



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"

"CARACTERIZACIÓN DE LOS RESULTADOS CLÍNICOS E IMAGENOLÓGICOS CON EL USO DE ACTIVADOR DE PLASMINÓGENO TISULAR RECOMBINANTE EN EL MANEJO DE LA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR."

## TÉSIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN  
**NEUROCIRUGÍA**

PRESENTA:  
**DR. MARIO GILBERTO VÁZQUEZ LIMA**

TUTOR PRINCIPAL:  
**DR. VÍCTOR LEÓN RAMÍREZ**

CO-TUTOR:  
**DRA. JANAÍ SANTIAGO LÓPEZ**  
**DR. PEDRO ADRIÁN GONZÁLEZ ZAVALA**

Ciudad de México

Febrero 2023



24 FEB 2023



DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**“CARACTERIZACIÓN DE LOS RESULTADOS CLÍNICOS E  
IMAGENOLÓGICOS CON EL USO DE ACTIVADOR DE  
PLASMINÓGENO TISULAR RECOMBINANTE EN EL MANEJO  
DE LA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR.”**

  
\_\_\_\_\_  
**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

Jefe de División de Educación en Salud  
Del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”  
Del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”  
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

  
\_\_\_\_\_  
**DR. BLAS EZEQUIEL LÓPEZ FÉLIX**

Profesor Titular del Curso Universitario de Neurocirugía (UNAM)  
Del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”  
Del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”  
Del Instituto Mexicano del Seguro Social



Jefatura de Quirofano  
Dr. León Ramírez Víctor  
Anestesiólogo Cardiovascular Pediatra  
Mat. 18792988

\_\_\_\_\_  
**DR. VÍCTOR LEÓN RAMÍREZ**

Médico Jefe de Quirófanos  
Del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”  
Del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”  
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

  
\_\_\_\_\_  
**DRA. JANAÍ SANTIAGO LÓPEZ**

Médico de base adscrito al Departamento de Anestesiología  
Del Hospital de Cardiología  
Del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”  
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

  
\_\_\_\_\_  
**DR. PEDRO ADRIÁN GONZÁLEZ ZAVALA**

Médico de base adscrito al Departamento de Neurocirugía  
Del Hospital de Cardiología  
Del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”  
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI  
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”



24 FEB 2023



DIRECCION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION EN SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA Jueves, 23 de febrero de 2023

**Dr. Victor Leon Ramirez**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Caracterización de los resultados clínicos e imagenológicos con el uso de activador de plasminógeno tisular recombinante en el manejo de la hemorragia intraventricular**. que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-026

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA**

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## ÍNDICE

	<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
1.	Índice	4
2.	Resumen	5
3.	Ficha de identificación	9
4.	Introducción	10
5.	Material y Métodos	13
6.	Resultados	16
7.	Discusión	20
8.	Conclusión	22
9.	Conflicto de intereses	23
10.	Referencias bibliográficas	24
11.	Anexos	29

## RESÚMEN

**Título:** Caracterización de los resultados clínicos e imagenológicos con el uso de activador de plasminógeno tisular recombinante en el manejo de la hemorragia intraventricular.

**Antecedentes:** La mortalidad de la hemorragia intraventricular en el adulto supera el 80%, mientras que el resultado funcional en los supervivientes es discapacitante, por lo que hoy en día se han planteado diversos manejos, entre los que podemos mencionar el suministro de activador de plasminógeno tisular recombinante. **Objetivo:** Caracterizar los resultados clínicos e imagenológicos con el uso de activador de plasminógeno tisular recombinante en el manejo de la hemorragia intraventricular. **Material y métodos:** Se realizará un estudio transversal descriptivo que incluirá a todos los pacientes con diagnóstico de hemorragia intraventricular tratados con activador de plasminógeno tisular recombinante durante el periodo del 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2021. Para el procesamiento y análisis estadístico de los datos, se construirá una base de datos electrónica con el software SPSS v-27,0. **Resultados:** Encontramos una mortalidad general de 10%, con un tiempo medio de resolución del coágulo de 4 días y una dependencia a la derivación ventricular permanente del 50%. **Conclusión:** Sugerimos la realización de drenaje externo de forma temprana para el control de la presión intracraniana aunado a dosis bajas de activador de plasminógeno tisular recombinante en el manejo de la hemorragia intraventricular.

