



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

*FACULTAD DE MEDICINA*

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y

**EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS  
HEMODINÁMICOS, HEMOSTÁTICOS Y  
HOMEOSTÁTICOS CON EL USO DE  
DESMOPRESINA DURANTE EL PERIOPERATORIO  
EN PACIENTES NEUROQUIRÚRGICOS.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**NEUROANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. ANA CRISTINA AGUIRRE ESPINOSA

TUTOR DE TESIS: DRA. MARÍA ARELI OSORIO SANTIAGO

ASESOR METODOLÓGICO: QFB. IVÁN PÉREZ NERI





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

**Dr. Ricardo Colín Piana**

Director de Enseñanza

---

**Dra. Mirna Leticia González Villavelázquez**

**Profesor Titular del Curso de**

**Neuroanestesiología**

---

**Dra. Maria Arely Osorio Santiago**

**Profesor Adjunto al Curso de**

**Neuroanestesiología**

**Tutor de tesis**

## **AGRADECIMIENTOS**

*A Dios: Por cuidar de mi familia en los momentos de ausencia. Por permitirme alcanzar una meta mas en mi carrera y por darme el optimismo y la fortaleza para superar las pruebas y obstáculos que se me presentaron.*

*A mis Padres: Por su apoyo todos estos años, por su infinito amor y comprensión. Gracias por haberme dado la vida y el deseo de superación.*

*A Mariana, Dámaris y Mario: Por permitirme ser parte de sus vidas.*

*A mi familia: Por motivarme a seguir adelante con mucho cariño. Por su constante apoyo y procurar mi bienestar.*

*A mis maestros: Con admiración y respeto por sus capacidades; gracias por sus enseñanzas, y por transmitirme esa pasión que sienten por la neuroanestesiología.*

*Iván Pérez: Por su asesoría y compromiso inquebrantable en este proyecto.*

*A mis compañeros: Que por medio de las discusiones y preguntas, me hicieron crecer.*

*A los pacientes: Por darme la oportunidad de trabajar con ellos*

**Gracias.**

## INDICE

<b>I. RESUMEN</b>	<b>05</b>
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	<b>06</b>
<b>III. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>20</b>
<b>IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>21</b>
<b>V. HIPÓTESIS</b>	<b>22</b>
<b>VI. OBJETIVOS</b>	<b>22</b>
<b>VII. DESCRIPCIÓN DE MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>23</b>
<b>VIII. RESULTADOS</b>	<b>27</b>
<b>IX. DISCUSIÓN</b>	<b>36</b>
<b>X. CONCLUSIÓN</b>	<b>39</b>
<b>XI. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>40</b>
<b>XII. ANEXOS</b>	<b>42</b>

## RESUMEN

El Sangrado y la necesidad de transfusión son complicaciones comunes en neurocirugía, siendo la transfusión un recurso terapéutico utilizado por el neuroanestesiólogo. Los efectos hemostáticos de DDAVP incluyen: Incremento de factores de coagulación por liberación endógena de los factores VIII, Von Willebrand y plasminógeno tisular activado; Incremento en la adhesión plaquetaria y reducción del tiempo de sangrado. (6)

*Objetivo:* Evaluar los efectos hemodinámicos, hemostáticos y homeostáticos con el uso de desmopresina durante el perioperatorio en pacientes neuroquirúrgicos con diagnóstico de patología tumoral intracraneal sometidos a exéresis.

*Resultados:* Se incluyeron 43 pacientes. En la primera fase del estudio se incluyeron 29 pacientes de los cuales se analizó el volumen de sangrado. En la segunda fase del estudio se incluyeron 14 pacientes a los que se les realizó todo el protocolo previamente descrito. 19 recibieron desmopresina y 24 recibieron placebo.

El volumen de sangrado en el grupo placebo fue de  $1712.5 \pm 161.8$  ml y en el grupo que recibió desmopresina ( $597.3 \pm 73.4$  ml,  $P < 0.001$ ). El TP se modificó durante la cirugía: placebo ( $13.4 \pm 0.2$  s a  $15.1 \pm 0.3$  s a las 2 hrs de terminada la infusión y  $15.2 \pm 0.3$  s a las 6 hrs  $P=0.012$ ) y en el grupo de desmopresina no se presentó este aumento (basal  $13.3 \pm 0.3$  s;  $13.6 \pm 0.3$  s a las 2 hrs y  $13.6 \pm 0.4$  s a las 6 hrs,  $P=0.026$ ). El porcentaje de actividad del TP disminuyó en ambos ( $P=0.001$ ). Valores basales de  $92.2 \pm 3.6$  % en el placebo y  $98.0 \pm 5.3$  % en el de desmopresina; a las 2 hrs disminuyó a  $79.0 \pm 2.7$ % en el placebo y a  $94.2 \pm 4.2$  en el grupo desmopresina; a las 6 hrs  $77.0 \pm 2.9$ % en el grupo placebo y  $85.2 \pm 3.5$ % en el grupo de desmopresina. Esta disminución fue menor en el grupo de desmopresina ( $P=0.029$ ). El INR aumentó en ambos pero en menor proporción en el grupo de desmopresina ( $P=0.002$ );  $1.08 \pm 0.2$  en el placebo y de  $1.02 \pm 0.03$  en el grupo de desmopresina; 2 hrs en el placebo a  $1.18 \pm 0.3$  y  $1.04 \pm 0.02$  en el grupo de desmopresina. A las 6 hrs a  $1.20 \pm 0.2$  en el grupo placebo y a  $1.11 \pm 0.04$  en el grupo de desmopresina. ( $P=0.017$ ). La osmolaridad sérica aumentó en ambos grupos ( $P=0.029$ ). El volumen urinario medido a las dos horas de la infusión fue de  $727.7 \pm 158.7$  ml en el grupo placebo y se redujo a  $292.0 \pm 95.0$  ml en el grupo de desmopresina ( $P=0.052$ ).

## MARCO TEÓRICO

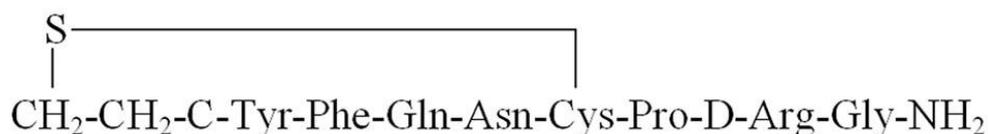
La vasopresina también conocida como hormona antidiurética es un nonapéptido sintetizado en el hipotálamo, por dos tipos de neuronas hipotalámicas magnocelulares y parvocelulares. Las neuronas magnocelulares están localizadas principalmente en los núcleos Supraóptico y periventricular.

La hormona humana contiene arginina y es llamada específicamente arginina vasopresina (AVP) para distinguirla de sus análogos. (4) La vasopresina es sintetizada en el hipotálamo y es liberada por incremento en la osmolaridad plasmática, hipotensión e hipovolemia. Tres subtipos de receptores han sido identificados V1, V2 y V3, con efectos en la vasoconstricción, reabsorción de agua y en sistema nervioso central respectivamente. Los receptores de vasopresina son receptores acoplados a proteína G característicos, que contienen siete dominios transmembrana. (4)

Las aplicaciones terapéuticas mediadas por receptor V1 se basan en el fundamento razonado de que los receptores V1 causan contracción del músculo liso gastrointestinal y vascular. Las aplicaciones terapéuticas mediadas por el receptor V2 se basan en que éste conserva el agua y libera factores de la coagulación.

Con el advenimiento de síntesis de péptidos de fase sólida, se sintetizaron muchos análogos de la vasopresina con los objetivos de incrementar la duración del efecto y la selectividad para subtipos de receptores de vasopresina. En 1967, Zaoral y colaboradores anunciaron la síntesis de desmopresina, 1-desamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP). La desaminación en la posición 1 incrementa la duración del efecto y la actividad antidiurética sin aumentar la vasopresora. La sustitución de la L-arginina por D-arginina en la posición 8 reduce mucho la actividad vasopresora sin reducir la antidiurética.

**Figura. Estructura de desmopresina (4)**



Desmopressin (1-Desmopressin-8-D-Arginine Vasopressin, DDAVP)

Así, la proporción entre ambas actividades para la desmopresina es unas 3,000 veces mayor que para la vasopresina. También prolongo la duración de acción de 2-6 h a 6-24 h. La vida media de distribución de la desmopresina posee dos componentes, uno rápido de 6.5 a 9 min, y uno lento de 30 a 117 min. Y una vida media de eliminación de 2.5 a 4.2 hrs. (1)

La Desmopresina (1-deamino-8arginina vasopresina: DDAVP), un análogo sintético de la vasopresina ha sido empleada en la terapia no transfusiones como tratamiento en enfermedad de Von Willebrand y Hemofilia leve o moderada. También ha demostrado que reduce el tiempo de sangrado prolongado que comúnmente acompaña a la uremia, cirrosis hepática y otras causas de disfunción plaquetaria. Los efectos hemostáticos de las desmopresina incluyen: 1) Incremento de factores de coagulación por liberación endógena de factor VIII, factor Von Willebrand y plasminógeno tisular activado; 2) Incremento en la adhesión plaquetaria; y 3) Reducción en el tiempo de sangrado. (6)

### ***MECANISMO DE ACCIÓN.***

La elevación de los niveles plasmáticos de factor VIII y FvW ocurre no solo en pacientes con deficiencia, sino también en individuos sanos y en pacientes con niveles elevados de tales factores. La desmopresina acorta el tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado y el tiempo de sangría. Estos efectos probablemente resultan de la elevación de FVIII y FvW los cuales juegan un papel acelerador en estos análisis globales de la coagulación intrínseca y la hemostasia primaria.

Desmopresina así mismo incrementa los niveles plasmáticos de activador del plasminógeno tisular (t-PA) y de prostaciclina. (6)

El incremento de FVIII y tPA es casi inmediato pues resulta de la liberación a partir de los depósitos endógenos y no de la estimulación de la síntesis. Se piensa que los sitios para la liberación de FVIII son las células sinuosas del hígado mientras que el FvW surge de las células endoteliales. El concepto actual es que lo hace a través de un segundo mensajero o requiere un cofactor para iniciar la liberación de los factores de la coagulación. (9)

La desmopresina carece de efecto sobre el recuento y la agregación plaquetaria, si bien aumenta la adhesión de las plaquetas a las paredes vasculares.

Por vía intravenosa, a dosis de 0.3 mcg/kg aumenta los factores VIII y de Von Willebrand durante más de seis horas. La desmopresina puede proporcionarse a intervalos de 12 a 24 h, dependiendo de la respuesta clínica y de la gravedad de la hemorragia. La taquifilaxia a la desmopresina por lo general ocurre después de varios días (debido al agotamiento de los sitios de almacenamiento de factores de von Willebrand y VIII).

Para hemofilia A, enfermedad de von Willebrand, trombocitopatía urémica y cuando es usada en el perioperatorio, desmopresina se da a dosis de 0.3 mcg/Kg, en infusión lenta por el riesgo de hipotensión aguda.

Las concentraciones plasmáticas de factores VIII y factor von Willebrand aproximadamente se han doblado o cuadruplicado a los 30 a 60 minutos después de la infusión. (1)

En 1986, Salzman *et al.* Sugirió que la DDAVP reducía la pérdida sanguínea así como los requerimientos transfusionales en aproximadamente el 30% comparado con placebo durante cirugía cardíaca. (2)

Sin embargo, la investigación clínica sobre la eficacia de desmopresina en la reducción de pérdida sanguínea durante cirugía ha producido resultados contradictorios. Los estudios seleccionados al azar, doble-ciego se han realizado en pacientes en varios tipos de procedimientos quirúrgicos: En escoliosis, artroplastias y cirugía aórtica no hubo ninguna reducción en la pérdida sanguínea con el uso de desmopresina. Por otra parte, un estudio en pacientes que experimentaron cirugía ortognática demostró una reducción significativa en la pérdida sanguínea intraoperatoria. (6)

Datos reunidos en un meta-análisis realizado en Diciembre del 2008 a partir de 38 ensayos pequeños demostraron que DDAVP está asociado a una reducción leve pero significativa en la transfusión de productos sanguíneos en la población estudiada total, así como en el subgrupo de pacientes que experimentaron cirugía no cardíaca. Doce ensayos más incluidos en este análisis, aunque, demostraron tendencias positivas, a dicha reducción. (2)

Los datos disponibles indican hasta ahora que la aprotinina, los análogos de lisina, y el factor recombinante VIIa son agentes hemostáticos potentes, mientras que DDAVP no tenía ninguna eficacia documentada.

***Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones farmacológicas de desmopresina.***

Casi todos los efectos adversos están mediados por el receptor V1 que actúa sobre el músculo liso vascular y gastrointestinal. El principal efecto adverso mediado por receptor V2 es la intoxicación por agua.

El efecto antidiurético es potenciado por la clorpropamida, carbamazepina, clofibrato, antidepresivos tricíclicos, fenformina, urea, antiinflamatorios no esteroides y fludrocortisona. El efecto antidiurético disminuye con la administración adjunta de alcohol, litio, demeclociclina y heparina.

La desmopresina debe usarse con precaución en estados patológicos en los que un incremento rápido del agua extracelular favorezca la aparición de riesgos (p.ej., en angina, insuficiencia cardiaca), y no debe usarse en personas con insuficiencia renal aguda. Asimismo, no se debe administrar en pacientes con polidipsia primaria o psicógena porque ocurriría hiponatremia hipotónica grave.

Los efectos adversos pueden incluir rash facial, cefalea, palpitaciones e hipotensión. Otros efectos adversos son el resultado de la potente acción antidiurética e incluye retención de agua, hiponatremia y convulsiones. Debe usarse con precaución en embarazo ya que pueden inducir trabajo de parto prematuro.

Las reacciones alérgicas, varían desde urticaria hasta anafilaxia.

El cerebro y la médula espinal difieren de otros tejidos, están aislados del comportamiento intravascular por la barrera hematoencefálica (BHE). Morfológicamente esta barrera está compuesta por células endoteliales que forman uniones continuas muy apretadas en los capilares que suplen el cerebro y el cordón espinal. No hay poros intracelulares, las membranas no están fenestradas y no existen canales o vesículas que formen zonas de paso transendotelial. En el cerebro normal estas uniones restringen rigurosamente la difusión de moléculas entre el espacio intravascular y el cerebro. Fentersmacher y Jhonson calcularon el radio

efectivo del poro de la BHE en solo 7 – 9 Å. Este pequeño tamaño del poro de la BHE previene el movimiento de proteínas plasmáticas y de iones como  $K^+$   $Cl^-$   $Na^+$  entre el espacio intravascular y el espacio intersticial cerebral, de hecho la BHE funciona como una membrana impermeable a las proteínas y a la mayoría de los iones, coloides sintéticos como el almidón, los dextranos, albúmina y el manitol y semipermeable al agua y algunos compuestos liposolubles convirtiendo al cerebro en un osmómetro extremadamente sensible. El paso de una sustancia a través de la BHE depende de la liposolubilidad, de la presencia de un sistema especializado de transporte y el tamaño molecular de la misma.

El espacio intersticial del cerebro a diferencia de otros tejidos es poco distensible, la compliance intersticial reducida es resistente al movimiento de líquidos como resultado, pequeños cambios en las fuerzas de desplazamiento de líquidos (ya sea hidrostática, osmótica, oncótica) no producen edema de importancia. Además cualquier incremento en el volumen intracraneal puede aumentar la presión intracraneal (PIC) y posteriormente impedir el movimiento de líquido. Estos factores actúan para inhibir la formación de edema cerebral, y solo cuando las fuerzas que conducen el líquido fuera de la vasculatura cerebral sea muy grande, esta produce desorganización de la matriz de células gliales, la compliance aumenta y de este modo facilita la formación de edema, esto explica parcialmente el desarrollo acelerado de edema que ocurre después de una descompresión rápida del espacio intracraneal (craneotomía). La osmolaridad es el determinante primario del movimiento de agua a través de la BHE indemne.

La decisión de realizar una transfusión de eritrocitos a un paciente se toma generalmente sobre la base de la evaluación de una serie de factores, entre ellos el nivel de hemoglobina (Hb) o de hematocrito (Hct) del paciente (umbral de transfusión). En qué nivel los beneficios de la transfusión de eritrocitos superan los riesgos es tema de debate continuo.

La indicación primaria para la transfusión de eritrocitos es la restauración o la conservación de la capacidad de transporte de oxígeno para cumplir con las demandas históricas. La demanda de oxígeno tiene grandes variantes entre los diferentes individuos y en distintas situaciones clínicas. Los efectos adversos por una

disminución en la capacidad de transporte de O<sub>2</sub> son efectos isquémicos sobre el miocardio y el cerebro.

Transfundir a un paciente no suele ser una decisión fácil ya que no existe un signo o medida, incluyendo la sola determinación de la hemoglobina, que indique de manera precisa la oxigenación inadecuada de los tejidos. Cada paciente responde de manera diferente ante la pérdida de sangre, sobre todo aquellos que padecen de una enfermedad cardio-respiratoria concomitante, siendo necesaria la evaluación cuidadosa de las manifestaciones clínicas muchas veces enmascaradas o atenuadas por la anestesia general.

La frecuencia de reacción adversa transfusional es del 3,6%, siendo las alérgicas las más frecuentes (58%), seguidas por la fiebre (41%) y, con menor frecuencia, por reacción hemolítica retardada, reacciones inmunológicas, infecciones y, la más grave, la reacción de injerto contra huésped. La mayor parte de estas complicaciones se pueden prevenir mediante la selección cuidadosa de los donantes, la utilización de criterios claros y definidos sobre las indicaciones de transfusión y el uso de técnicas de aféresis, irradiación de los hemoderivados y filtros deleucocitadores.

Sin embargo, como otras muchas terapéuticas, sigue presentando riesgos potenciales que sólo pueden ser minimizados si todas las actividades relacionadas con la recolección, preparación y transfusión de componentes sanguíneos se realizan siguiendo protocolos de trabajos definidos sobre la base de preservar al máximo la seguridad del donante y receptor.

Pero la seguridad del acto transfusional no sólo radica en la administración del componente. La seguridad ya debe ser considerada en el momento de indicarla: dicha indicación debe nacer sólo después de hacer una valoración profunda del balance riesgo beneficio de nuestra actuación. Y sólo desde el convencimiento sólidamente basado en que los beneficios superarán los riesgos se procederá a indicarla. Para tomar dicha decisión, la existencia de recomendaciones avaladas por ensayos clínicos y, cuando no existen dichos datos, por conferencias de consenso, constituyen una ayuda inestimable, pues permite disponer de una referencia de

partida para la valoración de la indicación. Pero para poder evaluar adecuadamente la indicación es imprescindible conocer qué existe en el lado opuesto de la balanza: los riesgos actuales asociados a la transfusión.

### ***EFECTOS ADVERSOS DE LA TRANSFUSIÓN***

Gracias a los esfuerzos humanos y económicos aplicados, la transfusión de componentes sanguíneos presenta en la actualidad el mayor nivel de seguridad que haya tenido hasta ahora. Sin embargo, aún posee riesgos que obligan a considerar en cada indicación los riesgos / beneficios de nuestra actuación.

Para exponer los efectos adversos y riesgos asociados a la transfusión de componentes se clasificarán, como se expone en la Tabla 1:

- AGUDOS: Aparecen durante el acto transfusional, o poco tiempo después (hasta 24 horas).
- RETARDADOS: Tienen lugar más allá de las 24 horas después del inicio de la transfusión.

**Tabla 1.**

<b>Principales efectos adversos de la transfusión</b>
<p>Complicaciones agudas</p> <p>De origen inmunológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reacción hemolítica aguda</li> <li>- Reacción febril no hemolítica</li> <li>- Reacción alérgica</li> <li>- Lesión pulmonar aguda asociada a transfusión (TRALI)</li> <li>- Aloinmunización con destrucción plaquetaria inmediata</li> </ul> <p>De origen no inmunológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contaminación bacteriana</li> <li>- Sobrecarga circulatoria</li> <li>- Reacciones hipotensivas</li> </ul> <p>Complicaciones retardadas:</p> <p>De origen inmunológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reacción hemolítica retardada</li> <li>- Aloinmunización frente antígenos eritrocitarios, plaquetarios,</li> </ul>

Leucocitarios o proteínas plasmáticas

- Púrpura postransfusional.
- Enfermedad del injerto contra el huésped postransfusional
- Inmunomodulación

De origen no inmunológico:

- Transmisión de agentes infecciosos
- Hemosiderosis postransfusional

(7) (8)

### **Actualización del concepto de hemostasia**

No es la intención de este artículo revisar exhaustivamente la fisiología de la hemostasia, pero su monitorización resulta imposible sin revisar algunos conceptos. El endotelio vascular proporciona la primera barrera hemostática. Además de prevenir físicamente la hemorragia, su superficie limita la génesis y actividad de la trombina, así como la adhesión de las plaquetas a través de varios mecanismos interrelacionados, evitando de este modo la formación inadecuada del coágulo.

Cuando se produce una lesión endotelial, el factor tisular se ve expuesto, y reacciona con el factor VII plasmático para activar la coagulación y las plaquetas. El modelo de activación secuencial de los factores de la coagulación fue propuesto por primera vez por Davie en 1964 [8]. Este modelo imaginaba dos vías de activación mutuamente

Excluyentes (una intrínseca y otra extrínseca) que daban lugar a la génesis de trombina. En la actualidad se sabe que las vías intrínseca y extrínseca no son independientes entre sí, y que la coagulación se inicia por la exposición del factor tisular (FT) y la formación de un complejo FT/VIIIa capaz de activar tanto al factor X como al factor IX. La trombina es el eje de la hemostasia. Su función principal es convertir el fibrinógeno en fibrina, pero también activa los factores V, VIII y XI, generando de este modo más trombina, y dando lugar a una activación intensa de las plaquetas. (11)

La mayoría de los perfiles de coagulación de las instituciones sanitarias incluyen la determinación del recuento de plaquetas, la concentración de fibrinógeno, el tiempo de trombina (TT), el tiempo de protrombina (TP), y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Hay que recordar que estas pruebas se desarrollaron en la época de la clarificación y caracterización de los mecanismos de la coagulación. No

fueron diseñadas para diagnosticar y estratificar a los pacientes en función del riesgo de padecer una hemorragia clínica o perioperatoria.

El cociente normalizado internacional (INR) se calcula a partir del tiempo de la protrombina (TP) y se utiliza para supervisar terapia de anticoagulación. Sin embargo, se utiliza con frecuencia erróneamente para determinar riesgo de sangrado en los pacientes que no están anti coagulados. (Normal TP= 9 – 12.5 segundos; INR = 1.3 – 1.5 y TTPa= 23 –35 s) <sup>(17)</sup>

### *Recuento de plaquetas*

El recuento de plaquetas es una medida cuantitativa de células simples o aisladas suspendidas en una solución EDTA. Esta prueba no aporta información sobre la función de las plaquetas.

En primer lugar, las plaquetas se adhieren a las proteínas subendoteliales expuestas a través de glucoproteínas (GP) específicas. El colágeno expuesto y el factor de Von Willebrand expuesto se unen a la GPIb y a otros receptores plaquetarios. La adhesión induce la puesta en marcha de señales intracelulares que dan lugar a la activación de la plaqueta, a cambios en su configuración con la formación de pseudópodos y a la secreción del contenido de los gránulos plaquetarios. Las plaquetas activadas expresan el receptor del fibrinógeno (GPIIb/IIIa) en una forma activada, permitiendo que se agreguen más plaquetas y se forme el coágulo hemostático primario. Además, los fosfolípidos de la superficie plaquetar sirven de sustrato para la activación de proteasas de la coagulación, la génesis de trombina y la formación de una unión estable entre el coágulo de fibrina y la plaqueta. En presencia de plaquetas de funcionalidad normal, el recuento mínimo de plaquetas recomendado antes de llevar a cabo una intervención quirúrgica es de 50.000 por  $\mu\text{l}$ . Para procedimientos de neurocirugía y oftalmológicos en la cámara posterior del ojo se recomiendan valores como mínimo de 100.000 por  $\mu\text{l}$ . (11)

### ***Pruebas de la función plaquetaria: análisis de diagnóstico inmediato***

Los monitores de la función plaquetar pueden clasificarse en tres categorías básicas que no son mutuamente excluyentes: pruebas estáticas, pruebas dinámicas inactivadas y pruebas de respuesta plaquetar ante un estímulo activador. A

continuación, se revisa la evidencia de los monitores de antitrombosis fuera del laboratorio.

