfusión de hemoderivados y/o otros componentes sanguíneos.

Las guías recomiendan seguir una política de ahorro transfusional dada la escasez de hemoderivados y sus efectos adversos¹⁶¹, pero tratándose de una HIC, la consecuencia de no corregir la hemostasia podría ser devastadora. De hecho, la mayoría de pacientes que sufren un sangrado grave, a pesar de la transfusión, presentan alteración radiológica y consecuencias clínicas.

Uno de los objetivos del estudio fue comprobar si la complicación hemorrágica se relacionó con aquellos pacientes que precisaron transfusión, en total 15 (13,76%): 14 CH, 1 un pool plaquetas, 5 ATX y otro complejo protrombínico. Ningún paciente requirió FVIIa ni PFC.

Llama la atención que el 66,66% de los pacientes a los que se transfundió no presentaron HIC postquirúrgica. Es posible que se transfundiera mayoritariamente en un intento de prevenir las consecuencias de un posible sangrado aun sin alteración de parámetros estándar.

A pesar de no encontrar literatura con la que comparar, nuestra actuación se justificaría por la recomendación de normalizar el hemograma y coagulación (con requerimientos más elevados en caso de postoperatorio cerebral) para evitar y/o minimizar el riesgo del tan temido sangrado asegurando una correcta oxigenación tisular y disminución de las complicaciones.

El análisis estadístico descartó asociación significativa entre variables, en conjunto y por separado, pero dada la atomización de la muestra es probable que se necesitaran estudios de mayor tamaño.



FÁRMACOS:

Corticoides

Ya se ha comentado anteriormente, el más que justificado uso de los corticoides en el perioperatorio de neurocirugía para controlar el edema cerebral y el daño neurológico, pre y postcraneotomía.

Nuestro objetivo fue evaluar la posible relación de los corticoides durante el postoperatorio inmediato con la HIC. La práctica totalidad de nuestros pacientes (92,66%, frente al 34,86% preoperatorio) tomó corticoides (Dexametasona 40 mg cada 6 horas) pero el análisis estadístico descartó asociación significativa con la complicación hemorrágica. Por tanto podemos concluir, con los resultados obtenidos en nuestro estudio, que la toma perioperatoria de corticoides no favoreció la HIC.

Aclarar que fue por razón estrictamente quirúrgica (localización, tamaño...) y a criterio del neurocirujano los pacientes a quienes no se les inició.

Anticomiciales

Son varias publicaciones las que recomiendan su uso rutinario en el postoperatorio de neurocirugía y ninguna la que lo desaconseje, ya que la morbimortalidad es mayor en caso de convulsión, por empeoramiento de la lesión neurológica y riesgo de HIC¹⁶².

Un ejemplo es la revisión sobre crisis epilépticas en el postoperatorio de tumor cerebral llevada a cabo en 2012 por Domínguez-Paeza et al⁸⁶. Recomienda la profilaxis primaria durante una semana en tumores supratentoriales sin crisis previas asumiendo ese riesgo intrínseco de complicación hemorrágica que tendría la convulsión. La presencia de crisis en cualquier momento de la evolución obligaría al tratamiento con anticomiciales⁸⁹.

La mayoría de nuestros pacientes (76,14%) recibió antiepiléptico (Levetiracetam 500 mg cada 12 horas) tal y como se recomienda. El tratamiento resultó efectivo para todos ellos, salvo para un paciente intervenido de Meningioma con una importante complicación hemorrágica, que condicionó la aparición de crisis convulsiva requiriendo tratamiento complementario. En este caso, fue la propia complicación la que desencadenó la convulsión sin atribuirse al tratamiento anticomicial. Ningún paciente fue tratado con AVP en el postoperatorio.



El análisis estadístico descartó, con una p 0,071 en el Test de X^2 , asociación significativa entre la toma de antiepilépticos perioperatorios y la aparición de HIC, por tanto con los datos obtenidos en nuestra muestra podemos seguir recomendando la profilaxis anticomial perioperatoria.

Vasopresores

La Noradrenalina es una catecolamina con potente efecto vasoconstrictor, usado en neurointensivismo para mantener adecuada la perfusión cerebral. La causa más común de hipotensión, y por tanto de requerimiento de esta medicación en el postoperatorio neuroquirúrgico, sería la inestabilidad hemodinámica por shock séptico o neurógeno¹⁶³.

No se hallaron estudios en la literatura consultada sobre el efecto específico de los vasopresores en la HIC. Sin embargo, como se expondrá en el siguiente apartado, resulta imprescindible el control estricto y el tratamiento invasivo de la HTA para evitar la complicación hemorrágica; de ahí, la importancia del adecuado manejo de esta medicación.

La inmensa mayoría de nuestros pacientes (90,82%) no precisó vasopresores, salvo 10 de ellos. La TC de control objetivó una importante HIC en 8 de estos pacientes.

El análisis de los resultados evidenció una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables, mediante el test Fisher, con una p 0,004. Por tanto, con los datos de nuestra muestra, podemos considerar el uso de vasopresores en el postoperatorio neuroquirúrgico como marcador de riesgo hemorrágico en estos pacientes.

Antihipertensivos

Durante el postoperatorio de neurocirugía, los pacientes normotensos pueden desarrollar HTA multicausal: dolor, manipulación cerebral, estimulación simpática y liberación de catecolaminas.... En general, se acepta cierta HTA permisiva para evitar la isquemia cerebral, que además suele reducirse espontáneamente en unos días, pero algunos pacientes presentan una HTA persistente que podría contribuir a la HIC.

Ayman Basali et al¹⁶⁴, ya en el año 2000, en un estudio retrospectivo de más de 11.000 pacientes, sugerían que la HTA durante la intervención neuroquirúrgica o postoperatorio inmediato tenía más riesgo de HIC después de craneotomía.



Desde entonces no se han encontrado estudios que analicen específicamente el efecto de la TA y su tratamiento sobre la complicación hemorrágica del postoperatorio de tumores cerebrales, pero las últimas guías clínicas sobre HIC espontánea⁶³ siguen considerando la HTA persistente como un FR de expansión hidrostática del hematoma, edema y resangrado.

Los estudios prospectivos INTERACT¹⁶⁵ (publicado en 2008 con 404 pacientes) y ATACH¹⁶⁶ (en 2007 con 80 pacientes) constituyen en la actualidad la mejor evidencia disponible para orientar las decisiones sobre la reducción de la TA en la HIC. Aunque han demostrado que la reducción intensiva de la TA es clínicamente viable y potencialmente segura no está claro todavía el objetivo de la TA, la duración del tratamiento y si este mejora los resultados.

Tal y como se recomienda, y a la espera de completar los ensayos clínicos sobre la HTA en HIC, nosotros consideramos la reducción intensiva de la TA con tratamiento farmacológico a partir de TAS>150mmHg.

El análisis de nuestros datos recogió a 19 pacientes (17,43%) con cifras elevadas de TA en el postoperatorio de neurocirugía requiriendo tratamiento farmacológico intensivo. El adecuado control tensional pudo favorecer que sólo 6 de esos pacientes (31,57%), presentaran complicación hemorrágica en la TC de control. Así pues, con los resultados obtenidos en nuestra muestra podemos afirmar que el adecuado control tensional contribuyó a controlar la complicación hemorrágica.

Sería, por tanto, una contradicción que el análisis estadístico demostrara asociación entre la toma de antihipertensivos y la HIC.

Anticoagulantes

Los pacientes oncológicos presentan, como ya se ha expuesto, una coagulopatía característica con mayor riesgo de hemorragia y trombosis sistémica simultánea⁵⁶⁻⁵⁸. También la propia intervención neuroquirúrgica predispone a esas mismas complicaciones. Por eso, durante la cirugía y el postoperatorio en UCI se colocan medias de compresión neumática para evitar la trombosis venosa y serían sustituidas por HBPM (0,5mg/kg peso al día) a las 24-48 horas del ingreso¹⁶⁷, una vez corregida la coagulación y descartada la HIC en la TC de control.

En nuestro estudio, se inició el tratamiento anticoagulante en 60 pacientes (más del 50%) pero siempre una vez descartada la HIC. Por tanto, el sangrado no pudo estar relacionado con la anticoagulación en ningún caso.



EXTUBACION

El despertar de los pacientes neuroquirúrgicos es considerado un momento crítico, caracterizado por una intensa carga de estrés, cambios fisiológicos y posibilidad de complicaciones¹⁶⁸.

Habitualmente, y bajo condiciones de estabilidad clínica, respiratoria y neurológica, el despertar se inicia horas después de la intervención (en caso de alto riesgo, se retrasaría para evitar complicaciones como HIC), ya que prolongar la intubación sin motivo podría aumentar la incidencia de neumonía y morbilidad en general¹⁶⁹⁻¹⁷⁰.

A falta de estudios en la literatura que relacionen el momento de extubación con la complicación hemorrágica, quisimos saber si podía influir en la evolución de nuestros pacientes.

Lo cierto es que en nuestra muestra, la mayoría de pacientes fueron extubados sin incidencias el mismo día de la intervención (85 pacientes, 78%). Al día siguiente, la TC de control objetivó HIC en 27 de ellos, pero ha quedado demostrado que esto no supuso un retraso en la extubación ni favoreció de forma significativa la HIC. La mitad de pacientes que tuvieron una extubación diferida fue por complicación hemorrágica; del resto no analizamos el motivo que propició la extubación diferida y su asociación con la HIC, ya que fue posterior.

COMPLICACIONES CLÍNICAS

No sólo el propio tumor cerebral y la cirugía en sí, pueden asociar complicaciones (médicas, neurológicas e incluso empeorar las previas), sino que también pueden desarrollarse en el postoperatorio inmediato.

A pesar de que la aparición de esas complicaciones y sus secuelas son más que conocidas, no se han encontrado trabajos que las relacionen directamente con la HIC de los tumores cerebrales.

Neurológicas

La mayoría de pacientes de nuestra muestra (71,56%) no presentó ninguna complicación neurológica en el postoperatorio inmediato. De todas ellas, (convulsión, hidrocefalia, cefalea, infarto, nueva focalidad) fue esta última con diferencia la más frecuente (27 pacientes, 24,77%), seguida de la cefalea refractaria (6 pacientes, 5,50%).