**Palabras clave:** Neurocirugía; Activador de Plasminógeno Tisular Recombinante; Hemorragia Intraventricular.

## **ABSTRACT**

**Title:** Characterization of clinical and imaging results with the use of recombinant tissue plasminogen activator in the management of intraventricular hemorrhage.

**Background:** Mortality from intraventricular hemorrhage in adults exceeds 80%, while the functional result in survivors is disabling, which is why various management procedures have been proposed today, among which we can mention the supply of plasminogen activator recombinant tissue. **Objective:** To characterize the clinical and imaging results with the use of recombinant tissue plasminogen activator in the management of intraventricular hemorrhage.

**Material and methods:** A descriptive cross-sectional study will be carried out that will include all patients diagnosed with intraventricular hemorrhage treated with recombinant tissue plasminogen activator during the period from January 1, 2018 to December 31, 2021. For statistical processing and analysis From the data, an electronic database will be built with the SPSS v-27.0 software. **Results:** We found a general mortality of 10%, with a mean clot resolution time of 4 days and a dependence on permanent ventricular shunt of 50%. **Conclusion:** We suggest early external drainage to control intracranial pressure combined with low doses of recombinant tissue plasminogen activator in the management of intraventricular hemorrhage.

**Keywords:** Neurosurgery; Recombinant Tissue Plasminogen Activator; intraventricular hemorrhage.

<b>1. Datos del alumno (Autor)</b>	
Apellido paterno:	Vázquez
Apellido materno	Lima
Nombre (s)	Mario Gilberto
Teléfono:	55.51.97.41.42
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Anestesiología
No de Cuenta:	518215417
Correo electrónico:	<a href="mailto:mario_vzlm@yahoo.com.mx">mario_vzlm@yahoo.com.mx</a>
<b>2. Datos del tutor (es)</b>	
Tutor principal	<p>León Ramírez Víctor  Anestesiólogo Cardiovascular Pediátrico  Maestría en Alta Dirección de Hospitales  Jefatura de quirófanos del Hospital de Especialidades  “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico  Nacional “Siglo XXI” Tel. 55-56-27-69-00 Ext. 21436  Correo electrónico: <a href="mailto:viler15@hotmail.com">viler15@hotmail.com</a>  ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-3213-5650">https://orcid.org/0000-0002-3213-5650</a></p>
Co-Tutor	<p>Santiago López Janai  Neurocardioanestesiólogo  Doctorado en Educación  Médico de base adscrito al Hospital de Cardiología del  Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, Tel. 55-56-27-69-  00 Ext. 22181  Correo electrónico: <a href="mailto:janai_santiago@yahoo.com.mx">janai_santiago@yahoo.com.mx</a>  ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-9278-1590">https://orcid.org/0000-0002-9278-1590</a></p> <p>González Zavala Pedro Adrián  Neurocirujano vascular y de base de cráneo  Médico de base adscrito al Hospital de Especialidades  “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico  Nacional “Siglo XXI”, Tel. 55-56-27-69-00 Ext. 21493.  Correo electrónico: <a href="mailto:pagonzamed@hotmail.com">pagonzamed@hotmail.com</a></p>
<b>3. Datos de la tesis</b>	
Título	Caracterización de los resultados clínicos e imagenológicos con el uso de activador de plasminógeno tisular recombinante en el manejo de la hemorragia intraventricular.
No. de páginas	30
Año:	2023
No. de registro:	R-2023-3601-