#### *Pruebas estáticas de la función de las plaquetas*

La cuantificación de la  $\beta$ -tromboglobulina, la liberación de ADP o la determinación del número de receptores presentes sobre la superficie de las plaquetas son puntuales y no aportan información sobre la situación dinámica existente en la práctica clínica, ni sobre la capacidad de las plaquetas para responder a un agonista.

#### *Pruebas dinámicas de la función plaquetaria*

El tiempo de hemorragia y la tromboelastografía (TEG) tienen en cuenta la naturaleza tiempo-dependiente de la hemostasia mediada por las plaquetas, y reflejan mejor la contribución de la función plaquetaria a la formación global del coágulo. No obstante, y sin modificaciones, son pruebas inespecíficas debido a la ausencia de agonistas plaquetarios específicos.

#### *Tromboelastografía*

La tromboelastografía (TEG) es una medición viscoelástica del coágulo de sangre total, que puede proporcionar en cuestión de minutos información acerca de la integridad de la cascada de la coagulación, la función de las plaquetas, las interacciones entre las plaquetas y la fibrina y sobre la fibrinólisis. La aplicación de la TEG puede modificarse para usarla en pacientes tratados con heparina, cumarínicos, fibrinolíticos y antiagregantes plaquetarios. La TEG puede identificar específicamente defectos de la hemostasia. Se ha empleado con éxito durante el período intraoperatorio para ajustar mejor el tratamiento transfusional, y se ha demostrado que reduce los drenajes torácicos y las necesidades transfusionales en el trasplante hepático y en el de corazón, cuando se utiliza simultáneamente con un algoritmo de transfusión. (11)

#### *Agregometría plaquetaria*

Se emplea un instrumento fotoóptico para cuantificar la transmisión de luz a través de una muestra de plasma rica en plaquetas. Después de inducir la agregación de

las plaquetas con un agonista, aumentará la transmisión de luz, ya que los agregados plaquetarios disminuirán la turbidez de la muestra. Se observó una correlación entre la agregación plaquetar postoperatoria en plasma enriquecido con plaquetas y el sangrado postoperatorio a las 3 horas en un estudio ex vivo. La agregación plaquetar también se puede cuantificar en sangre total aplicando una técnica de medición de impedancia. Esta prueba no tiene la misma precisión ni la capacidad de reproducción que la agregometría de transmisión de la luz. Sin embargo, puede ser de gran ayuda durante el período perioperatorio, ya que utiliza sangre total.

#### *Tiempo de tromboplastina parcial activado*

El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) evalúa la integridad de la vía intrínseca y de los últimos estadios de las vías de coagulación. Es más sensible a valores de heparina bajos que el tiempo de coagulación activado (TCA). Los factores IX y X son más sensibles a los efectos de la heparina, lo cual explica por qué se prolonga el TTPa incluso con concentraciones de heparina sumamente bajas. La tromboplastina es un extracto tisular que contiene factor tisular y fosfolípidos. Dado que la prueba emplea solamente la parte de fosfolípido como sustituto de la membrana plaquetar para activar el factor XII, recibe el nombre de tromboplastina parcial. Los déficit de los factores XII, XI, IX, VIII, el cininógeno de alto peso molecular (CAPM) o la calicreína prolongarán el TTPa. Para acelerar la reacción del TTP se añade a la prueba un activador (caolín, celite, tierra de diatomeas), y de ahí el nombre de activado. La sangre se recoge en un tubo citratado, el cual detiene la coagulación al unirse al calcio. Para iniciar la prueba y activar la vía intrínseca, se añaden al plasma la tromboplastina, un activador y calcio, y se mide el tiempo que tarda en formarse el coágulo. El TTPa normal oscila entre 28 y 32 segundos. (11)

#### *Tiempo de protrombina*

El tiempo de protrombina (TP) cuantifica la integridad de las vías de la coagulación extrínseca y común. Los déficit del factor VII o vitamina K y el tratamiento con warfarina provocarán la prolongación del TP. La inactivación del factor II con grandes dosis de heparina también prolongará el TP. Para evitar la coagulación, la sangre se coloca en un tubo citratado. A continuación, se añade calcio a la muestra del tubo con plasma, y se añade la tromboplastina para iniciar la formación del coágulo. Se

mide el tiempo hasta la formación del coágulo y se registra como el valor de TP. Los valores del TP normal oscilan entre 12 y 14 segundos. El índice internacional normalizado (INR) es un valor analítico estándar que indica la proporción entre el TP del paciente y el resultado que se habría obtenido si se hubiese utilizado el preparado de referencia internacional (IRP) en lugar de los reactivos del laboratorio. Cada laboratorio utiliza reactivos con una sensibilidad específica (índice de sensibilidad internacional [ISI]) respecto al IRP. El ISI de una serie concreta de reactivos lo proporciona cada fabricante, de modo que se puede describir el INR y compararlo con otros laboratorios.

*Iberti y cols.*, Compararon los parámetros de coagulación perioperatorios en 20 pacientes que se sometieron a craneotomía electiva para exéresis de tumores cerebrales y a 20 pacientes que se sometieron a cirugía abdominal electiva. También midieron los niveles de vasopresina arginina del plasma para determinar si los cambios en esta hormona se pudieron asociar a los cambios en factores de coagulación, TTPa o tiempo de sangrado. Los resultados demostraron una reducción significativa en TTPa y en el tiempo de sangrado en el grupo de neurocirugía, que comenzó en el inicio de la cirugía y perduró hasta el final del estudio (12 h postoperatoriamente). Las elevaciones en análisis de factores y de vasopresina arginina del plasma ocurrieron en ambos grupos durante la cirugía, pero no había diferencias entre los pacientes quirúrgicos abdominales y los neuroquirúrgicos, excepto con los niveles del factor IX, que fueron elevados solamente en los pacientes neuroquirúrgicos. Los niveles de osmolaridad y de hemoglobina del suero eran perceptiblemente más altos en la cohorte neuroquirúrgica. (15)

Estos resultados sugieren que haya diferencias hemostáticas entre los pacientes neuroquirúrgicos con tumores cerebrales y los pacientes quirúrgicos abdominales que no pueden ser explicados solamente por elevaciones de vasopresina arginina del plasma o los factores de coagulación medidos; estas diferencias pueden ser la consecuencia de variables perioperatorias tales como deshidratación e hiperosmolaridad. La osmolaridad fue perceptiblemente más alta en los pacientes neuroquirúrgicos desde la incisión hasta el final de la cirugía y postoperatoriamente.

Vasopresina (AVP) y su análogo sintético, desmopresina (DDAVP), se han demostrado causa la liberación del vWF preformado de los cuerpos de Weibel-Palade en la célula endotelial. Además, DDAVP induce elevaciones en los activadores plasminógenos, que son por lo menos parcialmente dependientes en la activación del sistema de contacto. (15)

Iberty Evaluó la posibilidad de que los cambios en TTPa y el tiempo de sangrado se pudieran relacionar con el tumor específico dentro del grupo neuroquirúrgico, los datos analizados para este subconjunto fue de siete pacientes con hemangiomas y de seis pacientes con los neurinomas acústicos. La declinación en tiempos del TTPa y del tiempo de sangrado era idéntica en los dos grupos. No había diferencias significativas entre los dos grupos para el conteo plaquetario, el sodio sérico o el fibrinógeno. El factor VIII, vWF se elevaron semejantemente en ambos grupos de modo que no hubo diferencias significativas. (15)

Es posible que las manipulaciones perioperatorias, que diferencian entre los pacientes neuroquirúrgicos y abdominales, pueden tener el papel más significativo de explicar estos resultados. Así, los pacientes neuroquirúrgicos son restrictos en líquidos y desarrollan hemoconcentración, según lo reflejado por el hematocrito y la osmolaridad sérica aumentada. Este grado de hemoconcentración puede contribuir a la elevación del factor IX, otras proenzimas de la coagulación, y a un aumento en uno o varios factores de coagulación dentro del camino de la activación que conduce al TTPa acortado y al tiempo desangrado reducido. (15)

#### *Sistema de clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiologists*

A comienzos de la década de 1940, la American Society of Anesthesiologists (ASA) tuvo el sentido común de diseñar un sistema de puntuación simple que permitía a los anestesiólogos comunicar la gravedad de la enfermedad de un determinado paciente entre ellos mismos y con especialistas de otras disciplinas. Uno de los propósitos enunciados fue desarrollar un medio para elaborar datos estadísticos sobre los resultados anestésicos que contemplasen adecuadamente las diferencias en las enfermedades subyacentes de los pacientes (21). Sesenta años más tarde, durante los cuales sólo se han realizado revisiones menores a pesar de los formidables avances logrados tanto en anestesia como en cirugía o en los tratamientos médicos, la clasificación del estado físico de la ASA sigue siendo la clasificación perioperatoria de los pacientes más utilizada. Su simplicidad es uno de sus puntos fuertes,

pero también una de sus limitaciones. La puntuación no distingue entre trastornos de sistemas diferentes ni la naturaleza de trastornos distintos dentro de un mismo sistema. Más bien, proporciona una cifra que representa la repercusión sistémica de la situación médica global del paciente. (21)

*Importancia del riesgo y la agresión quirúrgica*

La intención del sistema de clasificación del estado físico de la ASA era reflejar el estado de un individuo, independientemente del procedimiento quirúrgico planificado; sin embargo, en un estudio retrospectivo realizado en Gran Bretaña, Fowkes y cols., observaron que el proceso quirúrgico era la causa de muerte perioperatoria que se citaba con mayor frecuencia. Como señalaron más tarde Lema, Pasternak y cols, la capacidad para valorar el riesgo anestésico es limitada si no se tiene en cuenta la agresión quirúrgica. (21)

*Tabla 1. Estado físico ASA*

Puntuación	Descripción del estado físico tradicional ASA
1	Paciente sano, normal
2	Enfermedad sistémica leve sin deterioro funcional
3	Enfermedad sistémica moderada con limitaciones funcionales
4	Enfermedad sistémica grave que supone una amenaza constante para la vida
5	Paciente moribundo: no se espera que sobreviva 24 horas sin una intervención quirúrgica

Anesthesiology Clin N Am  
24 (2006) 427 – 459

## JUSTIFICACIÓN

La transfusión en México en los últimos años al igual que en otros países se ha incrementado y el uso inadecuado de componentes sanguíneos es evidente. La literatura mundial nos muestra que del 18 al 57 % de las transfusiones de concentrados eritrocitarios (CE) hasta el 71 % del plasma fresco congelado (PFC) y 26 % de concentrados plaquetarios (CP) pueden ser innecesarias o inadecuadamente fundamentadas.

A menudo se administran transfusiones de sangre a los pacientes, especialmente los que se someten a cirugía. Sin embargo, en los últimos años han surgido inquietudes acerca de la transmisión de infecciones como el VIH, la hepatitis C y la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (ECJ) a través de la transfusión de eritrocitos provenientes de un donante sin relación familiar.

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía durante el primer trimestre del año 2009 se realizaron 394 procedimientos quirúrgicos de los cuales el 38.8% (153 procedimientos) correspondieron a exéresis de algún tipo de tumor intracraneal, donde el riesgo de transfusión de hemoderivados es muy alto.