En 13 de esos 27 pacientes con focalidad se objetivó HIC con repercusión radiológica. Afortunadamente, muchos de estos déficits son temporales y gracias a la reorganización espacial de áreas compensadoras peritumorales tras la resección, a la reabsorción del sangrado y a la disminución del edema es posible la recuperación funcional¹⁷¹. Este hecho podría explicar que la HIC hallada en la TC de control no sea la causa principal de la focalidad ni del resto de complicaciones, sino consecuencia de la cirugía; de ahí la falta de asociación estadística.

Sin estudios en la literatura consultada con los que comparar el efecto de estas complicaciones neurológicas, podemos concluir que el análisis estadístico de nuestra muestra descartaría asociación entre estas variables.

No neurológicas (de paciente crítico)

Como cualquier otro paciente sometido a una intervención quirúrgica de alto riesgo y más aún de base tumoral, es posible que aparezcan otras complicaciones (del enfermo crítico, fallo orgánico e infección).

La infección fue la más prevalente (7,33%), aun así la mayoría (89,90%) no sufrió complicación crítica. Si analizamos la HIC en estos pacientes, es cierto que apareció en más de la mitad (63,63%).

Pero se debe aclarar que el análisis con la HIC, tuvo en cuenta todas las complicaciones en conjunto, y la mayoría de ellas aparecieron a posteriori, siendo consecuencia de la larga estancia en UCI y no causa de la hemorragia. Esto invalida nuestro objetivo de asociación.

ESTANCIA EN UCI

La estancia en UCI resulta uno de los componentes de mayor impacto en los costes hospitalarios totales^{172,173}.

En nuestro país, numerosos han sido los intentos de calcular los costes reales del ingreso en UCI, pero resulta muy difícil. Requiere una importante capacidad logística y una estricta estandarización de los costes de todas las actividades y procedimientos, por lo que hasta ahora las comparaciones significativas entre estudios están plagadas de dificultad. En este sentido, la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos publicó en el 2002¹⁷⁴ una guía sobre definición y métodos de gestión de costes. Un año después, un estudio de cohortes español publicado en Medicina Intensiva¹⁷⁵, intentó definir el método para calcular dichos costes según índices de gravedad y dependencia terapéutica.



A la espera de nuevos estudios, que orienten la evaluación de los procesos y actividades, concluyó que la estancia en UCI resultaba el componente de mayor impacto en los costes totales actuales.

La HIC tras neurocirugía empeora claramente el pronóstico clínico⁵³ y es considerada factor de mortalidad temprana y mal pronóstico funcional, responsabilizando a las complicaciones derivadas de ese sangrado de prolongar la estancia en UCI. Russell publicó en *Neurology* 2006¹⁷⁶ un estudio con 13.239 pacientes, y concluyó que el coste/día en una UCI estadounidense tras haber sufrido una HIC ascendería a más de 2.000\$, sin considerar la causa neurológica la más costosa. Desgraciadamente, en nuestro hospital no disponemos de datos actuales sobre los costes que implicaría un ingreso de estas características pero, lógicamente conlleva un importante incremento de morbimortalidad, costes y consumo de recursos sanitarios.

En nuestro estudio fueron 39 los pacientes que presentaron HIC (35,7%) con repercusión radiológica. Ninguno de ellos requirió reintervención, pero duplicaron la estancia media en UCI con respecto al resto (3,34 días frente a 1,88 respectivamente). **El análisis estadístico demostró mediante el test U de Mann-Whitney con una p 0,000 la fuerte influencia de la complicación hemorrágica sobre la estancia en UCI.**

Así pues, nuestros resultados coinciden con la literatura. La complicación hemorrágica después de una cirugía intracraneal conlleva un importante impacto económico por la prolongación de la estancia en UCI, sumado a los recursos sociosanitarios que posiblemente precisarán al alta estos pacientes.

Para garantizar el crecimiento sostenible de nuestro sistema sanitario, sería fundamental, entre otras estrategias, mejorar la eficiencia de recursos disponibles e invertir en medidas preventivas que eviten estas y otras complicaciones.

ALTA

La inmensa mayoría de pacientes intervenidos de tumor cerebral durante el periodo de estudio fueron dados de alta (98,16%) a planta de Neurocirugía. De los 39 pacientes que presentaron complicación hemorrágica, 37 sobrevivieron.

Con los datos obtenidos no es de extrañar que si se valora estadísticamente la relación entre HIC y supervivencia (alta a planta) se descarte la asociación.

Pero debemos destacar que los 2 pacientes fallecidos fueron consecuencia indirecta de la HIC con un ingreso muy complicado y prolongado por infección grave, uno más precoz y el otro tardía que finalmente condicionó el fallecimiento. Destacar que esos dos pacientes, presentaron además déficit basal de FXIII, y que quizás la determinación preoperatoria y la adecuada corrección habrían evitado dicho desenlace.



Como se ha detallado en las limitaciones, desgraciadamente no se analizaron las secuelas clínicas derivadas ni supervivencia a medio plazo, fundamental para valorar el impacto funcional y económico global de esta complicación e incentivar las estrategias preventivas.

2.4 HIC Y MUESTRAS ANALÍTICAS

COAGULACIÓN ESPECÍFICA

Como ya se explicó en la Introducción, la integridad funcional del sistema hemostático es un requisito para la realización segura de procedimientos neuroquirúrgicos. Sin embargo, se conocen alteraciones específicas de la coagulación, no estudiadas de rutina, que podrían favorecer el sangrado cerebral.

A continuación, se detalla el resultado del análisis estadístico comparado con la literatura relacionada.

FvC

Hoy día, se sabe que la participación de proteínas hemostáticas (como el Fb) en la patogénesis y progresión del cáncer va más allá de las complicaciones tromboembólicas, influyendo en su desarrollo y progresión.

El método Clauss es el más adecuado para la medición del Fb plasmático¹³¹. Se trata del factor cuya concentración disminuye más precozmente tras una hemorragia grave, teniendo valor predictivo sobre la precocidad y la gravedad.

Los niveles de FvC se pueden ver afectados con frecuencia en determinadas circunstancias, como la coagulopatía del cáncer activo. Sin embargo, esto no tiene que retrasar ni condicionar su corrección, que debe ser en el momento de la detección del déficit. Ya que, como confirma Weiss¹⁷⁷ en su estudio prospectivo de 2011, es mayor la tasa de supervivencia en hemorragias agudas tratadas con Fb perioperatorio.

Los estudios publicados hasta la fecha recogen, de forma retrospectiva, esa tendencia al sangrado neuroquirúrgico ante el déficit de Fb postoperatorio. Sin embargo, como reclama Naili Wei en su estudio con tumores cerebrales de 2015¹⁷⁸, se necesitan estudios prospectivos que evalúen el déficit de forma basal, para conocer si niveles bajos de Fb favorecerían el hematoma posterior, o es el propio hematoma quién activaría la cascada de coagulación produciendo el déficit.



En su caso, midió el Fb postoperatorio en las complicaciones hemorrágicas concluyendo que el grupo de pacientes con el déficit sufrió mayor número de HIC y más graves. Todavía no se conocen publicaciones al respecto en las que en lugar del Fb derivado se determine el FvC perioperatorio.

Por tanto, éste sería el primer estudio prospectivo que evalúa la forma en que el FvC, basal y postoperatorio, influye sobre la complicación hemorrágica cerebral y sobre el resto de parámetros estándar.

Si comparamos la media de los niveles de FvC en las tres muestras (2,17g/l en muestra A, 3,27g/l en B y 2,76g/l en muestra C), se objetiva que en todos los casos la media supera al considerado límite de 2g/l. Los valores preoperatorios, influidos por la coagulopatía del cáncer activo, fueron los más bajos, y los valores inmediatamente después de la cirugía los más elevados, hecho que podría justificarse por la propiedad inflamatoria del FvC. De ahí que la máxima variación de los niveles entre muestras fuera entre A y B.

Al analizar en conjunto nuestra muestra, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los niveles pre y postoperatorios de FvC con la HIC ni tampoco fue significativa la variación entre muestras a este respecto.

El análisis multivariable con los parámetros estándar mostró únicamente, asociación significativa con el Fb derivado de las muestras A y C. El modelo calculado explicaría el 87% y el 62%, respectivamente, de la variación entre variables, insuficiente para ser sustituido.

No nos consta que se administrara Fb profiláctico prequirúrgico a aquellos pacientes con cifras <2g/l, tal y como recomiendan las guías¹³⁶⁻¹³⁸, hecho que podría ser motivo de debate y revisión ya que la mitad de los pacientes con cifras por debajo de ese límite presentaron complicación hemorrágica.

Con los resultados de nuestro estudio podemos concluir que la alteración del FvC, basal y postoperatorio, no influyó de forma significativa sobre la aparición de la HIC y que no se relacionó significativamente con el resto de parámetros estándar; salvo con el Fb plasmático (del que deriva) de las muestras A y C, aunque el análisis de la variación resultó insuficiente finalmente para sustituir el FvC por éste.

Dada la posibilidad de complicación hemorrágica en caso de existir déficit, sería de gran relevancia iniciar estudios de mayor tamaño muestral para comparar y analizar realmente la relación entre FvC y HIC, protocolizar la determinación preoperatoria y corregir el déficit para reducir las complicaciones.



DDímero

La actividad del DDímero, producto de degradación de la fibrina, refleja de forma global la activación de la hemostasia.

Además de las aplicaciones clínicas diagnósticas (la más utilizada, descartar tromboembolismo pulmonar) también se considera marcador pronóstico de hemorragia subaracnoidea, ictus isquémico, traumatismo craneoencefálico y HIC, entre otros.

Un ejemplo es la revisión sistemática de Prell J et al.¹²⁵ en el 2013 que evaluó el DDímero en el postoperatorio de Neurocirugía como marcador de trombosis. Apoya la hipótesis del incremento de los niveles plasmáticos de DDímero secundarios a craneotomía electiva y su descenso progresivo en el postoperatorio, necesitándose valores significativamente más elevados para diagnosticar trombosis.