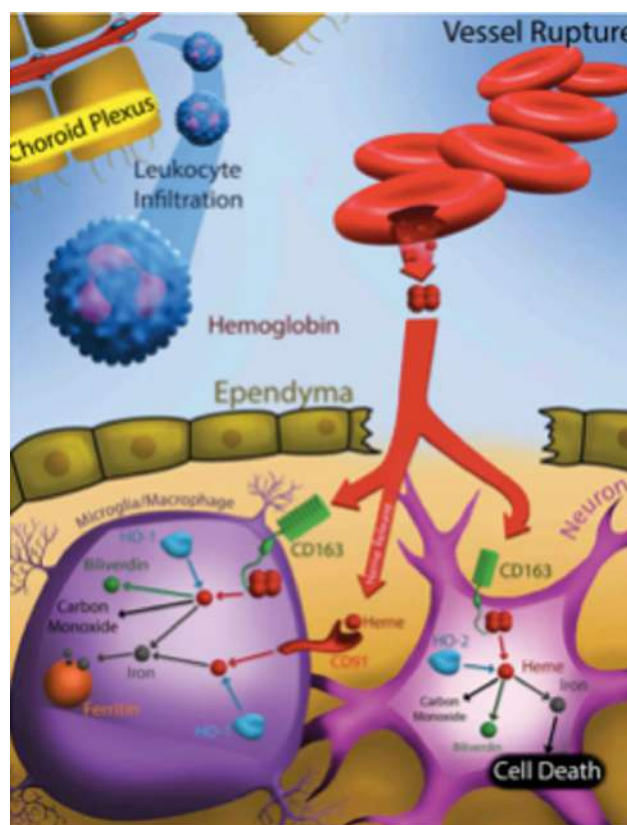
## INTRODUCCIÓN

El término de hemorragia intraventricular fue introducido por Sanders en 1881, quien la describió como hemorragia del sistema ventricular del cerebro sin laceraciones del sistema ventricular asociadas [1], es sumamente importante recordar que el accidente cerebrovascular hemorrágico afecta aproximadamente a 100.000 personas anualmente en los Estados Unidos, con una tasa de mortalidad del 40-50% a los 30 días del evento.

Se estima que 66% de todos los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos resultan en una alta mortalidad y discapacidad [2], se ha reportado que entre el 30-50% de los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos cuenta con hemorragia intraventricular lo que la convierte en un problema de salud pública real [3]. De igual manera se ha asociado a la hemorragia intraventricular como factor de riesgo para el aumento del volumen de la hemorragia parenquimatosa en las primeras 24 horas [4]. Hay que tener en cuenta que el manejo para el evento vascular cerebral isquémico en los últimos años ha mejorado de manera importante, sin embargo, el manejo en el evento hemorrágico ha sido limitado. Actualmente, se tienen como factores pronóstico la edad del paciente, tamaño y localización del hematoma, escala coma de Glasgow a la evaluación y la hemorragia intraventricular, siendo esta última un predictor de muy mal pronóstico aumentando la mortalidad al 80% [2].

Por lo que a la hemorragia intraventricular se le considera como un factor independiente de mortalidad y peores resultados funcionales, ya sea posterior a un evento vascular cerebral hemorrágico o a una hemorragia subaracnoidea, siendo determinante el volumen de la hemorragia intraventricular, asociándose en 50-55% de los casos con hidrocefalia lo cual empeora el escenario funcional

del paciente, así como un aumento en el porcentaje de mortalidad [5]. Siendo la hidrocefalia comunicante u obstructiva, los mecanismos pueden ser diversos, desde coágulos que ejercen un obstáculo en la dinámica del líquido cefalorraquídeo, la liberación de sustancias pro-inflamatorias que alteran las diversas barreras cerebrales (hematoencefálica y hemato-cefalorraquidea) así como sustancias propias de la degradación del coágulo como la trombina y el hierro que ejercen un papel inflamatorio en las zonas de interface [6], (Figura 1) generando alteraciones a nivel endimario y subependimario de tipo inflamatorias con edema peri-endimario que en las regiones adyacentes al sistema ventricular pueden generar afectación de estructuras vitales [7].