El uso de agentes hemostáticos que disminuyen la pérdida sanguínea y los requerimientos transfusionales, ha sido ampliamente estudiado en otras especialidades quirúrgicas, mas no contamos con literatura fehaciente en procedimientos neuroquirúrgicos, y la repercusión que estos pueden ocasionar en el paciente con patología neurológica, para así poder valorar el riesgo beneficio.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

Los pacientes neuroquirúrgicos a menudo confrontan cambios rápidos en el volumen intravascular causados por hemorragia aguda, administración de diuréticos potentes, o el inicio de diabetes insípida, por mencionar algunos ejemplos. En medio de esta situación el neuroanestesiólogo debe afrontar responsablemente y minimizar los incrementos en el contenido de agua cerebral y de este modo controlar la presión intracraneal; la hipertensión endocraneal secundaria al edema cerebral es una de las causas más comunes de morbimortalidad en el período intra y posoperatorio. Por otro lado estos pacientes pueden requerir grandes cantidades de líquidos intravenosos y de sangre, como parte de un proceso de reanimación. Por lo tanto los esfuerzos para reducir al mínimo el uso de productos sanguíneos, son esenciales.

Diversos estudios han examinado el efecto de desmopresina sobre el tiempo de sangría y la pérdida sanguínea quirúrgica. Las ventajas del producto incluyen su pronta disponibilidad y la disminución de la necesidad de transfusiones (de las que se derivan la no exposición de los pacientes a la infusión de proteínas plasmáticas, la seguridad respecto a la ausencia de transmisión de enfermedades y de bajo costo). La desmopresina es eficaz en muchos pacientes quirúrgicos sin antecedentes de sangrado. El uso se ha asociado a una menor pérdida sanguínea en cirugía cardíaca y ortopédica entre otras. Pero aún no hay reportes en literatura que soporte su uso en pacientes neuroquirúrgicos.

### ***PREGUNTA 1***

- ***¿La medicación con desmopresina a dosis de 0.3 mcg/kg en pacientes neuroquirúrgicos redujo finalmente la pérdida sanguínea y los eventos transfusionales comparados con placebo?***

### ***PREGUNTA 2***

- ***¿Esta dosis de desmopresina, ocasiona efectos adversos hemodinámicos o electrolíticos?***

# HIPÓTESIS

El uso de desmopresina en pacientes neuroquirúrgicos reduce la pérdida sanguínea y los requerimientos transfusionales; sin ocasionar efectos adversos hemodinámicos y homeostáticos.

## OBJETIVOS

### GENERAL:

1. Evaluar de los efectos hemodinámicos, hemostáticos y homeostáticos con el uso de desmopresina durante el perioperatorio en pacientes neuroquirúrgicos con diagnóstico de patología tumoral intracraneal sometidos a exéresis

### PARTICULARES:

1. Monitorizar las alteraciones en la osmolaridad sérica y urinaria en los pacientes que reciben desmopresina durante el perioperatorio y si esta tiene repercusión en la relajación cerebral.
2. Cuantificar los volúmenes urinarios
3. Monitorizar las constantes hemodinámicas durante el perioperatorio
4. Cuantificar la pérdida sanguínea.
5. Monitorizar los niveles de hemoglobina
6. Monitorizar la concentración de hematocrito
7. Monitorizar el recuento plaquetario entre pacientes que recibieron y no recibieron desmopresina.
8. Cuantificar la prolongación de tiempos de coagulación

## MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio clínico, descriptivo, longitudinal, prospectivo doble ciego, controlado por placebo. Se incluyeron 43 pacientes con patología tumoral intracraneal, sometidos a exéresis de dicha lesión. Los diagnósticos de ingreso fueron: glioma (28 caso); ADH (3 caso); Schwannoma (1 caso); Metástasis (1 caso); Hemangioblastoma (2 casos) y Meningioma (8 casos).

El estudio se realizo en dos fases en la primera fase se incluyeron 29 pacientes de los cuales se analizo el volumen de sangrado. En la segunda fase del estudio se incluyeron 14 pacientes a los que se les realizo todo el protocolo de análisis previamente descrito.

El estudio se realizo en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. 5 pacientes fueron eliminados por fallas en el procesamiento de sus muestras.

Criterios de selección del estudio

### ***CRITERIOS DE INCLUSIÓN***

- Pacientes con el diagnóstico de patología tumoral intracraneal, programados para exéresis transcraneal bajo anestesia general balanceada
- Contar con expediente clínico completo

### ***CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN***

- Pacientes con Hemopatías previas.
- Pacientes con Cardiopatía isquémica severa, angina e insuficiencia cardiaca.
- Pacientes con Enfermedad pulmonar severa.
- Pacientes embarazadas y en puerperio.
- Pacientes con Fiebre o bacteriemia documentada.
- Pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas previas al procedimiento quirúrgico.
- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo
- Pacientes que no firmaron el consentimiento informado.
- Pacientes con alergia conocida a alguno de los medicamentos a emplear.

## **CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo.
- Pacientes en los que no se instalo catéter venoso central.
- Pacientes en los que se haya cambiado la técnica anestésica.
- Pacientes que no cuenten con todas las muestras a analizar.

Se realizó valoración preanestésica y evaluación del estado físico de la Asociación Americana de Anestesiología (ASA). Se explicó con detalle el procedimiento anestésico y administración de desmopresina al paciente entregándose hojas de consentimiento informado. (Anexo). Se administró desmopresina a dosis de 0.3mcg/ en 250 mililitros de solución NaCl al 0.9% para pasar en 30-60 minutos vía catéter central a los pacientes del grupo 1. El grupo 2 se conformó por los pacientes a quienes se administro placebo.

Se realizó el procedimiento quirúrgico de forma electiva monitorizando con durante el procedimiento con electrocardiograma en derivación DII y V5 continuo, con vigilancia del segmento ST, tensión arterial no invasiva, tensión arterial invasiva, frecuencia cardiaca, presión venosa central y saturación parcial de oxígeno. Se inició inducción anestésica con tiopental sódico a 3-5 mg/kg administrado vía intravenosa, relajación muscular con rocuronio 0.6-0.9 mg/kg vía intravenosa, lidocaína 1mg/kg vía intravenosa, fentanil en infusión de 3-5 mg/kg/hr y se procedió a intubación endotraqueal previa oxigenación con mascarilla facial con oxígeno al 100%. La intubación orotraqueal fue por laringoscopia directa con sonda adecuada para cada paciente verificando la intubación traqueal con curva de CO<sub>2</sub> al final de la espiración. Posterior a la inducción previa asepsia, antisepsia y colocación de campos estériles y con técnica de Seldinger se realizo punción para colocar catéter venoso central (CVC) y línea arterial; También se colocó sonda de Foley. Se realizaron hojas de conducción anestésica.

Al colocar el CVC y se toman muestras basales de tiempos de coagulación, osmolaridad sérica (*esta fue calculada ya que no fue posible obtener la osmolaridad sérica medida*), hemoglobina, hematocrito, taurina y citrulina. Se coloca sonda vesical tomando muestra de densidad urinaria. Posteriormente, se inició la infusión de desmopresina 0.3mcg/kg diluidos en 250ml de solución salina para el grupo 1 o

placebo en el grupo 2 según durante 30 a 60 minutos. Una enfermera fue la encargada de preparar los medicamento de acuerdo a la aleatorización y se los brindó al anestesiólogo tratante una vez que el paciente se encontraba dentro del quirófano, quedando este cegado del medicamento a administrar.

Se tomaron dos muestras más para el análisis a las dos y seis horas posteriores al término de dicha infusión. Se realizó una medición de la corteza cerebral a la tabla interna y se cuantificó el volumen urinario a las dos horas de terminada la infusión.

Se cuantificó el sangrado, la diuresis y en caso de transfusión de los volúmenes transfundidos.

Las tomas de las constantes vitales: Frecuencia cardiaca, Presión arterial media invasiva y presión venosa central, se analizaron cada 45 minutos.

Se monitoreo la presión arterial invasiva; utilizando un sistema que consiste en un catéter intravascular conectado a un transductor electrónico a través de un sistema poco distensible relleno de suero salino. Este dispositivo contiene un diafragma deformable conectado a un puente de Wheatstone, el cual convierte la energía mecánica de las ondas de presión en señales eléctricas. Posteriormente, las señales se amplifican, se proyectan en un monitor y se utilizo un sistema para monitorizar de forma cruenta la presión arterial que consiste en un catéter intravascular conectado a un transductor electrónico a través de un sistema poco distensible relleno de suero salino. Este dispositivo contiene un diafragma deformable conectado a un puente de Wheatstone, el cual convierte la energía mecánica de las ondas de presión en señales eléctricas. Posteriormente, las señales se amplifican, se proyectan en un monitor y se registran. Antes de llevar a cabo una monitorización de la presión venosa o arterial hay que poner a cero el transductor de presión y colocarlo, a continuación, en la posición adecuada con respecto al paciente. Para las presiones intravasculares se toma como referencia la presión atmosférica, exponiendo el transductor de presión al aire ambiente a través de una llave de tres pasos abierta y presionando el botón de presión a cero en el monitor. La puesta a cero hace referencia al ajuste del puente de Wheatstone en el transductor, de modo que a presión cero, la corriente que fluye al detector es cero. La colocación correcta del transductor de presión es fundamental para medir la PVC y otras presiones vasculares centrales, ya que errores aparentemente pequeños en la altura del transductor amplifican los errores en la medición de la presión de llenado cardíaco. A la vista de esta consideración, los transductores de PVC deben colocarse

aproximadamente a 5 cm por detrás del borde esternal izquierdo, a la altura del cuarto espacio intercostal, ya que este punto es el que mejor representa el nivel superior de líquido de la aurícula derecha, comparado con la habitual utilización de la alineación del transductor con la línea axilar. En el paciente típico, la alineación del transductor en la línea axilar media dará lugar a una sobrestimación de la PVC de, aproximadamente, 5 mmHg. Aunque estas mismas consideraciones tienen relevancia para la medición de la presión arterial, la localización precisa del transductor de presión arterial es menos importante, debido a las presiones relativamente grandes que se están midiendo con respecto a la magnitud del error potencial en la medición de la presión a partir de un transductor colocado erróneamente. Sin embargo, para monitorizar la presión de perfusión cerebral es preciso colocar el transductor a la altura del cerebro, aproximadamente en la posición del polígono de Willis.<sup>(19)</sup>

*El análisis estadístico se realizó mediante:* Prueba exacta de Fisher, U de Mann-Whitney, ANOVA de medidas repetidas, T de Student y prueba de correlación de Spearman.

*El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 17.0*

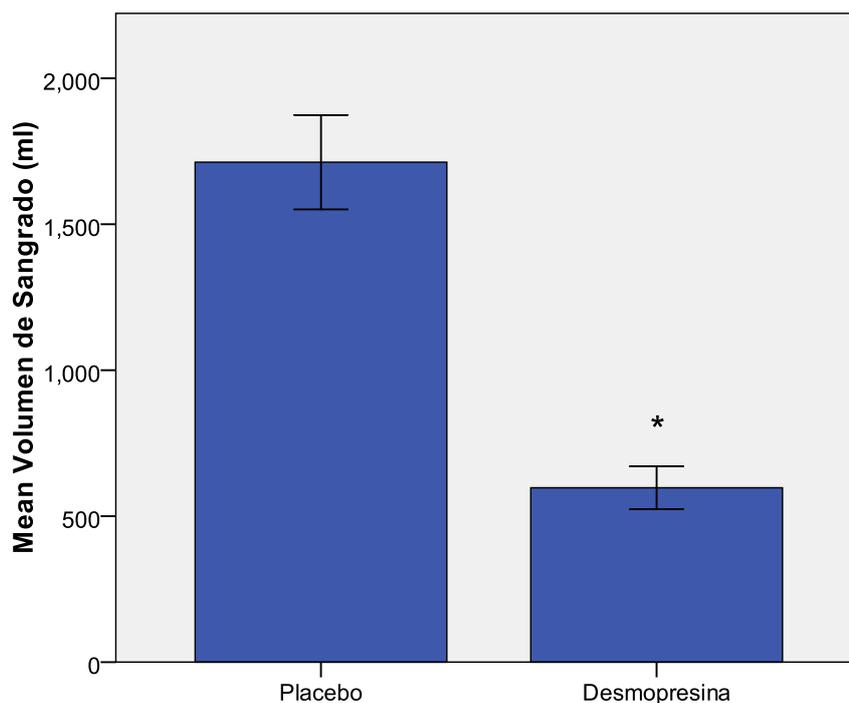
## RESULTADOS

Se incluyeron 43 pacientes con patología tumoral intracraneal, sometidos a exéresis de dicha lesión. Los diagnósticos de ingreso fueron: glioma (28 caso); ADH (3 caso); Schwannoma (1 caso); Metástasis (1 caso); Hemangioblastoma (2 casos) y Meningioma (8 casos). En la primera fase del estudio se incluyeron 29 pacientes de los cuales se analizó el volumen de sangrado. En la segunda fase del estudio se incluyeron 14 pacientes a los que se les realizó todo el protocolo de análisis previamente descrito.