Al igual que el FvC, son numerosas las condiciones que podrían incrementar su concentración basal, como el propio tumor por su potencial trombótico y la agresión quirúrgica, entre otras^{104,124}.

Resulta difícil comparar nuestros resultados, pues desafortunadamente no hay estudios en la literatura consultada que evalúen en sí la asociación del DDímero perioperatorio con la complicación hemorrágica tras cirugía tumoral, aunque sí los hay con otros tipos de hemorragia. Así pues, el estudio retrospectivo llevado a cabo por Barber en 2004¹⁷⁹ en pacientes con infarto isquémico demostró que niveles elevados de DDímero se relacionan con progresión de la lesión inicial. Dos años más tarde, Juvela et al (Stroke 2006¹⁸⁰) analizaron los niveles de DDímero en diferentes momentos tras HIC aneurismática encontrando peores resultados a largo plazo y estadios más avanzados en aquellos pacientes con elevación persistente. Ese mismo año, Delgado en Neurology¹⁸¹ midió el DDímero, basal y a los 3 meses, en 98 hemorragias intraparenquimatosas, con peores resultados clínicos.

Así pues, según la literatura la elevación significativa de DDímero en procesos hemorrágicos parece tener relación con la predicción y el pronóstico del sangrado cerebral, reflejando la activación fisiológica de la hemostasia ante la hemorragia y posterior fibrinólisis sistémica.

Quisimos evaluar la forma en que los niveles de DDímero, basales y postoperatorios, se comportaban con la presencia de HIC y el resto de parámetros estándar a fin de valorarlo marcador de riesgo hemorrágico.

Según nuestro laboratorio, el rango de normalidad de DDímero es 0-200ng/ml. Pues bien, quizás el estado de hipercoagulabilidad tumoral explicaría que la media de DDímero fuera muy superior a ese rango en las tres muestras (930,04 en la muestra A, 728,51 en la B y 1105,55 en la C), siendo mayor la variación entre estas dos últimas.



El hecho de objetivar en nuestra muestra una asociación estadísticamente significativa entre DDímero, basal y a las 24horas, y HIC nos permite considerarlo marcador de riesgo hemorrágico en el perioperatorio de tumores cerebrales, advirtiendo la elevación persistente de mayor riesgo y peor pronóstico.

El análisis multivariable demostró únicamente asociación significativa con las plaquetas y AP de la muestra A. Es cierto que el resultado es significativo pero la asociación hallada es únicamente basal y la variación no nos permite sustituirlo por éstas. Todo ello junto con la falta de estudios en neuroquirúrgicos hace preciso interpretar los resultados cautelosamente.

Sólo se encontraron estudios al respecto en población con trombosis venosa¹⁸². Tanto las plaquetas como los factores de coagulación se consideran proteínas inflamatorias agudas, además de factores hemostáticos¹⁸³. Esto podría explicar la asociación objetivada entre las variables.

Para poder considerar con consistencia al DDímero marcador hemorrágico en el perioperatorio de tumor cerebral y su asociación con los parámetros estándar hallados, se necesitarían estudios prospectivos de mayor tamaño muestral que además descarten la influencia de la hipercoagulabilidad y la inflamación.

FXIII

Tal y como se explicó en el apartado Introducción, el FXIII participa activamente en el proceso de coagulación, aumentando la fuerza de cohesión del coágulo de fibrina. Ante el déficit de FXIII es posible la formación de ese coágulo, pero la débil reticulación favorece su rotura prematura, conduciendo a episodios posteriores de sangrado^{103,106-108}.

La hemorragia postoperatoria relacionada con el déficit de FXIII ha sido descrita en varios campos. Pero hasta hace unos pocos años, no había evidencia en la literatura de su incidencia y relevancia clínica en pacientes neuroquirúrgicos.

Al respecto, Gerlach et al publicaron, por primera vez en el año 2000¹¹⁴, un estudio retrospectivo con 1264 pacientes neuroquirúrgicos. Se determinó el FXIII en los 34 con sospecha de coagulopatía postoperatoria. Todos los pacientes (8 en total) con déficit postoperatorio de FXIII presentaron HIC grave. De ahí concluyeron que el déficit de FXIII podía estar asociado a un incremento de HIC tras cirugía intracraneal.

Posteriormente, el mismo grupo de investigadores publicó en la revista Stroke de 2002¹⁰² el primer y único estudio prospectivo sobre el déficit perioperatorio de FXIII, relacionado con la coagulación estándar y la aparición de HIC. Incluyó a 876 pacientes



neuroquirúrgicos. Los 39 pacientes que sufrieron HIC presentaron niveles de FXIII perioperatorio inferiores a la normalidad, siendo el riesgo relativo de desarrollar HIC 6 veces mayor en estos pacientes. Concluyeron que la disminución de FXIII está subestimada y se asocia a HIC postoperatoria, en particular, en aquellos pacientes con déficit de FXIII < 60% y disminución concomitante de Fb, plaquetas, TP y TTPA.

Desde entonces, no se han encontrado en la literatura estudios prospectivos consistentes que analicen nuevos datos. Sin embargo, llama la atención las incasantes publicaciones en cuanto al manejo del déficit de FXIII para prevenir y evitar la HIC.

Continuando con la misma línea de trabajo, el grupo de Gerlach publicó en 2004¹¹⁵ un estudio retrospectivo que incluyó a 296 pacientes, esta vez tras resección de tumor cerebral (Meningioma) con el objetivo de analizar FR asociados al hematoma cerebral postoperatorio. De los 21 pacientes con HIC grave, 3 (14,28%) presentaron déficit de FXIII y otros 3 disfunción plaquetaria. Sin embargo, no evidenciaron asociación con los parámetros quirúrgicos analizados. Dada la gravedad de las secuelas, recomiendan ampliar los parámetros de coagulación más allá de los rutinarios y reemplazar ese déficit para prevenir la complicación hemorrágica.

Con los datos disponibles, parece lógico corregir el déficit en aquellos pacientes con deficiencia severa, sintomáticos o en el perioperatorio de cirugía de alto riesgo de sangrado, indicaciones aprobadas por la Agencia Española del Medicamento. La monitorización preoperatoria de FXIII con tromboelastometría no parece ser apropiada.

El FXIII recombinante (Novothirtenn®) (en España solo se comercializa el concentrado purificado Fibrogammin®) parece ser el fármaco con mayores expectativas y mejores resultados en cuanto a eficacia y seguridad, dejando en un segundo lugar los crioprecipitados y el PFC¹¹⁸⁻¹²²

Quisimos evaluar la relación de los niveles de FXIII, basales y postoperatorios, con la aparición de HIC y con el resto de parámetros estándar, con el fin de valorarlo marcador de riesgo hemorrágico. En ningún caso se hizo profilaxis mediante administración de FXIII.

Según nuestro laboratorio, el rango de normalidad de FXIII es 70-140%.

Si analizamos los datos de nuestra muestra destaca, en primer lugar, que la media de FXIII basal (muestra A) fue 75,30%, pero 60 pacientes (55,04%) presentaron niveles < 70%. La media de los niveles postoperatorios (muestras B y C) fue inferior a la normalidad, 63,63% y 63,56% respectivamente.

La mayor variación entre muestras fue entre las postoperatorias y la basal.



El análisis estadístico demostró asociación significativa entre el déficit postoperatorio de FXIII (muestras B y C) y la HIC (p 0,000 en el test de Mann Whitney) y también su variación con respecto a la basal. La muestra A estaría muy próxima a la significación (p 0,073).

A pesar de esa falta de asociación de la HIC con la muestra A, cabe destacar que de los 60 pacientes con déficit preoperatorio más de la mitad (32 pacientes 53,3%) sufrió HIC significativa; se trata de una cifra cuanto menos significativa, que pondría de manifiesto ese déficit, subclínico y no detectado de rutina, descrito en la literatura.

No se conoce la prevalencia de déficit de FXIII en la población general, pero se trata de una alteración infrecuente; posiblemente la propia coagulopatía del proceso tumoral altere el FXIII siendo responsable de su déficit.

En el análisis multivariable, únicamente se encontró asociación con la Hb de la muestra B, sin poder relacionar los niveles de FXIII con el resto de parámetros estándar. Esta muestra es la más reciente y más relacionada con la intervención, lo que podría alertar de una posible complicación hemorrágica.

Podemos concluir, con los resultados obtenidos en nuestra muestra, que el déficit perioperatorio de FXIII o variaciones importantes con respecto al valor basal se asociaron significativamente con la complicación hemorrágica, por lo que podríamos considerarlo marcador de riesgo hemorrágico en tumores cerebrales.

Por tanto, y aunque sea una alteración hemostática poco frecuente, sería recomendable la determinación perioperatoria de FXIII para corregir precozmente el déficit, hecho que podría disminuir la aparición de la complicación hemorrágica.



HEMOGRAMA Y COAGULACIÓN ESTÁNDAR

Como en el resto de intervenciones programadas con cierto grado de complejidad, en neurocirugía también se evalúan los parámetros estándar: Hb, Hto, Pla, INR, TTPA, AP y Fb, para controlar la actividad hemostática periperatoria⁶³.

Ya sabemos que el sólo hecho de padecer un tumor genera una coagulopatía intrínseca, pero además la propia intervención activa procesos trombóticos y fibrinolíticos por lo que las alteraciones detectadas pueden ser muy variadas⁵⁶⁻⁵⁹. Además, en ciertas ocasiones, las pruebas estándar subestiman ciertas alteraciones hematológicas con riesgo de HIC, dando sensación de falsa normalidad.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si los parámetros rutinarios de hematimetría y coagulación, se asociaban con la aparición de HIC postoperatoria, con el fin de considerarlos marcadores de riesgo hemorrágico.