**Figura 1.** Mecanismos de la hidrocefalia.

La sintomatología inicial de la hemorragia intraventricular se manifiesta como una cefalea intensa de inicio súbito, asociada a náusea y vomito, así como

presentar alteraciones del estado de alerta, el cual tiene un avance abrupto hacia el estado de coma en la mayoría de los casos, se puede presentar también con alteraciones pupilares o de los movimientos oculares, así como hipertermia de origen central principalmente cuando presenta contenido hemático en el tercer ventrículo, hemiplejía, cuadriplejía, así como las alteraciones en el patrón respiratorio propias del deterioro rostro caudal [8].

En la era pre-tomografía sin duda alguna la única manera de realizar este diagnóstico era mediante necropsia, hoy en día gracias al advenimiento de múltiples tecnologías en imagen, principalmente la tomografía computada, se pueden realizar estos diagnósticos de manera temprana, así como evaluar el volumen y la localización exacta de la hemorragia en el sistema ventricular [9].

Actualmente, se valora y clasifica la hemorragia intraventricular mediante tomografía axial computada de cráneo simple y se estadifica mediante el uso de la escala de Graeb con un máximo de 12 puntos (Tabla 1) y la escala de Graeb modificado con un máximo de 32 puntos (Tabla 2) [10,11]. Siendo estos puntajes de relevancia en el pronóstico y en el manejo a seguir [11], teniendo en cuenta que a Graeb menor de 6 puntos, en pacientes jóvenes en las que la causa de la hemorragia intraventricular fuera una malformación arteria venosa el pronóstico funcional es favorable. [12]. Otra escala que se debe considerar es Le Roux (Tabla 3), sin embargo, en gran parte de la bibliografía mundial sobre hemorragia intraventricular se plantea el uso de Graeb y Graeb modificado de forma estandarizada [13].

El manejo actual de la hemorragia intraventricular es muy discutido, ya que no existe al momento un patrón terapéutico estandarizado en ningún lugar del mundo, teniendo en diversos centros manejo mediante endoscopia ventricular

lavado y drenaje de contenido hemático intraventricular, sin embargo, requiere que la unidad posea un equipo de endoscopia y neurocirujanos entrenados en endoscopia cerebral lo cual disminuye su uso y por ende es difícil estandarizar esta terapéutica, el uso de activador de plasminógeno tisular recombinante es una terapia que ha tomado mayor forma a lo largo de los últimos 15 años con la realización de múltiples protocolos como CLEAR III que demostraron que el uso de activador de plasminógeno tisular recombinante disminuye la mortalidad, siendo esta terapéutica empleada mediante un drenaje ventricular externo, por la facilidad actualmente de poseer este tipo de fármacos en gran parte de las instituciones de salud es que en diversos centros hospitalarios se ha empleado esta terapéutica con resultados favorables [7].

<b>Tabla 1. Puntaje de Graeb</b>	
<b>Hallazgos radiológicos</b>	<b>Puntuación</b>
Cuarto ventrículo	
• Con sangre	1
• Dilatado y con sangre	2
Tercer ventrículo	
• Con sangre	1
• Dilatado y con sangre	2
Por cada ventrículo lateral	
• Con sangre incipiente	1
• <1/2 de sangre	2
• >1/2 de sangre	3
• Con sangre y dilatado	4