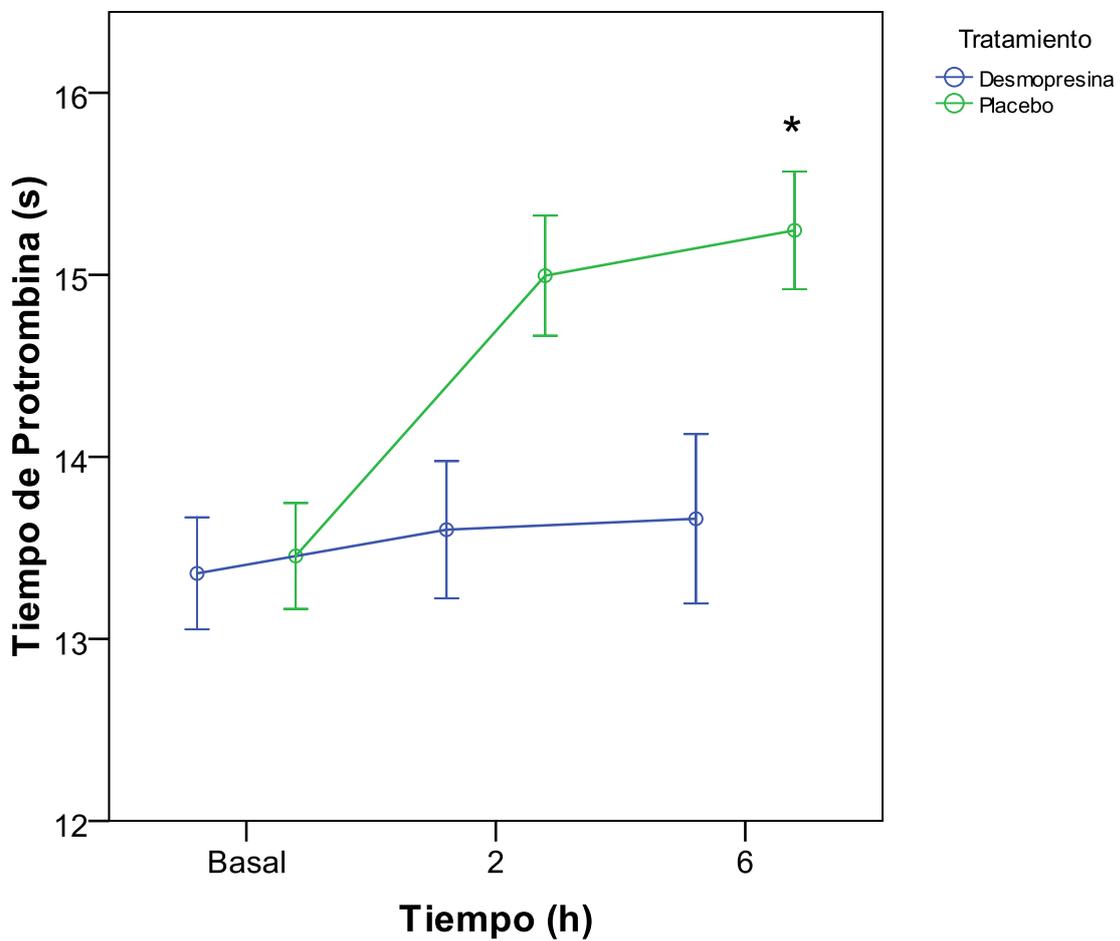
26 pacientes fueron de género femenino y 17 de género masculino. 19 pacientes recibieron desmopresina, mientras que 24 recibieron placebo. La distribución de géneros no fue significativamente distinta entre los grupos. ( $p=0.498$ ).

La edad no fue distinta entre los grupos (desmopresina  $46.4 \pm 3.0$ , placebo  $43.7 \pm 3.5$  años  $P=0.584$ ). 7 pacientes se clasificaron ASA I; 23 pacientes se clasificaron ASA II, y 13 se clasificaron como ASA III; Analizando los dos más frecuentes la distribución de estos no fue distinta entre los grupos ( $P=0.330$ ).

El volumen de sangrado en el grupo placebo fue de  $1712.5 \pm 161.8$  ml y se redujo significativamente en el grupo que recibió desmopresina ( $597.3 \pm 73.4$  ml,  $P < 0.001$ ).

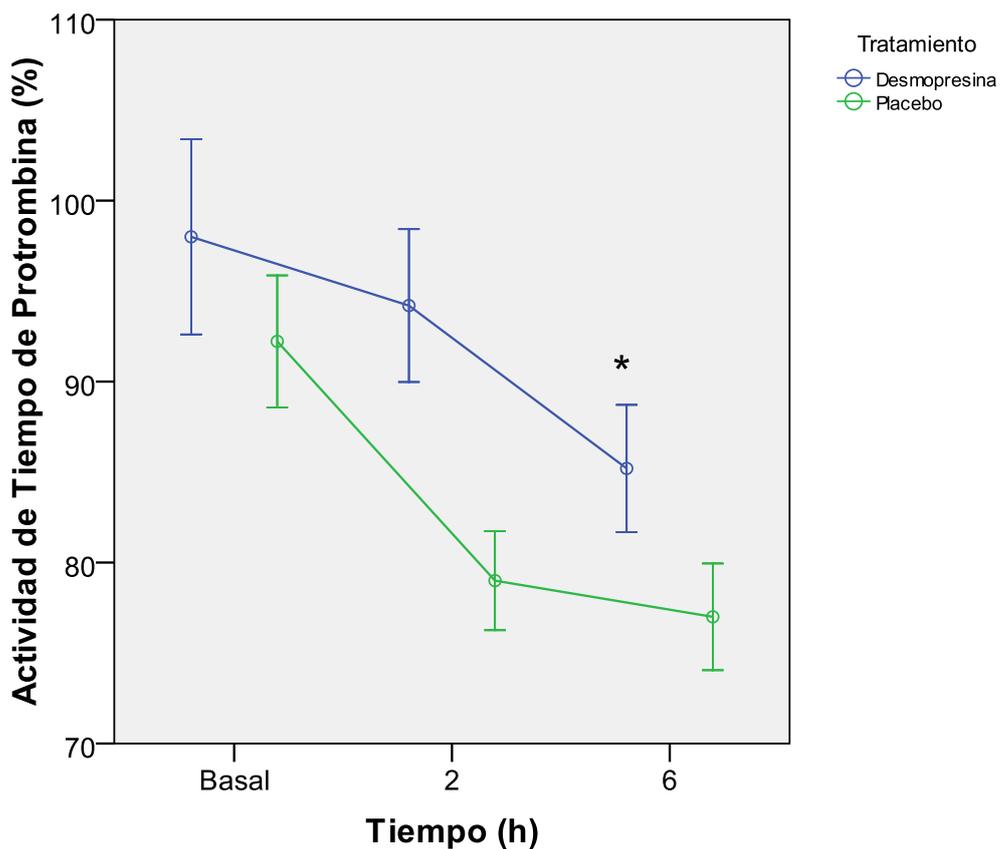


El Tiempo protrombina se modifico significativamente a lo largo de la cirugía (P=0.012). En el grupo que recibió placebo aumento de un basal de  $13.4 \pm 0.2$  s a  $15.1 \pm 0.3$  s a las 2 hrs de terminada la infusión y  $15.2 \pm 0.3$  s a las 6 horas de terminada la infusión. En el grupo de desmopresina no se observó este aumento; TP basal  $13.3 \pm 0.3$  s. Manteniéndose en  $13.6 \pm 0.3$  s a las dos hrs de terminada la infusión y  $13.6 \pm 0.4$  s a las 6 hrs de terminada la infusión. (P= 0.026)



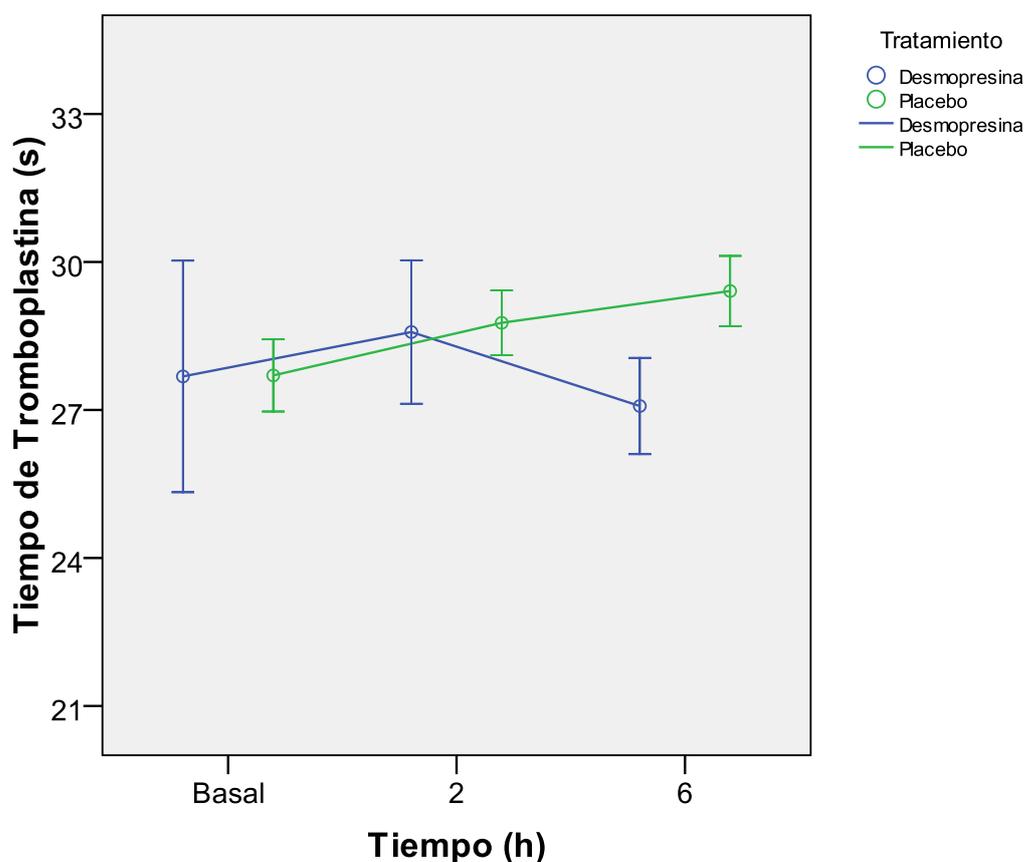
El porcentaje de actividad del tiempo de protrombina disminuyó en ambos grupos durante el transoperatorio (P= 0.001).

Pero esta disminución fue menor en el grupo que recibió desmopresina; Actividad inicial en el grupo placebo de  $92.2 \pm 3.6$  % y en el grupo de desmopresina de  $98.0 \pm 5.3$  %; a las dos horas disminuyó a  $79.0 \pm 2.7$ % en el grupo placebo y a  $94.2 \pm 4.2$  en el grupo de desmopresina; a las 6 hrs disminuyo a  $77.0 \pm 2.9$ % en el grupo placebo y  $85.2 \pm 3.5$ % en el grupo de desmopresina. (P= 0.029).