Resulta muy difícil comparar los resultados obtenidos porque la mayoría de estudios publicados al respecto no recogen las pruebas rutinarias, menos aún su variación perioperatoria, y los resultados difieren entre ellos. Un ejemplo es el prospectivo de 120 pacientes, publicado por Antovic et al¹⁸⁴, con diversos tipos de daño cerebral, demostrando ya en la década de los 90, acortamiento significativo del TTPA y TP, a las 24 horas tras cirugía de tumor cerebral. El otro estudio prospectivo publicado por Gerlach en 2002¹⁰² también con población neuroquirúrgica valoró la posible asociación de parámetros estándar y específicos con la HIC. El déficit de FXIII <60% asociado a Fb basal <3g/l, recuento postoperatorio de plaquetas <150x10³/ul y Fb <1,5g/l presentaron un riesgo mayor de HIC. Sin embargo, en este estudio, a diferencia del estudio anterior, no se encontró asociación significativa con los niveles perioperatorios de TP y TTPA.

La inmensa mayoría de nuestros pacientes sufrieron, tras la intervención, una alteración leve en casi todos los parámetros, manteniendo a pesar de ello valores analíticos dentro de la normalidad en las tres muestras. Sin embargo, los resultados del análisis de asociación con la HIC únicamente demostraron asociación significativa con el TTPA basal y las plaquetas del postoperatorio inmediato (p 0,020 y p 0,033 respectivamente, en el test de U de Mann Whitney).

Se trata de dos asociaciones coherentes (la propia coagulopatía, tumoral y de consumo postoperatorio, explicaría estos resultados), pero quizás demasiado concretas por lo que los resultados deberían interpretarse con cautela, siendo aconsejable ampliar el tamaño muestral.

Así pues, con los datos obtenidos en nuestra muestra, ninguno de los parámetros sanguíneos estándar podría ser considerado marcador de riesgo hemorrágico en el perioperatorio de tumores cerebrales.



3. SÍNTESIS FINAL

Esta tesis constituye el primer estudio prospectivo que evalúa la influencia de diversas variables en conjunto sobre la HIC tras cirugía de tumor cerebral. El objetivo fue conocer cuáles pueden considerarse marcadores de riesgo hemorrágico.

Con respecto a los parámetros de coagulación específica, ninguna de las tres muestras de FvC se relacionó con la HIC y a pesar de la asociación hallada con el Fb plasmático, no resultó una variación suficiente como para sustituirlo.

La asociación de la HIC con el DDímero preoperatorio y a las 24 horas nos permite catalogarlo como marcador de riesgo hemorrágico en el perioperatorio de tumores cerebrales. A pesar de la asociación puntual con las plaquetas y la AP basales, la variación tampoco resultó suficiente para sustituir a la determinación basal de DDímero.

Analizando los niveles de FXIII observamos una elevada prevalencia de déficit subclínico basal y la asociación casi significativa de ésta con la complicación hemorrágica. Lo que sí resultó verdaderamente significativo fueron los niveles postoperatorios y su variación con respecto a la determinación basal. Estos resultados demuestran que el FXIII puede considerarse marcador de riesgo hemorrágico en estos pacientes. Sin embargo, la asociación de Hb y FXIII únicamente en la muestra B tampoco resultó suficiente para sustituirlo.

De todos los parámetros estándar analizados, únicamente el TTPA basal y las plaquetas del postoperatorio inmediato resultaron asociarse a la HIC. Estos resultados obtenidos en una sola muestra, podrían alertar sobre un mayor riesgo hemorrágico en estos pacientes, muy probablemente propiciados por un origen multicausal, pero no podrían considerarse marcadores perioperatorios de HIC.

Salvo el sexo masculino y el uso de vasopresores, ninguno de los antecedentes ni condiciones clínico-quirúrgicas estudiadas resultaron influir en la complicación hemorrágica postoperatoria.

En resumen, con los resultados obtenidos en el análisis de nuestro estudio podemos concluir que, la elevación de los niveles de DDímero, el déficit de FXIII, el sexo masculino y el uso de vasopresores se podrían considerar marcadores de riesgo hemorrágico en el perioperatorio de tumor cerebral.



Nuestro análisis demostró, además, que de todas las complicaciones postoperatorias estudiadas, la hemorrágica fue la más prevalente. Este hecho es relevante ya que, a falta en la recogida de datos de las secuelas neurológicas residuales y la repercusión clínica posterior, se demostró que la complicación hemorrágica prolonga la estancia en UCI con el riesgo de morbi-mortalidad y el consumo de recursos sociosanitarios y económicos que conlleva.

Teniendo en cuenta la escasez de estudios publicados hasta el momento con los que comparar nuestros resultados y las limitaciones de nuestro trabajo, recomendamos continuar con esta línea de investigación para tratar de disminuir la complicación hemorrágica, y mejorar la calidad de vida de estos pacientes tras la cirugía intracraneal.



CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES





1. El FvC no sirve como marcador de riesgo hemorrágico en el perioperatorio de tumores cerebrales.
2. Tanto el DDímero como el FXIII y/o su variación con respecto a la determinación basal pueden considerarse marcadores de riesgo hemorrágico en estos pacientes.
3. Ningún parámetro de hemograma y coagulación estándar sirve como marcador de riesgo hemorrágico. Sin embargo, su rentabilidad en la predicción hemorrágica mejora con los parámetros específicos analizados.
4. De los antecedentes personales estudiados, sólo el género masculino aumenta el riesgo de HIC.
5. Las características del tumor y de la intervención analizadas no influyen en la aparición de HIC.
6. Del postoperatorio inmediato, únicamente el uso de vasopresores se podría considerar marcador de riesgo hemorrágico.
7. La HIC en el postoperatorio de tumores cerebrales prolonga la estancia en UCI.
8. Las complicaciones clínicas tras la cirugía de tumor cerebral son poco frecuentes, y la hemorrágica resultó la más prevalente.





CAPÍTULO VII: ANEXOS





ANEXO 1. CERTIFICADO CEICA



Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. P113/0098

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: Marcadores de riesgo de hemorragia cerebral en el postoperatorio inmediato de tumores cerebrales en adultos.

Investigador Principal: Estela Val Jordan. HU Miguel Servet

Versión Protocolo: junio/2012

Versión hoja de información para los pacientes: Versión de junio 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 2. DOCUMENTO DE INFORMACION AL PACIENTE

HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE/FAMILIA

Titulo del estudio: *MARCADORES DE RIESGO DE SANGRADO CEREBRAL EN EL PERIOPERATORIO DE TUMORES CEREBRALES*

Nombre del paciente:
Fecha de nacimiento:/...../..... N°Historia Clínica:
Hospital: Hospital Universitario Miguel Servet Servicio: UCI Traumatología
Investigador Principal: Dra. Val Jordán N° Colegiado: 5014927

Nos dirigimos a Usted para informarle sobre el estudio de investigación clínica en el que se le invita a participar. Nuestra intención es tan sólo que Usted reciba la información correcta y suficiente para poder evaluar y juzgar si quiere participar o no en este estudio. Para ello, lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además puede consultar con las personas que considere oportuno.

Información General:

La participación en el estudio es **VOLUNTARIA**. Usted podrá decidir si desea o no participar en él (o que participe su familiar). Si usted decide participar se le proporcionará esta hoja informativa y se le solicitará que acepte verbalmente el **CONSENTIMIENTO INFORMADO**. Usted/su familiar se podrá retirar del estudio en cualquier momento y sin tener que brindar explicaciones. La decisión de retirarse o de no participar no afectará en ningún sentido los cuidados médicos que Usted (o su familiar) reciban. Si Usted/su familiar se retira del estudio no se recogerá ningún dato más para incorporarlo a la base de datos del estudio. Si se retira o decide no participar recibirá la asistencia habitual de todos los pacientes asistidos en la UCI. Además, su médico del estudio podrá decidir que usted (o su familiar) no debe continuar participando y retirarle del estudio si su condición médica cambiara y su doctor creyera que es lo mejor para usted.

Objetivo del estudio:

Si bien es cierto que el riesgo y la mortalidad quirúrgica de tumores cerebrales han disminuido en los últimos años, sigue existiendo un gran número de complicaciones postoperatorias que es obligado controlar y tratar en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con experiencia en el conocimiento del riesgo potencial, detección precoz de las complicaciones, y la instauración de un tratamiento adecuado. Una de las complicaciones más graves durante el postoperatorio es el sangrado cerebral. El presente estudio investiga los posibles factores de riesgo, tanto personales como quirúrgicos, los acontecidos durante la intervención quirúrgica y en su estancia en la UCI, que puedan justificar la aparición de sangrado cerebral durante el postoperatorio de una intervención programada de tumor cerebral y analizar las complicaciones inmediatas aparecidas.

Mediante exámenes de sangre seriados (inmediatamente previo y posterior a la intervención y a las 24 horas del ingreso en UCI) se evalúan, entre otros, marcadores específicos de hemostasia y coagulación, además de los parámetros rutinarios.

La Dra. Val Jordán es quien dirigirá el estudio en el Hospital Univ. Miguel Servet y es con quien se puede comunicar si tiene alguna pregunta. Antes de que Usted/su familiar decida si acepta participar o no, es **IMPORTANTE** que comprenda la naturaleza y el objetivo de este estudio. Por favor tómese su tiempo para leer la siguiente información cuidadosamente y reflexione sobre su propósito después de que el médico que le trata le proporcione una explicación detallada y responda a todas sus preguntas.

Selección de los pacientes:

Se trata de un estudio observacional prospectivo e incluye a todos los adultos que ingresan en la UCI tras intervención quirúrgica programada de tumor cerebral. El estudio no conlleva la administración o no administración de ninguna medicación o la realización de pruebas adicionales para los pacientes y solamente se solicita el presente consentimiento para poder disponer de los datos relacionados con la enfermedad y las posibles complicaciones. En todo momento, el médico tratante del paciente decidirá realizar las actitudes diagnósticas y terapéuticas que considere apropiadas independientemente del estudio. Por ello la participación en el estudio no implica de modo alguno recibir procedimientos distintos o excepcionales a los requeridos por la patología que originó el ingreso en UCI

Confidencialidad:

La confidencialidad de los datos personales está asegurada, respetando en todo momento los principios éticos básicos de la investigación y establecido por la legislación vigente (Ley Orgánica 15/99). Todos los datos clínicos que puedan revelar su identidad se procesarán en la más estricta confidencialidad. No se realizarán cesión de datos a terceras personas sin previo consentimiento de la persona objeto del estudio. De la misma forma no se utilizarán los datos obtenidos para fines distintos a los objetivos de este estudio.