<b>Tabla 2. Puntaje de Graeb modificado.</b>								
% sangre	Asta temporal derecha	Lateral derecha	Asta occipital derecha	Asta temporal izquierda	Lateral izquierda	Asta occipital izquierda	III ventrículo	IV ventrículo
Vacio	0	0	0	0	0	0	0	0
<25%	1	1	1	1	1	1	2	2
25-49%	1	2	1	1	2	1	2	2
50-74%	2	3	2	2	3	2	4	4
75-100%	2	4	2	2	4	2	4	4
Dilatado	1	1	1	1	1	1	1	1

<b>Tabla 3. Puntaje de LeRoux</b>	
<b>Puntos</b>	<b>Severidad de la hemorragia</b>
<b>1</b>	Trazas de sangre
<b>2</b>	Menos de la mitad del ventrículo con contenido hemático
<b>3</b>	Mas de la mitad del ventrículo con contenido hemático
<b>4</b>	El ventrículo está lleno de sangre

Se ha reportado que el uso de terapia con activador de plasminógeno tisular recombinante reduce la mortalidad y puede mejorar la función neurológica a largo plazo, considerando la escala de Rankin o la de coma de Glasgow como escalas funcionales [14].

Hoy en día la terapia con activador de plasminógeno tisular recombinante se considera segura y a pesar de que aún faltan parámetros por establecer se ha demostrado claramente la disminución en el porcentaje de mortalidad sin importar la terapia fibrinolítica empleada ya sea urokinasa o alteplasa [15]. Existen reportes que demuestran una mortalidad del 22% en pacientes con uso de alteplasa intraventricular, lo cual es un porcentaje bastante llamativo

comparado con el 80% de mortalidad que genera la hemorragia intraventricular no tratada [13].

Si bien la pregunta hoy en día es cual es la dosis adecuada para lograr el mejor resultado funcional, imagenológico y sin efectos adversos, es un paradigma en el que múltiples centros trabajan en este momento, sin embargo, se ha sugerido que 3 mg de alteplasa al día pueden ser tan efectivos imagenológicamente como la aplicación de 8 mg al día [16].

El Protocolo Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution por sus siglas en ingles CLEAR, ha sido un impulsor de esta terapia a lo largo de los años, donde consideran que la resolución de la hemorragia intraventricular es dosis dependiente, así como las zonas que son más propensas a disminuir el contenido hemático tras la administración de activador de plasminógeno tisular recombinante [17,18].

Otra de las cuestiones a tratar en la hemorragia intraventricular tratada con activador de plasminógeno tisular recombinante es la necesidad de requerir un sistema de derivación ventricular permanente, demostrado en diversos artículos que su uso puede disminuir la necesidad de requerir una derivación permanente disminuyendo así estancia hospitalaria, costos hospitalarios, número de procedimientos quirúrgicos. Sin contar con resultados concluyentes aún sobre los factores que puedan estar implicados en este resultado, desde volumen inicial de la hemorragia intraventricular, origen de la hemorragia intraventricular, entre otros aspectos [19,20].

Se han realizado descubrimientos recientemente que demuestran que el anticuerpo CD47 tiene relación en el proceso de aclaramiento del sistema ventricular posterior a una hemorragia intraventricular, sin embargo, se deberá

continuar con esta investigación, así cómo desarrollar terapias que actúen en este anticuerpo y puedan ayudar a establecer una terapéutica en el futuro [3].

Considerando que la enfermedad cerebrovascular hemorrágica es considerada un problema de salud pública en nuestro país y debido al alto riesgo que esta tiene de generar hemorragia intraventricular secundaria, resulta de suma importancia, proveer información que nos permita normar conductas terapéuticas a nivel institucional en este tipo de pacientes.

Además de que no existen reportes en la literatura a nivel nacional que versen sobre el tema.