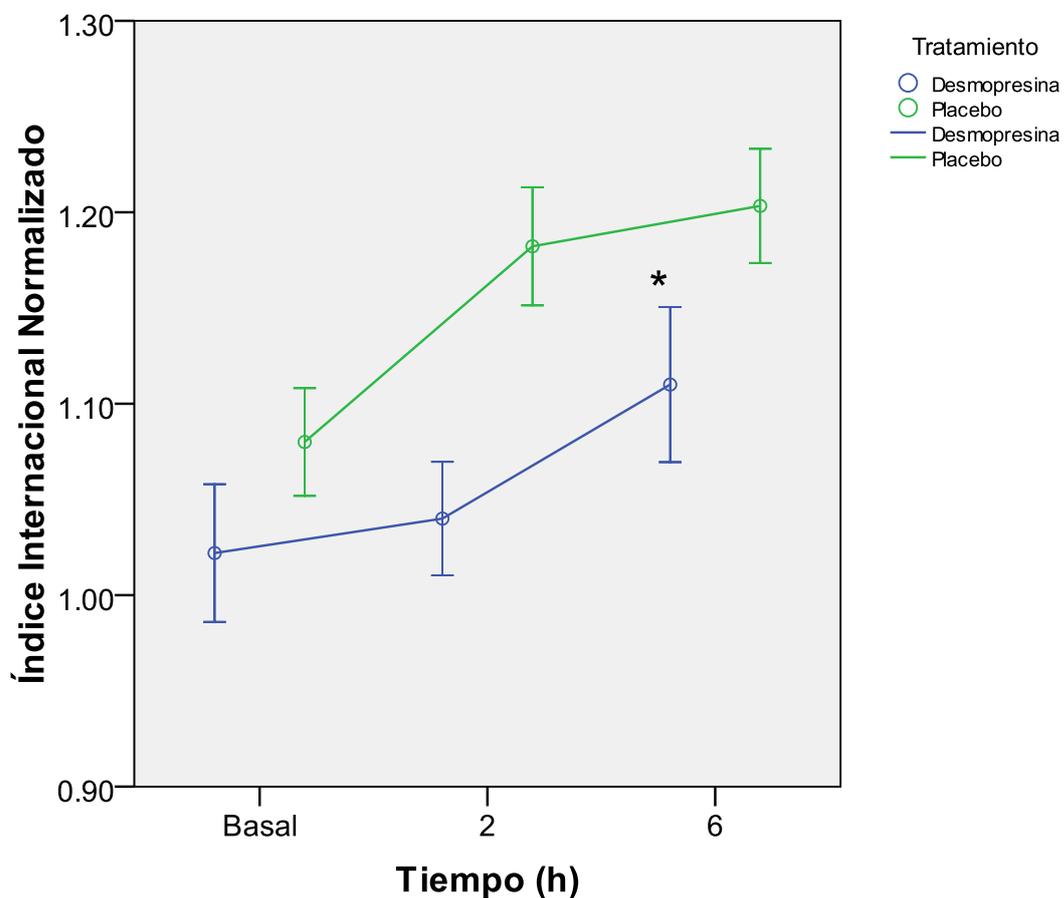


El tiempo trombolastina parcial activado no se modifico durante el procedimiento (P=0.489), ni por efecto del tratamiento con desmopresina (P=0.505).

Los valores de TTPa basales en el grupo placebo y en el grupo que recibió desmopresina fueron de  $27.7 \pm 0.7$  s y  $27.6 \pm 2.3$ s respectivamente. A las dos horas aumento a  $28.7 \pm 0.6$  s en el grupo placebo y  $28.5 \pm 1.4$  s en el grupo de desmopresina; este valor continuo aumentando a las 6 hrs en el grupo que recibió placebo hasta  $29.4 \pm 0.7$  s y regreso cerca de valor basal en el grupo que recibió desmopresina presentando un valor de  $27.0 \pm 0.9$  s.



El valor de INR aumento también en ambos grupos (P=0.002). Pero en menor proporción en el grupo que recibió desmopresina. El valor basal fue de  $1.08 \pm 0.2$  en el grupo placebo y de  $1.02 \pm 0.03$  en el grupo de desmopresina. Aumento a las dos horas en el grupo placebo a  $1.18 \pm 0.3$  mientras que se mantuvo en  $1.04 \pm 0.02$  en el grupo de desmopresina. A las 6 hrs aumento ligeramente a  $1.20 \pm 0.2$  en el grupo placebo y a  $1.11 \pm 0.04$  en el grupo de desmopresina (P= 0.017).

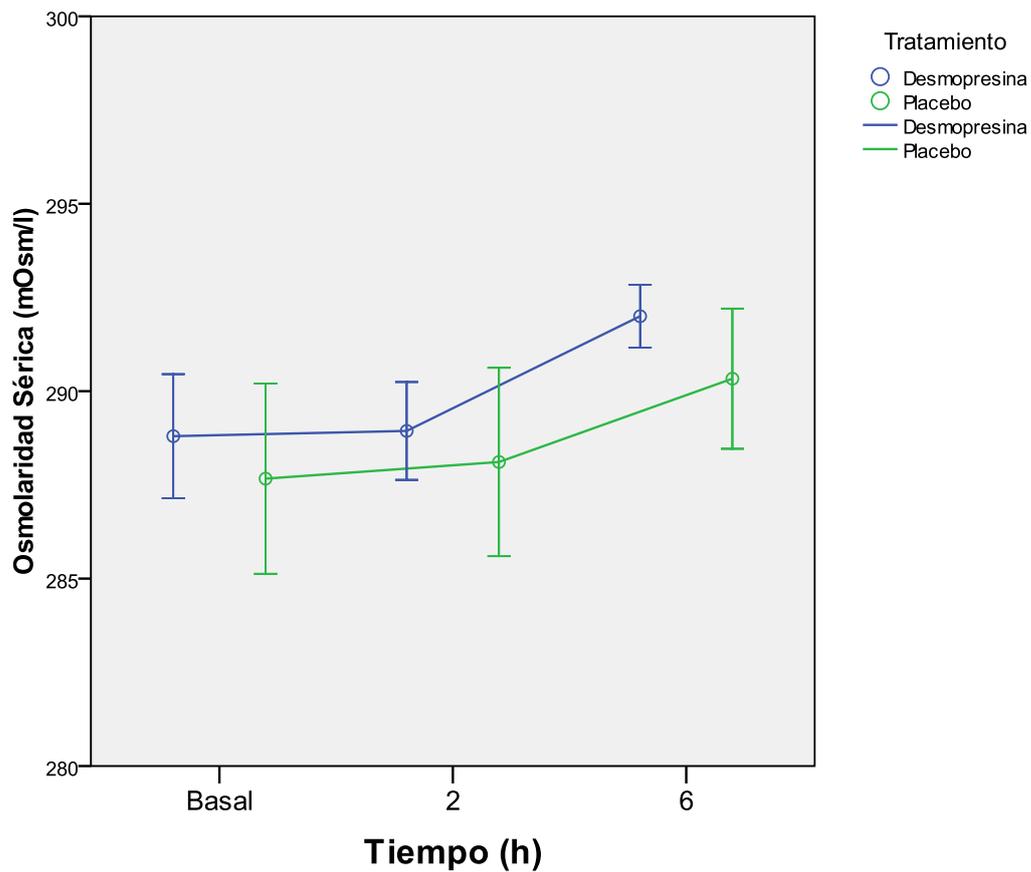


El conteo plaquetario disminuyo en ambos grupo a lo largo del tiempo (P= 0.024) pero no fue significativamente distinto entre los grupos (P= 0.677).

La concentración de hemoglobina disminuyó a lo largo del tiempo ( $P=0.002$ ) pero no fue distinta entre los grupos ( $P= 0.422$ ).

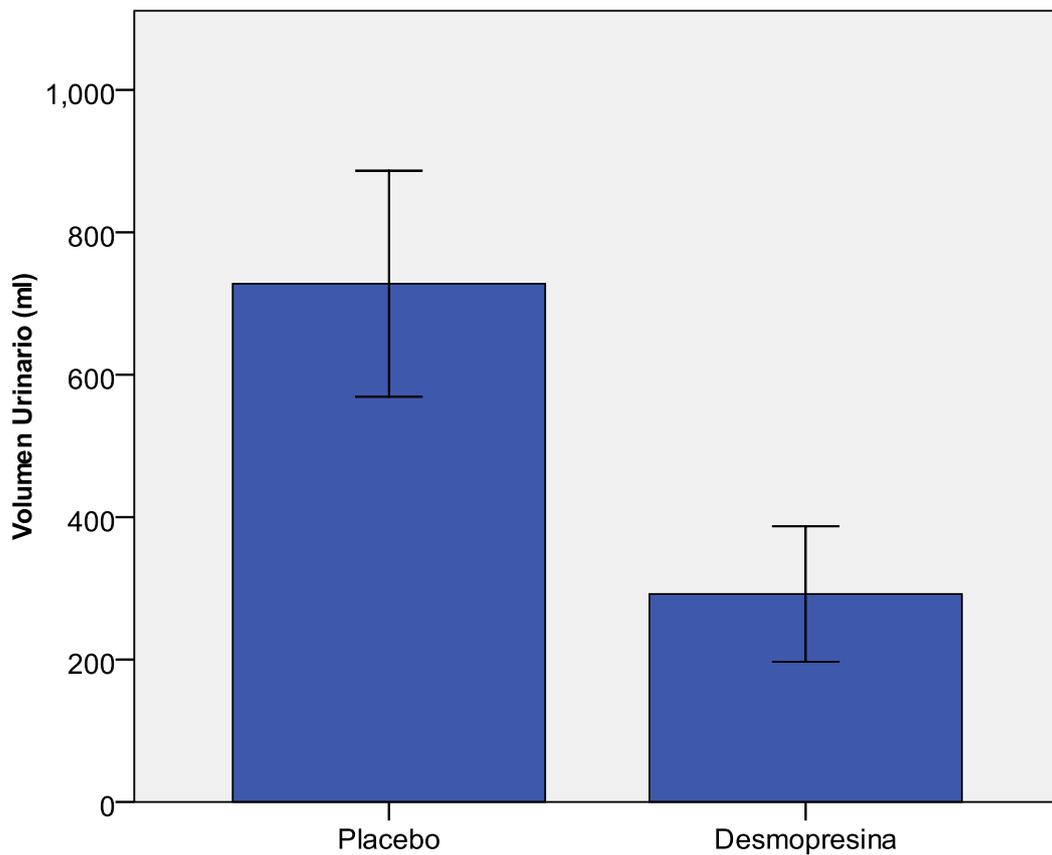
El valor de hematocrito también disminuyó en ambos grupos ( $P=0.002$ ) pero no fue estadísticamente diferente entre ellos ( $P= 0.351$ ).

La osmolaridad sérica aumento con el tiempo en ambos grupos ( $P= 0.029$ ) pero no fue estadísticamente distinta entre ellos ( $P= 0.699$ ).



La densidad urinaria no se modifico significativamente a lo largo del tiempo (P= 0.932) ni fue distinta entre los grupos (P= 0.429).

El volumen urinario fue medido a las dos horas de la infusión y fue de  $727.7 \pm 158.7$  ml en el grupo placebo y se redujo a  $292.0 \pm 95.0$  ml en el grupo de desmopresina (P=0.052).