Beneficios que aportará este estudio:

Este estudio puede aportar datos de gran relevancia clínica sobre la evolución de los pacientes intervenidos quirúrgicamente de tumor cerebral en lo que concierne a los factores que favorecen el sangrado cerebral durante el postoperatorio en UCI lo que aumenta considerablemente la morbimortalidad. NO habrá beneficio directo alguno para los participantes en el estudio.

Compensación económica:

Para la realización del presente estudio NO existe ningún tipo de compensación económica para los investigadores ni para los pacientes. Su participación NO le supondrá a Usted ningún coste extraordinario.



ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

POR ESCRITO PARA EL PACIENTE (proyectos con procedimientos invasivos)

Título del PROYECTO: MARCADORES DE RIESGO DE SANGRADO CEREBRAL EN EL PERIOPERATORIO 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:

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)

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.

Firma del participante:

Fecha:

.....
.....

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

Firma del Investigador:

Fecha:

.....
.....



ANEXO 4. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS. ESTUDIO UCI- NEUROCIRUGIA

- Datos e filiación
 - **Número Historia Clínica:**
 - **Fecha diagnóstico:** **Fecha Intervención:**
 - **Edad:**
 - **Sexo:** Varón / Mujer **Consentimiento Informado:** SI/NO
- Antecedentes personales
 - **HTA:** SI/NO
 - **DM/ DLP:** SI/NO
 - **Tabaco-Drogas:** SI/NO
 - **Neoplasia previa** (cerebral o de otra localización): SI/NO
 - **Alt hemostasia conocidas:** SI/NO
 - **QT/RT previa:** SI/NO
 - **Fármacos habituales ambulatorios:** Antiagregantes, Anticoagulantes, Antihipertensivos, Corticoides, Anticomieles: Acido Valproico
 - **Debut clínico:** Cefalea, Convulsión, Focalidad, Déficit Cognitivo, HTIC. Control
- Características del tumor:
 - **Volumen**
 - **Origen:** Primario, Recidiva, Metástasis
 - **AP definitiva**
 - **Resección:** $\geq 90\%$ subtotal, $< 89\%$ parcial
- Datos durante la CIRUGIA:
 - **Transfusión:** CH, Plaquetas, Compl. Protrombónicos, Plasma, Factor VII, ATX
 - **Tiempo y Tipo de hemostasia** (min):
 - **Tiempo quirúrgico** (h):
 - **Cavitron®:** SI/NO
- Datos postoperatorio inmediato en UCI:
 - **Fármacos UCI:** Corticoides, Anticomieles, AntiHTA, Vasopresores
 - **TC control a las 24 horas** en UCI
 - **Extubación:** mismo día, diferida (> 24 horas)-> (causa neurológica, quirúrgica, respiratoria)
 - **Anticoagulantes:** SI/NO
 - **Complicación:** cefalea, hidrocelia, HTIC, convulsión, infarto, focalidad, critico
 - **Alta:** planta, exitus
- Determinaciones sanguíneas:

MUESTRA A (previa a la cirugía):

Hematimetría y coagulación: HB, HTO, PLQ, INR, AP, ATTP, Fb derivado, DDímero, FXIII, FvC

MUESTRA B (al ingreso en UCI):

Hematimetría y coagulación: HB, HTO, PLQ, INR, AP, ATTP, Fb derivado, DDímero, FXIII, FvC

MUESTRA C (en UCI a las 24h de la cirugía):

Hematimetría y coagulación: HB, HTO, PLQ, INR, AP, ATTP, Fb derivado, DDímero, FXIII, FvC



ANEXO 5. VOLANTE TIPO. MUESTRAS SANGUÍNEAS

GOBIERNO DE ARAGÓN
Departamento de Sanidad, Consumo Social y Familia

HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET

SOLICITUD DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS BIOLÓGICAS

NO ESCRIBIR

N.º COLEGIADO

Apellido 1 Apellido 2

Fecha de nacimiento

N.º de Clínica

Servicio de Origen

Procedencia

Etiquetas

Es obligatorio cumplimentar adecuadamente la estimación diagnóstica para la aceptación del volante

Mod. 1107

RESTRICCIONES Forma de cumplimiento de análisis

NO DOBLAR

NO MANEJAR

NO SEPARAR EN SOLA

MÉDICO (LEGIBLE)

Peso en Kg.

Talla

Ed. Gestación (semanas)

Dr.

FORMA DE SOLICITAR UNA ANALÍTICA URGENTE

Cuando se desea solicitar una analítica urgente se usarán los bloques de etiquetas preimpresas numeradas y distribuidos por los distintos Servicios del Hospital. De éstos, la que pone "volante" se pegará en este volante en el recuadro destinado a tal fin. Las muestras se etiquetarán con el mismo número, usando las etiquetas adecuadas al tipo de muestra.

Cuando sólo se hagan peticiones a un solo Laboratorio (Bioquímica o Hematología) se deberá remitir al volante, las muestras y resto de las etiquetas del bloque de ese número al Laboratorio correspondiente. Si hay peticiones de los dos laboratorios (Bioquímica y Hematología), a hematología sólo se enviarán los tubos correspondientes (con tapón malva y/o azul) convenientemente numerados. El volante, el bloque con el resto de las etiquetas preimpresas y las muestras etiquetadas, deberán enviarse al laboratorio de Bioquímica, Urgencias.

ESTIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Etiquetas para la petición urgente

SANGRE BIOQUÍMICA	ORINA BIOQUÍMICA	LÍQUIDOS BIOQUÍMICA	HEMATOLOGÍA	P E
<input type="checkbox"/> Perfil bioquímico urgente	<input type="checkbox"/> Básico de orina	<input type="checkbox"/> LCR	<input type="checkbox"/> Hematimetría	
<input type="checkbox"/> Perfil preoperatorio	<input type="checkbox"/> Glucosa	<input type="checkbox"/> ADA y Ácido Láctico en LCR	<input type="checkbox"/> Hemostasia	
<input type="checkbox"/> Perfil donante de órganos	<input type="checkbox"/> Proteínas	<input type="checkbox"/> Líquido pleural		
<input type="checkbox"/> Equilibrio ácido base	<input type="checkbox"/> Amilasa	<input type="checkbox"/> Líquido cefalorraquídeo		
<input type="checkbox"/> Gaseometría arterial	<input type="checkbox"/> Pruebas de embarazo	<input type="checkbox"/> Líquido sinovial		
<input type="checkbox"/> Bilirrubina total y directa (R.N.)				
<input type="checkbox"/> Glucosa				
<input type="checkbox"/> Urea				
<input type="checkbox"/> Creatinina				
<input type="checkbox"/> Iones de sangre				
<input type="checkbox"/> Proteínas totales				
<input type="checkbox"/> Osmolalidad				
<input type="checkbox"/> Calcio total				
<input type="checkbox"/> Calcio iónico				

OTRAS OBSERVACIONES

ESTUDIO NEUROQUIRURGÍA UCI TRAUMA:

MUESTRA A₁ : DDímero + FXIII + FVC

DESCRIPCIÓN DE LOS PERFILES

Perfil bioquímico urgente: Urea, Glucosa e Iones.

Preoperatorio: Urea, Glucosa, Iones y Colesterol.

Perfil donante de órganos: Sangre: Urea, Creatinina, Glucosa, Iones, Proteínas totales, Osmolalidad, GOT, GPT, GGT, Amilasa, Troponina I, Mioglobina, CK MB, Bilirrubina total y directa.

Orina: Básico de orina, Sodio, Potasio y test de embarazo (incluso en varones)

CK MB, Mioglobina y Troponina I: Seguir protocolo según evolución del dolor o control.

Bilirrubina total y directa (R.N.): Se considera urgente solamente para recién nacidos.

Análisis básico de orina: Densidad, pH, Proteínas, Glucosa, C. Cetónicos, Pigmentos, Hemoglobina, Nitritos y Sedimento.

Líquidos biológicos: Incluyen glucosa, proteínas y recuento y fórmula. En LCR además cloruros y globulinas (test cualitativo de Pandy).





CAPÍTULO VIII: BIBLIOGRAFÍA





¹Jemal A, Bray F, Center M.M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69–90

²Estadística del Padrón Continuo. Instituto Nacional de Estadística. 1 Enero de 2015

³Mapa estadístico. Instituto Aragonés de Estadística. Gobierno de Aragón. www.aragon.es/iaest

⁴Defunciones según causa de muerte. Instituto Nacional de Estadística. 2013

⁵Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.