Con estas premisas caracterizamos los resultados clínicos e imagenológicos con el uso de activador de plasminógeno tisular recombinante en el manejo de la hemorragia intraventricular.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Con la aprobación de la Comité Local de Investigación en Salud (CLIS), y con el objeto de caracterizar los resultados clínicos e imagenológicos con el uso de activador de plasminógeno tisular recombinante en el manejo de la hemorragia intraventricular, se realizó en un grupo de pacientes de la institución un estudio transversal descriptivo que incluyó todos aquellos pacientes ingresados al servicio de urgencias con diagnóstico de hemorragia intraventricular durante el periodo comprendido de 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2021 en el hospital de "Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", aquellos tratados con activador de plasminógeno tisular recombinante por vía intraventricular, de cualquier edad y género. Se excluyeron aquellos que no contaban con tomografía de cráneo simple al ingreso y posterior a la terapia con activador de plasminógeno tisular recombinante. Se eliminaron aquellos pacientes con una falla en el registro de las variables; o bien, aquellos pacientes con alguna carencia estructural en el expediente clínico que impidió el llenado completo de la hoja de recolección de datos.

Para la obtención de la muestra poblacional, se llevó a cabo una revisión del Sistema de información Médico Operativo (SIMO) y del Índice de Oportunidad de Consulta Externa (INDOCE). Se tomó nombre, número de seguridad social de los pacientes que acudieron al servicio de urgencias con datos sugestivos de evento vascular cerebral, y de esta manera se confeccionó un listado inicial de pacientes. Posteriormente se procedió a la solicitud de los expedientes clínicos en el departamento de archivo además de los expedientes radiológicos en el sistema de imágenes Xero-Viewer, y se identificó aquellos pacientes que se haya diagnosticado hemorragia intraventricular, aplicándose los criterios de no



inclusión y de eliminación, seleccionando así la serie clínica definitiva. Una vez elaborado el listado, mediante la revisión del expediente clínico, el residente de neurocirugía obtuvo de cada paciente toda la información necesaria. Se registraron las características demográficas, comorbilidades, nivel de conciencia mediante la escala de coma de Glasgow, nivel de discapacidad mediante la escala de Rankin modificada y el efecto de masa producido por la hemorragia ventricular mediante la escala de Graeb. Se registro la dosis empleada de activador de plasminógeno tisular recombinante, los efectos adversos posterior a su administración, los días de estancia hospitalaria, requerimientos quirúrgicos, de derivación ventricular a permanencia, y mortalidad a 6 meses. Los resultados obtenidos fueron recogidos en un formulario de fácil aplicación, con pruebas diseñadas para tal fin. Los datos obtenidos se exportaron a una base de datos electrónica para su procesamiento posterior.

Para la evaluación de las variables demográficas se utilizó estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Para variables cuantitativas con distribución normal se obtuvo una media aritmética y desviación estándar, mientras que, para variables cualitativas nominales, tasas de razones y proporciones. Para el procesamiento y análisis estadístico de los datos, se construyo una base de datos electrónica con el software SPSS versión 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