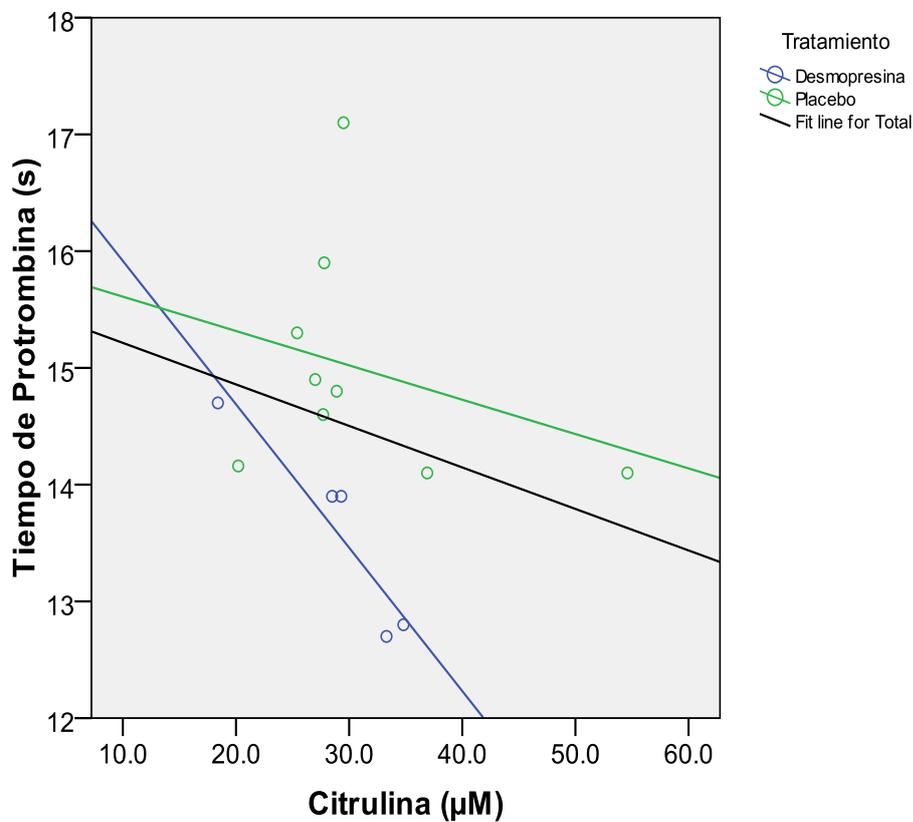


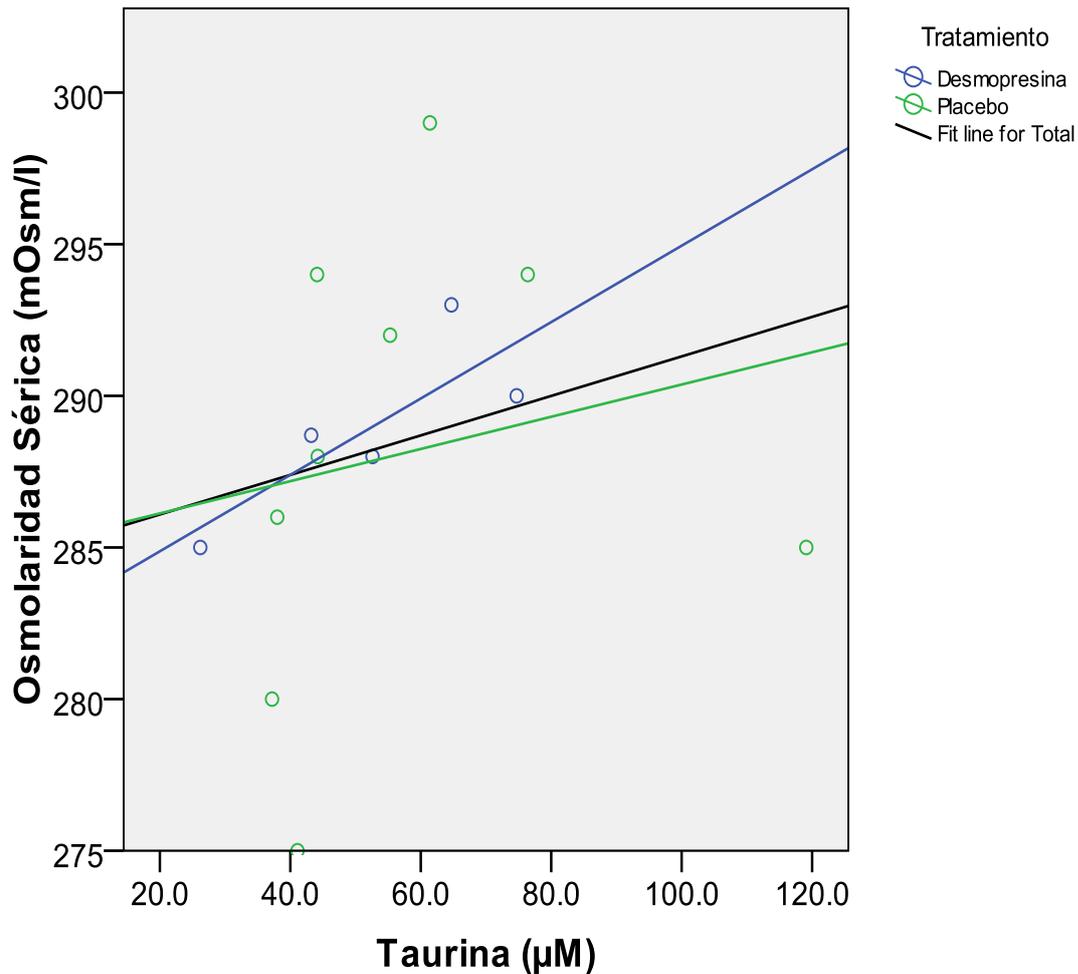
La tensión arterial media no se modifico significativamente durante el transanestésico en ninguno de los dos grupos ( $P= 0.099$ ) ni fue distinta entre ellos ( $P= 0.560$ ).

La presión venosa central tampoco se modifico en ninguno de los dos grupos ( $P=0.762$ ).

La frecuencia cardiaca no se modifico a lo largo del tiempo en ninguno de los dos grupos ( $P= 0.245$ ) ni fue distinta entre ellos ( $P= 0.372$ ).

La concentración plasmática de citrulina medida a las dos horas mostro un tendencia de correlación inversa con el TP ( $R= -0.499$ ,  $P= 0.083$ ).





Se realizó una medición a los 120 minutos de terminada la infusión, desde la corteza hasta la tabla interna.

Los pacientes en los cuales la corteza se encontraba por arriba de la tabla interna tuvieron tendencia a una mayor concentración plasmática de taurina ( $64.0 \pm 9.9 \mu\text{M}$ ) respecto de aquellos que no la presentaron ( $44.3 \pm 2.3 \mu\text{M}$ ,  $P= 0.181$ ) y correlaciono positivamente con la osmolaridad sérica medida en el mismo tiempo ( $R=0.538$ ,  $P=0.047$ ).

La concentración de taurina a las dos horas fue de  $57.4 \pm 8.8 \mu\text{M}$  en el grupo placebo y  $52.2 \pm 8.4 \mu\text{M}$  en el grupo de desmopresina y no fue significativamente distinta entre ellos ( $P= 0.947$ ).

## DISCUSIÓN

La hemostasia normal protege al organismo de la hemorragia y de la trombosis. En ella participan procesos fisiológicos complejos y dinámicos que se mantienen en equilibrio gracias a un sistema de mecanismos de retroacción positivos y negativos. Esto incluye un modelo de hemostasia basado en la célula en el que el factor tisular da lugar a la activación de la coagulación y a la formación de trombina. Asimismo, los 10 últimos años han contemplado la introducción en la práctica clínica de nuevos y numerosos anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y procoagulantes que convierten la práctica segura de la anestesia y de la cirugía en un reto aún mayor. (11) en este estudio los pacientes tratados con desmopresina presentaron un volumen de sangrado menor que los tratados con placebo ( $P= 0.042$ )

Valoramos la función de desmopresina, indirectamente monitorizando los tiempos de coagulación. Hay que recordar que estas pruebas de la coagulación se llevan a cabo en plasma y no en sangre total, con lo que no sólo se necesita tiempo para procesarlo sino que, además, proporciona una evaluación in vitro de un proceso fisiológico in vivo. Por tanto, sus resultados deben interpretarse con cautela y nunca fuera del contexto clínico.

En nuestros pacientes la concentración de hemoglobina disminuyó durante la cirugía ( $P=0.002$ ), así como el valor de hematocrito ( $P=0.002$ ). El TP se alargó durante el transoperatorio  $P=0.012$ . El porcentaje de actividad del tiempo de protrombina disminuyó en ambos grupos ( $P= 0.001$ ). Dado que la hemodilución y la hipotermia alteran, de varias formas, la función hemostática. Consideramos que la hemodilución pudo dar lugar a la disminución y disfunción de las proteasas de la cascada de la coagulación en esta serie.

Es bien sabido que los riesgos de la neurocirugía son considerablemente más altos que los considerados en otras especialidades quirúrgicas. El índice de complicaciones quirúrgicas es extenso (entre el 14% y 39%). Esta variabilidad parece ser inevitable porque diversas definiciones de acontecimientos adversos y de diversos sistemas de clasificación se han utilizado para las diferentes especialidades quirúrgicas. Hay poca literatura que reporte estos eventos en neurocirugía, en el trabajo divulgado por Bonsanto y cols. Reportan un 16.4% de eventos adversos.

Mientras que el índice de la ocurrencia de acontecimientos adversos en otra serie publicada por Houkin y cols., fue de el 28% (16).

Yasuda <sup>(12)</sup> encontró un alto índice de mortalidad en el período postoperatorio en pacientes con los valores preoperatorios de INR >1.25 o trombocitopenia (cuenta de plaquetas < 100 × 10<sup>9</sup>/L). Según Matheison y cols., <sup>(12)</sup> un INR de 1.2 a 1.5 es suficiente para la hemostasia neuroquirúrgica, y Boulis y otros. <sup>(12)</sup> tomaron un INR de 1.3 como meta de la corrección preoperatoria en pacientes tratados con Warfarina. Un INR de 1.25 a 1.3 se acepta como un valor seguro para la craneotomía y es utilizado así por muchos neurocirujanos como valor de umbral para realizar la neurocirugía. (12)

Las estrategias alternativas para la reversión urgente de anticoagulación incluyen el concentrado de protrombina y el complejo del factor IX, los cuáles se han demostrado reversión de la anticoagulación más rápidamente que con plasma fresco congelado (PFC) en pacientes con hemorragia intracraneal Warfarina-relacionada, aunque el tiempo de la corrección del INR (8 horas para el concentrado de protrombina y cerca de 3 horas para el complejo del factor IX) parece ser mucho más tardado que lo requerido en intervenciones neuroquirúrgicas urgentes. Además, estos agentes pueden también inducir complicaciones tromboembólicas. Aunque están autorizados en Europa, estas modalidades no se utilizan generalmente en Norteamérica. En el caso de intervenciones urgentes por traumatismo craneoencefálico (TCE) Sorensen ha demostrado que el tratamiento tradicional con PFC y vitamina K puede no alcanzar la corrección deseada de coagulopatía suficientemente para evitar la progresión de TCE. <sup>(12)</sup> Por los resultados que encontramos se puede sugerir el uso de desmopresina como coadyuvante, para mejorar un INR elevado a un nivel debajo de 1.25, que permite cirugía subsecuente. Kouzminova y col., Demostraron que el hematocrito, refleja la cantidad de sangre pérdida así como la hemodilución y correlaciona fuertemente con el INR en los pacientes con TCE aislado. Incluso en los casos con coagulopatía leve, esta fue asociada a la progresión intracraneal de la hemorragia. (13) en este contexto en nuestro estudio desmopresina mostro un efecto protector al no permitir cambios en el INR de los pacientes tratados, pese a las pérdidas sanguíneas y el aporte de líquidos intravenosos los cuales se reflejaron en una disminución en el hematocrito y la concentración de hemoglobina.