⁶Las cifras del cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica. GLOBOCAN 2012

⁷Incidencia de Cáncer en Aragón. Dirección General de Salud pública. Gobierno de Aragón. Mayo 2013

⁸Tumores cerebrales. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO). Marzo 2015

⁹Brain Tumor Statistics. Central Brain Tumor Registry of the United States. Diciembre 2015. www.cbtrus.org

¹⁰The Cancer Genome Atlas (TCGA). National Cancer Institute (NCI). National Human Genome Research Institute. <http://cancergenome.nih.gov>

¹¹Singh D, Chan JM, Zoppoli P, Niola F, Sullivan R, Castano A, Liu EM, Reichel J, Porrati P, Pellegatta S, et al. Transforming fusions of FGFR and TACC genes in human Glioblastoma. Science.2012; 337(6):1231-5

¹²Brain Tumor Risk Factor. American Brain Tumor Association. <http://www.abta.org/brain-tumor-information/risk-factors/>

¹³Louis D.N, Ohgaki H, Wiestler O.D, Cavenee W.K, Burger P.C, Jouvét A, Scheithauer B.W, Kleihues P. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Acta Neuropathol.2007;114:97–109

¹⁴Mehta M, Vogelbaum MA, Chang S, et al. Neoplasms of the central nervous system. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins.2011;1700-49



- ¹⁵Pérez Ortiz L, Rodríguez Ramos E, Figueredo Rodríguez R, Barroso García E. Astrocitoma anaplásico y Glioblastoma multiforme. Factores que influyen en la supervivencia. *Rev Cubana Cir.*2001;40(2):87-91
- ¹⁶Cloughesy T, Selch MT, Liau L: Brain. In: Haskell CM: Cancer Treatment. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co.2001;1106-42
- ¹⁷Manual práctico de Oncología Radioterápica. Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Octubre 2013
- ¹⁸Quinn E. Jonathan L. Finlay, James G. Gurney, Roberta McKean-Cowdin, Duncan S. Stearns, Johannes E. Wolff, Max Liu, Yingli Wolinsky, Carol Kruchko and Jill S. Barnholtz-Sloa. American Brain tumor Association Adolescent and Young Adult Brain Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncology.* 2015;18:i1–i50
- ¹⁹Brain Tumor Treatment.American Brain Tumor Association.
<http://www.abta.org/brain-tumor-information/risk-factors/>
- ²⁰Baumert BG, Stupp R, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Radiation Oncology Group; et al. Low-grade glioma: A challenge in therapeutic options: the role of radiotherapy. *Ann Oncol.*2008;19(7):217-22
- ²¹Pouratian N, Schiff D. Management of low-grade glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep.*2010;10:224
- ²²Whittle IR. What is the place of conservative management for adult supratentorial low-grade glioma? *Adv Tech Stand Neurosurg.*2010;35:65
- ²³Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, et al. The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.*2015;125:503
- ²⁴Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups. *N Engl J Med.*2005;352:987-96
- ²⁵Stupp R, Brada M, van der Bent M.J., Tonn J-C, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.*2014;00:1-9
- ²⁶Maira G, Anile C, Rossi GF, Colosimo C, Surgical treatment of craniopharyngiomas: an evaluation of the transsphenoidal and pterional approaches. *Neurosurgery.*1995;36:715-24



- ²⁷Rogers L, Pueschel J, Spetzler R, et al. Is gross-total resection sufficient treatment for posterior fossa ependymomas?. *J Neurosurg*.2005;102:629
- ²⁸Shagufta Tahir Mufti and Awatif Jamal. Primary intracranial germ cell tumors. *Asian J Neurosurg*. 2012;7(4):197–202
- ²⁹Brandes 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
- ³⁰Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley T. J, McDermott M, Raizer J, Schiff D, Weber D. C, Wen P Y, Vogelbaum, M A. Journal Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *Journal of Neurosurgery*. 2015;122(1):4-23
- ³¹Marosi C, Hassler M, Ssler KR. Guidelines to the treatment of meningioma. *Forum (Genova)*. 2003;13(1):76-89
- ³²Soffiatti R, Cornu P, Delattre J,Y, Grant R, Graus F, Grisold W, Heimans J, Hildebrand J, Hoskin P, Krauseneck P, Marosi C, Siegal T, Vecht C. Brain Metastases. *European Handbook of Neurological Management*. 2011;30 (1)
- ³³Bhangoo SS, Linskey ME, Kalkanis AN. Evidence-based guidelines for the management of brain metastases. American Association of Neurologic Surgeons (AANS); Congress of Neurologic Surgeons (CNS). *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(1):97-104
- ³⁴Niranjan A et al. Stereotactic Radiosurgery for Acoustic Neuroma. *Recent Advances in Otolaryngology: Head & Neck Surgery*.2014;(3):257
- ³⁵Olygoastrocytoma-Olygodendroglioma.Adult Brain Tumour Handbook 6th Edition. Brain Tumour Foundation of Canada. 2012
- ³⁶Van 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;366:985-90
- ³⁷Waljer C, du Plessis DG, Joice KA, et al. Molecular pathology and clinical characteristics of oligodendrogial neoplasms. *Ann Neurol*.2005;57:855-65
- ³⁸Izaguirre-Avila R. El descubrimiento de las plaquetas. *Rev Biomed*.1997; 8:197-208
- ³⁹MacFarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier. *Nature*.1994;202:98-9



- ⁴⁰Schafer AI. Coagulation cascade: an overview. *Thrombosis and hemorrhage*. Boston: Blackwell Scientific.1994:3-12
- ⁴¹Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Platelet coagulation complex assembly in a tissue-factor initiated system. *Br J Haemat*.1994;88:364-71
- ⁴²Caterina RD, Husted S, Wallentin L, Agnelli G, Bachmann F, Baigent C, et al; for the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:880-913
- ⁴³Farreras Valentí P, Rozman C. Enfermedades de la Hemostasia. *Medicina Interna*. Edición 16. 2009; (2) 216:1787-1818
- ⁴⁴Osorio J, Quenán Y, Borja W. Evolución y cambios en el sistema de la coagulación sanguínea. Una reflexión. *Rev Univ. salud*.2013;15(2):225-237
- ⁴⁵Niño MC, Caicedo MV, Torres JA. y col. Trastornos de coagulación en trauma craneoencefálico. *Rev. Col. Anest*. 2008;36:199-206
- ⁴⁶Pérez-Gómez F et al. La nueva cascada de la coagulación y su influencia en el equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Rev Esp Cardiol*.2007;60(12):1217-9
- ⁴⁷Espinosa G, Reverter J.C. Coagulación y fibrinólisis plasmática. Estados de hipercoagulabilidad. *Med Integr* 2001;38 (4)
- ⁴⁸Badimon L, Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(B):8-15
- ⁴⁹Juan Marco M.L, Rosell Mas A.I, Rafecas Renau F.J. Hemostasia y transtornos hemorrágicos. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia
- ⁵⁰Arzamendi D, Freixa X, Puig M, Heras M. Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;6:2H-10H
- ⁵¹Escolar Albadalejo G, García Frade J, López Fernández MF, Roldán Schilling V. Guía para el manejo de los nuevos anticoagulantes orales. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. 2015
- ⁵²Díez Tejedor E. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Sociedad Española de Neurología. 2004
- ⁵³Escudero Augusto E, Marqués Álvarez L, Taboada Costa F. Actualización en hemorragia cerebral espontánea. *Med Intensiva*.2008;32(6):282-95
- ⁵⁴Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. Subcommittee on Control of



Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.*2005;3(4):692-4

⁵⁵Schulman S, Angera U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen M.R, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.*2010; 8:202-4

⁵⁶Falanga A. Tumor cell prothrombotic properties. *Haemostasis* 2001;31(Suppl 1):1-4

⁵⁷Páramo. Coagulación intravascular diseminada. *Med Clin (Barc).* 2006;127(20):785-9

⁵⁸Gutiérrez J.A, García J.M. Complicaciones cerebrovasculares de las neoplasias intracraneales. *Tumores del Sistema Nervioso Central.* 1996;(9):719-20

⁵⁹Andreas F. Hottinger, Lisa M. De Angelis. Etiology of tumor-related intracranial hemorrhage. *Intracerebral Hemorrhage.* 2009:31-40

⁶⁰Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK, Smith AF. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.*2010;27:592-7

⁶¹NICE. Preoperative tests. The use of routine preoperative tests for elective surgery. Clinical Guideline 3. National Institute for Clinical Excellence. NHS. Juny 2003

⁶²García-Miguela F.J, Peyrób R, Mirón Rodríguez M.F. Valoración anestésica preoperatoria y preparación del paciente quirúrgico. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2013;60(Supl 1):11-26

⁶³Claude Hemphill J et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.*2015;46:2032-60

⁶⁴Magistris, F, Bazak, S., & Martin, J. Intracerebral hemorrhage: pathophysiology, diagnosis and management. *MUMJ.*2013;10(1):15-22

⁶⁵Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Khoury J, Sauerbeck L, Moomaw CJ, Schneider A, Kissela B, Kleindorfer D, Broderick JP. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke.*2005;36(5):934-7

⁶⁶Ariesen M.J. Claus S.P, Rinkel G.J.E, Algra A. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in the General Population. A Systematic Review. *Stroke.*2003;34:2060-6

⁶⁷Gokhale S. Caplan L. R, James M.L. Sex Differences in Incidence, Pathophysiology, and Outcome of Primary Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.*2015; 46: 886-92



- ⁶⁸Daniel S, Bereczki D. Alcohol as a risk factor for hemorrhagic stroke. *Ideggyogy Sz.* 2004;57(7-8):247-56
- ⁶⁹Gill J.S, Shipley M.J, Tsementzis S.A, Hornby R.S, Gill S.K, Hitchcock E.R, Beevers D.G. Alcohol consumption a risk factor for hemorrhagic and non-hemorrhagic stroke. *Am J Med.*1991;90(4):489-97
- ⁷⁰Martin-Schild S, Albright K.C, Hallevi H, Barreto A.D, Philip M, Misra V, Grotta J.C, Savitz S.I. Intracerebral Hemorrhage in Cocaine Users. *Stroke.* 2010;41:680-4
- ⁷¹Kurth T, Kase C.S, Berger K, Schaeffner E.S, Buring J.E, Gaziano J.M. Smoking and the Risk of Hemorrhagic Stroke in Men. *Stroke.*2003;34:1151-5
- ⁷²The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-22
- ⁷³Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009; 302:1993–2000
- ⁷⁴Hesami O et al. Relationship Between Intracerebral Hemorrhage and Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2015;9(4): OC08-OC10
- ⁷⁵Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, Rexrode KM. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study *Diabetes Care.* 2007;30(7):1730-5
- ⁷⁶Mankovsky BN1, Ziegler D. Stroke in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(4):268-87
- ⁷⁷R Fogelholm, K Murros, A Rissanen, S Avikainen. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:349–53
- ⁷⁸Pezzini A et al. Obesity and the Risk of Intracerebral Hemorrhage The Multicenter Study on Cerebral Hemorrhage in Italy. *Stroke.*2013;44:1584-9
- ⁷⁹Soussain C, Ricard D, Fike J.R, Mazon J.J, Psimaras D, Delattre J.Y. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet.*2009; 374:1639-51
- ⁸⁰Verstappen, C.C.P, Heimans, J.J, Hoekman, K. et al. Neurotoxic Complications of Chemotherapy in Patients with Cancer. *Clinical Signs and Optimal Management Drugs.*2003;63:1549