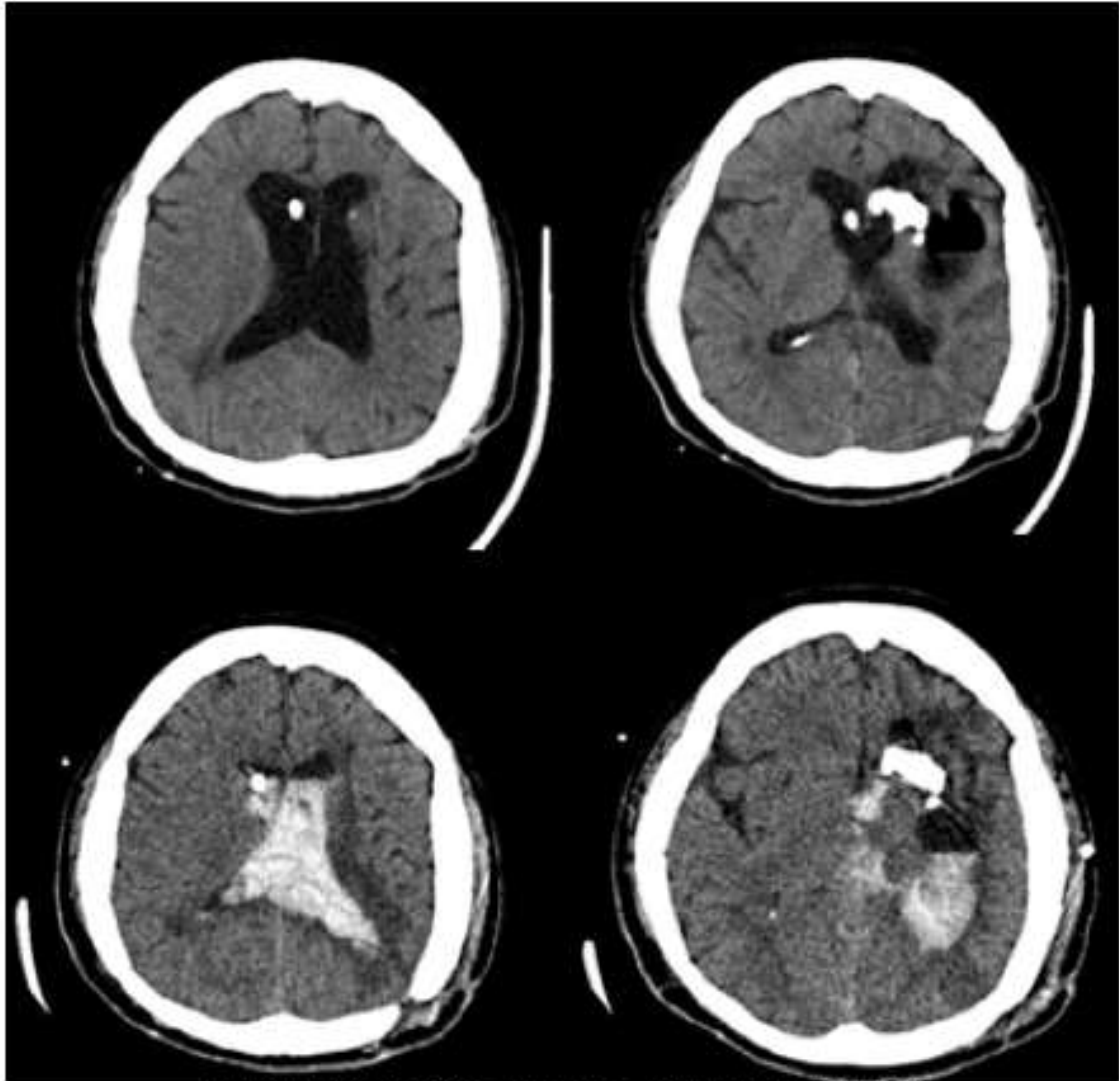
Los resultados se presentaron en tablas y gráficos.