Los estudios recientes implican un papel de la taurina en la modulación de la liberación de AVP, sugiriendo la regulación de taurina del estado de líquido corporal por un mecanismo de acción vía un sistema nervioso central. La taurina se concentra en las células gliales del núcleo Supraóptico del hipotálamo y se puede liberar en respuesta al estímulo hipoosmótico. Se sugiere que la taurina liberada activa los receptores de glicina que están situados en las neuronas magnocelulares, de tal modo ejerciendo una influencia inhibitoria en la secreción de AVP del núcleo Supraóptico. (18)

Esta visión es apoyada por el estudio de Miyata y cols., que demostró la liberación preferencial de taurina por la hipófisis posterior en respuesta al estímulo hipoosmótico. Estos autores extrapolaron sus resultados a una situación in vivo y sugirieron que la taurina liberada por el estímulo hipoosmótico podría obrar recíprocamente con los axones neurosecretorios para suprimir la despolarización axonal y de tal modo para reducir la liberación de los péptidos neurohipofisarios (es decir, AVP). En apoyo de esta noción, se demuestra que el uso de taurina en la vecindad de las neuronas supraópticas productoras de AVP disminuye la actividad eléctrica básica de estas neuronas en ratas normalmente hidratadas. Tomadas juntas, estas observaciones indican que la liberación hipoosmótica-inducida de taurina reduce la secreción de AVP, de tal modo facilitando la excreción renal de líquidos para normalizar estado líquido corporal (18). En nuestros pacientes no hubo diferencia estadística entre el grupo tratado con desmopresina y el grupo placebo, pero si encontramos una correlación positiva entre taurina y osmolaridad ( $P= 0.047$ ).

## CONCLUSIONES

La hemostasia inadecuada y el sangrado incontrolable son complicaciones potenciales de cualquier procedimiento quirúrgico, y en neurocirugía la hemostasia adecuada es extremadamente importante. Debido a la naturaleza delicada de los tejidos intracraneales, no todos los agentes hemostáticos de uso general se pueden utilizar con seguridad en pacientes neuroquirúrgicos. (14)

Pese a que este estudio cuenta con limitantes. Nosotros concluimos que DDAVP potencialmente reduce los requerimientos transfusionales en el transoperatorio en pacientes neuroquirúrgicos. Pero la seguridad de desmopresina no ha sido corroborada, pese que en nuestro grupo no encontramos alteraciones hemodinámicas, ni cambios en la osmolaridad sérica es imprescindible continuar con esta línea de investigación. Ninguna complicación trombótica fue reportada en nuestros pacientes.

La opción entre agentes hemostáticos se basa en última instancia en el sentido del clínico de la eficacia terapéutica prevista, el perfil de seguridad, y el costo-beneficio que pueden variar dependiendo de las características clínicas de cada paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mahdy A. M., Webster N.R, Perioperative systemic haemostatic agents, *British Journal of Anaesthesia* 2004; 93 (6): 842-858
2. Crescenzi G., Landoni G., Blondi-Zoccai G., Pappalardo F., Desmopressin reduces transfusion needs after surgery. *Anesthesiology* 2008; 109: 1063-1076
3. Oizier Y., Schlumberger S., Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient, *Canadian Journal of Anesthesia* 2006; 53 (6): S21-S29
4. Tanja A, Treschan, Jürgen Peters. The vasopressin system. *Anesthesiology* 2006; 105: 599–612.
5. Michiels J.J., Gadisseur A., Van der Planken M., Schroyens W., Guidelines for the Evaluation of Intravenous Desmopressin and von Willebrand Factor/Factor VIII Concentrate in the Treatment and Prophylaxis of Bleedings in von Willebrand Disease Types 1, 2, and 3. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2006; 32 (6): 636-645
6. Wong A.Y.C, Irwin M. G., Hui T. W. C., Fung S. K Y., Desmopressin does not decrease blood loss and transfusion requirements in patients undergoing hepatectomy. *Canadian Journal of Anesthesia* 2003: 50 (1): 14–20
7. Kuriyan M., Carson J. L., Blood transfusion risks in the intensive care unit, *Critical Care Clinics* 2004; 20: 237– 253
8. Stoneham M., Iqbal R., Clinical strategies to avoid blood transfusion, *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2007; 8 (2): 52-55
9. Cohn SM, Proctor KG. Effects of arginine vasopressin during resuscitation from hemorrhagic hypotension after traumatic brain injury. *Critical Care Medicine* 2006; 34: 433-438.
10. Jhonson K. B., Pearce F.J., Jeffrey N., McJames Sw, Cluff M. Impact of vasopresina on hemodynamic and metabolic function in the decompensatory phase of hemorrhagic shock. *Journal Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2006; 20:167–172.
11. Rochon A.G., Shore-Lesserson L. Coagulation Monitoring. *Anesthesiology Clinics of North America*. December 2006:24 (4); 839-856
12. Bartal, C., Freedman J., Bowman K., Cusimano M. Coagulopathic Patients With Traumatic Intracranial Bleeding: Defining the Role of Recombinant Factor VIIa. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. October 2007; 63(4):725-732

13. Kouzminova, N., Torres R., Aggarwal S., Sherck, J. The Role of Hemodilution Coagulopathy in Bleeding Progression after Isolated Blunt Head Injury: 935. *Neurosurgery* August 2009; 65(2): 412–413
14. Ereth M., Schaff M., Ericson E., Wetjen N., Nuttall G., Oliver W. Comparative safety and efficacy of topical hemostatic agents in a rat neurosurgical model. *Neurosurgery*. October 2008; 63(4) Operative Neurosurgery Supplement 2: 369–372
15. Iberti T., Miller M., Abalos A., Fischer E., Post K., Benjamin E., Oropello J., Wiltshire-Clement M., Rand J. Abnormal Coagulation Profile in Brain Tumor Patients during Surgery. *Neurosurgery*. March 1994; 34(3): 389–395
16. Houkin K., Baba T., Minamide Y., Nonaka T., Koyanagi I., Iiboshi S. Quantitative analysis of adverse events in neurosurgery. *Neurosurgery*. September 2009; 65(3):587–594
17. Barnett S., Cimo M., Matevosyan K., Morrill K., Madden C., Sarode R. 803 Study of Coagulation Factors in Patients with Mild Prolongation of Prothrombin Time: Implications for Neurosurgical Patients. *Neurosurgery*. August 2004; 55(2):487
18. Mozaffari M.m Schaffer D. Taurine Modulates Arginine Vasopressin-Mediated Regulation of Renal Function. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. June 2001; 37(6): 742-750
19. Atilio Barbeito, MDa, b, y Jonathan B. Mark, MDa, b,\*Monitorización de la presión arterial y la presión venosa central. *Anesthesiology Clin N Am*. 2006 (24;): 717 – 735
20. Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993, "Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos".
21. Holt N., Silverman D. Configuración del riesgo perioperatorio: ¿pueden los números ser más expresivos que las palabras? *Anesthesiology Clin N Am*. 2006; (24): 427 – 459.

# ANEXOS

## ANEXO 1

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE			FECHA
REGISTRO			EDAD
DIAGNÓSTICO			SEXO
PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO			ASA
TRATAMIENTO	A	B	CAMA

#### Basales

Hb	INR
Hct	Osmplasmatica
Plt	osmurinaria
TP (%)	Densidadurinaria
TPT	

#### Control 2da hora

Densidad urinaria	Hb	TPT
osmplasmatica	Hct	INR
osmurinaria	Plt	Volumen urinario
Relajación cerebral	TP	

#### CONTROL 6ª HORA

Hb	TPT	
Hct	INR	Volumen urinario
Plt	osmplasmatica	Relajación cerebral
TP	osmurinaria	
%actividad	Densidad urinaria	

#### A

	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195	210	225	240	255
FC																	
PVC																	
TAM																	
	270	285	300	315	330	345	360	375	390	405	420	435	450	465	480	495	510
FC																	
PVC																	
TAM																	

PERDIDA SANGUINEA
VOLUMEN TRANSFUNDIDO

#### CONTROL 12 HORAS

Hb	TPT	Volumen urinario
Hct	INR	
Plt	osmplasmatica	
TP	osmurinaria	
%actividad	Densidad urinaria	

## ANEXO 2

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PROTOCOLO:**

**Evaluación de los efectos hemodinámicos, hemostáticos y homeostáticos con el uso de desmopresina durante el perioperatorio en pacientes neuroquirúrgicos con diagnóstico de patología tumoral intracraneal sometidos a exéresis.**

#### **NEUROANESTESIOLOGÍA INNN**

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_ Diagnóstico \_\_\_\_\_ Procedimiento \_\_\_\_\_  
Médico anestesiólogo que informa \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_

Me ha informado el médico anestesiólogo de una forma clara y sencilla en que consiste el uso de desmopresina y como puede ayudar a disminuir el sangrado y el riesgo de transfusión durante mi cirugía. Y entiendo que aun a pesar del tratamiento puede ser necesaria la transfusión.

También me queda claro que cualquier medicamento o anestesia aplicada puede llevar riesgo, incluso hasta a la muerte, esto será en el más remoto caso y los anestesiólogos están preparados y capacitados para atender cualquier complicación.

También se me ha explicado que es mi decisión entrar o no a este protocolo, y que en caso de rechazarlo, esto no modificara la atención que recibo en este instituto.

Acepto todo el procedimiento y las medidas necesarias para que yo este lo mejor posible.

Es factible que yo no pueda autorizar este consentimiento y doy mi autorización para que a mi familiar le expongan todo esto de forma sencilla y entendible y el de la autorización de mi procedimiento anestésico.

\_\_\_\_\_  
Paciente o responsable

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Anestesiólogo



## CONSENTIMIENTO INFORMADO ANESTESIA EN NEUROCIRUGÍA NEUROANESTESIOLOGÍA INNN

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_ Diagnóstico \_\_\_\_\_ Procedimiento \_\_\_\_\_  
Médico anesthesiólogo que informa \_\_\_\_\_

Por medio de la presente me han informado en entrevista personal y de forma clara y sencilla, de que es necesaria la aplicación de anestesia para que me puedan realizar la cirugía del sistema nervioso, se también lo peligrosas y prolongadas que son estas cirugías, por lo mismo la anestesia puede ser de alto riesgo.

\_Será necesario aplicar anestesia general (total).

\_Debo comunicar de todas las otras enfermedades padecidas o consumo de cualquier droga o si ya he tenido otro tratamiento anestésico.

\_Un día antes de la cirugía me pondrán un catéter (pinchando el brazo) con el fin de tener un control sobre la administración del suero que se va a poner, este llegará hasta el corazón, puede ser que sea difícil colocarlo o en ultimo de los casos se infecte, siempre se hará de forma muy limpia para que no suceda.

\_No podré consumir alimentos desde 8 horas antes de la cirugía

\_En quirófano se dará la anestesia necesaria para la enfermedad y se tendrán que aplicar otros piquetes estando dormido/a. Se insertará un tubo en la garganta, al despertar puede ser que duela la garganta o se haya caído algún diente. Algunas veces la garganta presenta variaciones que puede dificultar introducir el tubo y pueda faltarle el aire, existen otros aparatos para facilitar la respiración, el hospital cuenta con ellos y se utilizaran tanto como se necesite para que no le falte el oxígeno.

\_Las alergias siempre pueden complicar el manejo de la anestesia.

\_En la cirugía es probable que por el mismo trabajo del cirujano sobre el cerebro esto provoque que el corazón se altere, es por que ahí están los centros que regulan la función de los órganos indispensables para conservar la vida. Estos cambios serán evitados al máximo y si se presentan existen medicamentos que los controlan bastante bien.

\_La hemorragia es una complicación frecuente, será necesario incluso además del suero administrar sangre de otra persona que con anticipación la dono para este fin y que por estudios si es compatible con la del paciente, es necesario decir que el riesgo de infecciones si existe pero cada vez es menor, así como el riesgo de alergia grave.

\_Existen casos raros que la hemorragia sea muy severa y por más sangre que se administre el cuerpo no lo resista y fallezca.

\_Esta el riesgo que cuando termine la cirugía sea llevado a la unidad de cuidados intensivos, tenga un tubo en la garganta y este dormido artificialmente, esto será para proteger el cerebro y se recupere más rápido.

\_Algunas veces será necesario aplicar medicina para que el corazón funcione mejor.

Acepto todo el procedimiento y las medidas necesarias para que yo este lo mejor posible aun si todo se complica le autorizo me realice cualquier punción o intervención necesaria.

Acepto todo lo que han explicado a detalle, es factible que yo no pueda autorizar este consentimiento y doy mi autorización para que a mi familiar le expongan todo esto de forma sencilla y entendible y el de la autorización de mi procedimiento anestésico.

Valoración del riesgo anestésico ASA \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Paciente o responsable

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Testigo2

\_\_\_\_\_  
Anesthesiólogo