- ⁸¹Vidal-Jordana A, I. Barroeta-Espar I, M.P. Sáinz Pelayo M.P, Mateo J, Delgado-Mederos R, Martí-Fàbregas J. Hemorragias intracerebrales en pacientes anticoagulados, ¿qué hacemos después?. *Neurología*. 2012;27(3):136-42
- ⁸²Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Cobbs CS, Gaspar LE, Kondziolka D, Linskey ME, Loeffler JS, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Kalkanis SN. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010; 96:103-14
- ⁸³Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(2):233–42
- ⁸⁴Valery L. Feigin, Neil E. Anderson, Gabriel J.E. Rinkel, Ale Algra, Jan van Gijn, Derrick A. Bennett. Corticosteroids in Patients With Hemorrhagic Stroke. *Stroke*. 2006;37:1344-5
- ⁸⁵Glantz MJ, Cole BF, Forsyth TA, et al. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology*. 2000;54: 1886-93
- ⁸⁶Domínguez-Páez M. Control de las crisis epilépticas durante el postoperatorio inmediato de los tumores cerebrales supratentoriales: recomendaciones del Grupo de Neurocirugía Funcional y Estereotáctica de la Sociedad Española de Neurocirugía. *Neurocirugía*. 2012;23(1):29-35
- ⁸⁷C.Manohar, R. Avitsian, S. Lozano, J. Gonzalez-Martinez, J.P. The effect of antiepileptic drugs on coagulation and bleeding in the perioperative period of epilepsy surgery: The Cleveland Clinic experience *J Clin Neurosci*. 2011;18:1180-4
- ⁸⁸Pohlmann-Eden B, Peters CNA, Wennberg R, Dempfle CE. Valproate induces reversible factor XIII deficiency with risk of perioperative bleeding. *Acta Neurol Scand*. 2003;108:142-5
- ⁸⁹SayEgh E.T, FakurnEjad S, Oh T, Bloch O, Parsa A.T. Anticonvulsant prophylaxis for brain tumor surgery: determining the current best available evidence. *J Neurosurg*. 2014; 121:1139-47
- ⁹⁰Koenig S, Gerstner T, Keller A, Teich M, Longin E, Dempfle C.E. High incidence of valproate-induced coagulation disorders in children receiving valproic acid: a prospective study *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19:375-82



- ⁹¹Gerstner T, Teich M, Bell N, Longin E, Dempfle C.E, Brand J, Konig S. Valproate-associated Coagulopathies Are Frequent and Variable in Children. *Epilepsia*. 2006;47(7):1136–43
- ⁹²Naranjo, J. G. T., & Días, J. A. A. Cirugía estereotáxica en el tratamiento de los tumores cerebrales. *Acta Médica del Centro*. 2014;8(1):110-14
- ⁹³López Flores Gerardo, Guerra Figueredo Eritk, Ochoa Zaldívar Luis, Padrón Arnaldo, Torres Abel, Morales Juan Miguel et al . Resección microquirúrgica estereotáxica de tumores intracraneales guiada por imagen y asistida por computadora. *Rev Cubana Cir*. 2000;39(3):173-83
- ⁹⁴Unsgaard G. et al. Neuronavigation by Intraoperative Three-dimensional Ultrasound:Initial Experience during Brain Tumor Resection. *Neurosurgery*.2002; 50:804–12
- ⁹⁵González-Darder J.M, González-López P, Talamantes F, Quilis V, Cortés V, García-Marc G, Roldán P. Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography. *Neurosurgical Focus*.2010:28(2):E5
- ⁹⁶Todd Hollon T, Shawn L. Hervey-Jumper, Oren Sagher, Daniel A. Orringer. Advances in the Surgical Management of Low-Grade Glioma. *Seminars in Radiation Oncology* 2015;25:181-8.
- ⁹⁷Smith TR, Lall RR, Graham RB, McClendon J Jr, Adel JG, Zakarija A, Cote DJ, Chandler JP. Development of venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing surgery for brain tumors: results from a single center over a 10 year period. *J Clin Neurosci*. 2015;22(3):519-25
- ⁹⁸Zachenhofer II, Donat M, Oberndorfer S, Roessler K. Perioperative Levetiracetam for prevention of seizures in supratentorial brain tumor surgery. *J Neurooncol*. 2011;101(1):101-6
- ⁹⁹Benatar-Haserfaty J, Ly-Liu D, González-Moreno V, Tiscar-García C Análisis de la estancia y la morbimortalidad en una unidad de neurocríticos. *Rev Neurol*. 2015; 60:296-302
- ¹⁰⁰Xarmiento X, Guardiola J.J, Roca J, Soler M, Toboso JM, Klamburg G, Artigas A. Evaluación de eficiencia asistencial en UCI. *Med Intensiva*. 2013;37(3):132-41
- ¹⁰¹Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Biomarkers Definitions Working Group. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95



- ¹⁰²Gerlach R, Fabian Tölle F, Raabe A, Zimmermann M, Siegemund A, Seifert V. Increased Risk for Postoperative Hemorrhage After Intracranial Surgery in Patients With Decreased Factor XIII Activity Implications of a Prospective Study. *Stroke*. 2002;33: 1618-23
- ¹⁰³Sawaya RE and Ligon BL: Thromboembolic complications associated with brain tumors. *J Neurooncol* 1994;22:173–81
- ¹⁰⁴Vukovich TC, Gabriel A, Schaeffer B, et al.: Hemostasis activation in patients undergoing brain tumor surgery. *J Neurosurg*.1997;87:508-11
- ¹⁰⁵Keith Yu-Ching Goh, Wai-Chiu Tsoi, Chi-Shun Feng, Nicholas Wickham, Wai Sang Poon. Haemostatic changes during surgery for primary brain tumours. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*.1997;63:334-8
- ¹⁰⁶Robinson BR, Houg AK, Reed GL. Catalytic life of activated factor XIII in thrombi: implications for fibrinolytic resistance and thrombus aging. *Circulation*.2000;102:1151-7
- ¹⁰⁷Francis CW, Marder VJ. Increased resistance to plasmin degradation of fibrin with highly crosslinked alpha-polymer chains formed at high factor XIII concentrations. *Blood*.1988;71:1361-5
- ¹⁰⁸Korte W. F. XIII in perioperative coagulation management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24(1):85-93
- ¹⁰⁹Hsieh L, Nugent D. Factor XIII deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1190-1200
- ¹¹⁰Siboni S. M. et al. Central nervous system bleeding in patients with rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2012; 18:34-8
- ¹¹¹Karimi M, Bereczky Z, Cohan N, Muszbek L. Factor XIII Deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(4):426-38
- ¹¹²Naderi M, Zarei T, Haghpanah S, Eshghi P, Miri-Moghaddam E, Karimi M. Intracranial hemorrhage pattern in the patients with factor XIII deficiency. *Ann Hematol*. 2014;93(4):693-7
- ¹¹³Kohler HP1, Ichinose A, Seitz R, Ariens RA, Muszbek L. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost*. 2011;9(7):1404-6
- ¹¹⁴Gerlach R, Raabe A, Zimmermann M, Siegemund A, Seifert V. Factor XIII deficiency and postoperative hemorrhage after neurosurgical procedures. *Surg Neurol*.2000;54(3):260-4



- ¹¹⁵Gerlach R, Raabe A, Scharrer I, Meixensberger J, Seifert V. Post-operative hematoma after surgery for intracranial meningiomas: causes, avoidable risk factors and clinical outcome. *Neurol Res.* 2004;26(1):61-6
- ¹¹⁶Eshghi P, Cohan N, Naderi M, Karimi M. Factor XIII deficiency: a review of literatura. *JBC.* 2012;2: 85-91
- ¹¹⁷Dr. V. Ivaskevicius. Factor XIII - Registry Database. Germany. www.f13-database.de
- ¹¹⁸Odame JE, Chan AK, Wu JK, Breakey VR. Factor XIII deficiency management: a review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25(3):199-205
- ¹¹⁹Amy E. Lovejoy, Tom C. Reynolds, Jennifer E. Visich, Michael D. Butine, Guy Young, Melissa A. Belvedere, Rachelle C. Blain, Susan M. Pederson, Laura M. Ishak, and Diane J. Nugent. Safety and pharmacokinetics of recombinant factor XIII-A2 administration in patients with congenital factor XIII deficiency. *Blood.* 2006;108:57-62
- ¹²⁰Korte WC, Szadkowski C, Gähler A, Gabi K, Kownacki E, Eder M, Degiacomi P, Zoller N, Devay J, Lange J, Schnider T. Factor XIII substitution in surgical cancer patients at high risk for intraoperative bleeding. *Anesthesiology.* 2009;110(2):239-45
- ¹²¹Weber C.F, Sanders J.O, Friedrich K, Gerlach R, Platz J, Miesbach W, Hanke A, Hofstetter C. Role of thrombelastometry for the monitoring of factor XIII. A prospective observational study in neurosurgical patients. *Hämostaseologie.* 2011;31: 111-7
- ¹²²Franz R.C. ROTEM analysis: a significant advance in the field of rotational thrombelastography. *Afr J Surg.* 2009;47(1):2-6
- ¹²³Grupo de Trabajo para el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda de la Sociedad Europea de Cardiología. Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(1):64.e1-e45
- ¹²⁴Haapaniemi E, Tatlisumak T. Is D-dimer helpful in evaluating stroke patients? A systematic review. *Acta Neurol Scand* 2009;119:141–50
- ¹²⁵Prell J et al. D-dimer plasma level: a reliable marker for venous thromboembolism after elective craniotomy. *J Neurosurg.* 2013; 119(5):1340-6.
- ¹²⁶Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke* 2004 (35):1421-5



- ¹²⁷Hoffmann M.E, Ma O.J, Gaddis G. Utility of an initial D-dimer assay in screening for traumatic or spontaneous intracranial hemorrhage. *Acad Emerg Med.*2001;(8):859-65
- ¹²⁸Nina P, Schisano G, Chiappetta F, Luisa Papa M, Maddaloni E, Brunori A, Capasso F, Corpetti MG, Demurtas F. A study of blood coagulation and fibrinolytic system in spontaneous subarachnoid hemorrhage. Correlation with Hunt-Hess grade and outcome. *Surg Neurol.*2001;(55):197-203
- ¹²⁹Sanchez CM, Suarez MA, Nebra A, Gutierrez I, Guallart A, Millaste A. Early activation of coagulation and fibrinolysis in traumatic brain injury and spontaneous intracerebral hemorrhage: a comparative study. *Neurología.*2004; (19):44-52
- ¹³⁰ Fujii et al. Hemostatic Activation in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Stroke. *2001;32:883-90*
- ¹³¹British society of hematology. Guidelines on fibrinogen assays. *British journal of haematology.*2003.121:396-404
- ¹³²Páramo J.A, Rodríguez J.A, Orbe J. Fibrinogen. An old hemostatic protein with a new function: non-invasive marker of subclinical atherosclerosis. *Medicina Clínica.* Mayo 2005;124:(20):790-4
- ¹³³Hantgan R.R, Francis C.W, Marder V.J. Fibrinogen structure and physiology. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles & Clinical Practice.* Philadelphia.1994: 277–300
- ¹³⁴Eliasson M, Evrin P.-E, Lundblad D, Asplund K, Rånby M. Influence of gender, age and sampling time on plasma fibrinolytic variables and fibrinogen: A population study. *1993;7(5):316-23*
- ¹³⁵Zamora González Yaneth,Rodríguez Pérez Loreta M, Castillo González Dunia de la C,Almagro Vázquez ina,Agramonte Llanes O,M.Fonseca Polanco CristinaTejeda González Maribel, Graña Ayllón Gladys. Introducción en el Instituto de Hematología e Inmunología, del método de von Clauss para la determinación de fibrinógeno .*Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter .*2010; 26(3):253-4
- ¹³⁶Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.*2013;30:270-382
- ¹³⁷Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guideline. *Crit Care.*2013;17:R76



- ¹³⁸Llau J.V, Acosta F.J, Escolarc G, Fernández-Mondéjar E, Guasch E, Marco P, Paniagua P, Páramoh J.A, Quintana, M, Torradadella P. Documento multidisciplinar de consenso sobre el manejo de la hemorragia masiva (documento HEMOMAS). *Med Intensiva*. 2015;39(8):483-504
- ¹³⁹McBride D, Tang J, Zhang JH. Maintaining Plasma Fibrinogen Levels and Fibrinogen Replacement Therapies for Treatment of Intracranial Hemorrhage. *Curr Drug Targets*.2015;18: 1873-5592
- ¹⁴⁰Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol Suppl*.2008;8:2E-9E
- ¹⁴¹Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión*.2005;22:353-62
- ¹⁴²Gabriel R et al. 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. *RevEspCardiol*.2008:1030-40
- ¹⁴³Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiagregantes
- ¹⁴⁴Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy C.S, Vespa P and Zuccarello M. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults. *Stroke*.2007;38:2001-23
- ¹⁴⁵Sánchez-Chaparro M.A et al. Prevalencia de factores de riesgo vascular en la población laboral española. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(5):421-30
- ¹⁴⁶Giuseppe Mancia et al. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial. Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología. 2013:3
- ¹⁴⁷Amor A.J, Masana L, Soriguer F, Goday A, Calle-Pascual A, Gaztambide S, Rojo-Martínez G, Valdés S, Gomis R, Ortega E. Estimación del riesgo cardiovascular en España según la guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*.2015;68:417-25
- ¹⁴⁸Verdú Rotellar J.M, Algara López M Foro Arnalot P, Domínguez Tarragona M. Blanch Mon A. Atención a los efectos secundarios de la radioterapia. *MEDIFAM* 2002; 12: 426-35



- ¹⁴⁹ Ferreiro J, García, R. Barceló J.L, Rubio I. Quimioterapia: efectos secundarios. *Gac Med Bilbao*.2003;100:69-74
- ¹⁵⁰ Acosta Sánchez T , Pedro Núñez D, Suárez Luengo M. Anemia hemolítica por deficiencia de G6PD y estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Biomed* 2003;22(3):186-91
- ¹⁵¹ Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician*. 2005;72:1277-82
- ¹⁵² El déficit de Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa. Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. 2012
- ¹⁵³ Oprea A.D, Popescu W.M.Perioperative management of antiplatelet therapy. *British Journal of Anaesthesia*.2013; 111(1): i3–i17
- ¹⁵⁴ Douketis J.D et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141(2):e326S–e350S
- ¹⁵⁵ Fan Z, Sehm T, Rauh M, Buchfelder M, Eyupoglu IY, et al. Dexamethasone Alleviates Tumor-Associated Brain Damage and Angiogenesis. *PLOS ONE* 2014;9(4): e93264.
- ¹⁵⁶ Heon Yoo, Eugene Jung, Ho Shin Gwak, Sang Hoon Shin, Seung Hoon Lee.Surgical Outcomes of Hemorrhagic Metastatic Brain Tumors. *Cancer Res Treat*. 2011;43(2):102-7
- ¹⁵⁷ Timothy J. Brown, Matthew C. Brennan, Michael Li. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1460-69
- ¹⁵⁸ Kreth FW, Muacevic A, Medele R, Bise K, Meyer T, Reulen HJ. The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumours--a prospective study.*Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(6):539-45
- ¹⁵⁹ Keshavarzi S, MacDougall M, Lulic D, Kasasbeh A, Levy M. Clinical Experience with the Surgicel Family of Absorbable Hemostats (Oxidized Regenerated Cellulose) in Neurosurgical Applications: A Review. *WOUNDS*. 2013;25(6):160–7
- ¹⁶⁰ Mut M, Yemisci M, Gursoy-Ozdemir Y, Ture U. Hydrogen peroxide-induced stroke: elucidation of the mechanism in vivo. *J Neurosurg*. 2009;110(1):94-100



- ¹⁶¹Ortiz P, Mingo A, Lozano M, Vesga M.A, Grifols J.A, Castrillo A, Algora M, Romón I, Cárdenas J.M. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos. *Med Clin* 2005;125:389-96
- ¹⁶²Rodríguez-Yáñez M et al. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral *Neurologia* 2013;28:236-49
- ¹⁶³Lee K. *The NeuroICU Book*. 2012
- ¹⁶⁴Basali A, Mascha EJ, Kalfas I, Schubert A. Relation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy. *Anesthesiology*. 2000;93(1):48-54
- ¹⁶⁵Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons M W, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008;7: 391-99
- ¹⁶⁶Qureshi AI. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): rationale and design. *Neurocritical Care*. 2007;6:56
- ¹⁶⁷Simon Schoihet M. Prevención de enfermedad tromboembólica en pacientes neuroquirúrgicos y neurológicos. *Rev. Chilena de Cirugía*. 2007;59 (4):311-16
- ¹⁶⁸Souter M.J. Ventilatory Management and Extubation Criteria of the Neurological/Neurosurgical Patient. *Neurohospitalist*. 2013;3(1):39-45
- ¹⁶⁹Ye-Hua Cai et al. Factors influencing delayed extubation after infratentorial craniotomy for tumour resection: a prospective cohort study of 800 patients in a Chinese neurosurgical centre. *Journal of International Medical Research*. 41(1): 208-17
- ¹⁷⁰Vidotto MC, Sogame LC, Gazzotti MR et al. Implications of extubation failure and prolonged mechanical ventilation in the postoperative period following elective intracranial surgery. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44:1291-98
- ¹⁷¹H Duffau et al. Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:901-7
- ¹⁷²T. A. Williams. Effect of length of stay in intensive care unit on hospital and long-term mortality of critically ill adult patients. *British Journal of Anaesthesia*. 2010;104 (4): 459-64



- ¹⁷³ Carrasco G, Pallarés Á, Cabré L. Costes de la calidad en Medicina Intensiva. Guía para gestores clínicos. *Med Intensiva* 2006;30:167-79
- ¹⁷⁴ Jegers M, Edbrooke DL, Hibbert CL, Chalfin DB, Burchardi H. Definitions and methods of cost assessment: an intensivist's guide. ESICM section on health research and outcome working group on cost effectiveness. *Intensive Care Med.* 2002;28(6):680-5
- ¹⁷⁵ López Messa J, Martín Serradilla J.J, Andrés del Llano J, Pascual Palacín R, Treceño Campillo J. Evaluación de costes en cuidados intensivos. A la búsqueda de una unidad relativa de valor. *Med Intensiva* 2003;27(7):453-62
- ¹⁷⁶ Russell MW, Joshi AV, Neumann PJ, Boulanger L, Menzin J. Predictors of hospital length of stay and cost in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006 Oct 10;67(7):1279-81
- ¹⁷⁷ Weiss G, Lison S, Glaser M, Herberger S, Johanning K, Strasser T, Huber T, Spannagl M, Heindl B. Observational study of fibrinogen concentrate in massive hemorrhage: evaluation of a multicenter register. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(8):727-34
- ¹⁷⁸ Naili Wei et al. Risk Factors for Postoperative Fibrinogen Deficiency after Surgical Removal of Intracranial Tumors. *PLoS One.* 2015;10(12)
- ¹⁷⁹ Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke.* 2004;35(6):1421-5
- ¹⁸⁰ Juvela S, Siironen J. D-Dimer as an Independent Predictor for Poor Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 2006;37:1451-6
- ¹⁸¹ Delgado P, Álvarez-Sabín J, Abilleira S, Santamarina E, Purroy F, Arenillas J.F, Molina C.A, Fernández-Cadenas I, Rosell A, Montaner J. Plasma d-dimer predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006; 67 (1): 94-8
- ¹⁸² Komarov A, Panchenko E, Dobrovolsky A, Karpov Y, Deev A, Titaeva E, Davletov K, Eshkeeva A, Markova L. D-dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur Heart J.* 2002;23(16):1309-16
- ¹⁸³ González Naranjo L.A, Molina Restrepo J.F. Evaluación de la inflamación en el laboratorio. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2010;17(1):35-47
- ¹⁸⁴ Antovic J et al. Blood coagulation and fibrinolysis parameter changes after various types of brain damage. *Medicine and Biology.* 1998;5(1):44-9





Mientras el cerebro sea un misterio, el universo continuará siendo un misterio
Santiago Ramón y Cajal.