## RESULTADOS

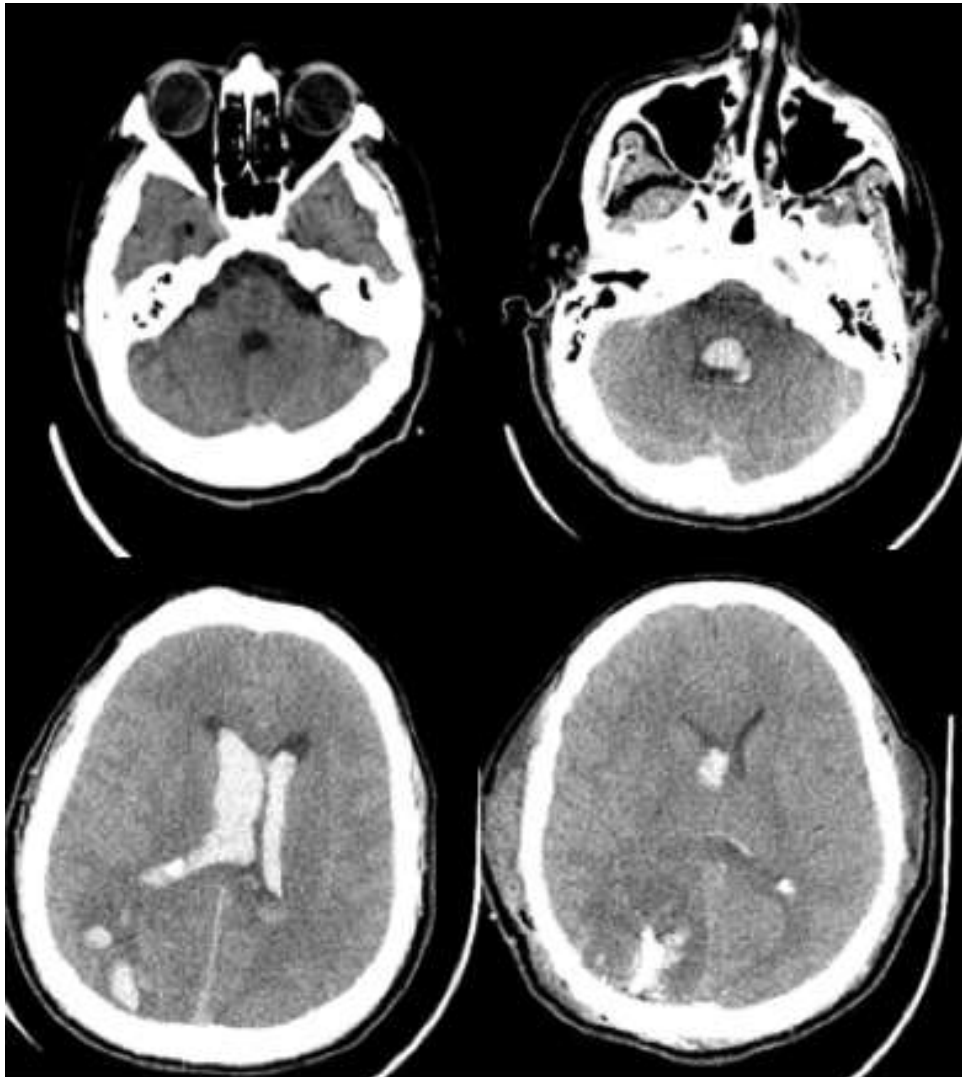
Se analizaron los datos de 10 pacientes. El perfil demográfico estuvo caracterizado mayoritariamente por masculinos, quincuagenarios, con diagnóstico de hemorragia intraventricular secundaria, que contaban con sobrepeso, evaluados con un riesgo anestésico quirúrgico según la ASA clase 3, que contaban con al menos una comorbilidad [Tabla 1].

<b>Tabla 1. Características clínico-demográficas.</b>	
<b>Variable</b>	<b>n=10</b>
Edad (años)	60.60 ± 13.82
Sexo (M/F)	9/1
Peso (kg)	76.90 ± 8.76
Talla (m)	1.71 ± 0.05
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	26.09 ± 2,31
ASC (m <sup>2</sup> )	1.89 ± 0.12
Comorbilidades (No/Si)	0/10
Hipertensión arterial sistémica (No/Si)	2/8
<i>Diabetes mellitus</i> (No/Si)	8/2
DDEIH	15 [12.75-22.25]
Número de cirugías	1 [1-2]
GSW <sub>0</sub>	10 [7.5-11]
RKM <sub>0</sub>	0 [0-0]
Graeb <sub>0</sub>	2 [1-3]
<b>M:</b> Masculino; <b>F:</b> Femenino; <b>P<sub>c</sub>:</b> Peso corregido; <b>IMC:</b> Índice de masa corporal; <b>ASC:</b> Área de superficie corporal; <b>DDEIH:</b> Dias de estancia intrahospitalaria;	

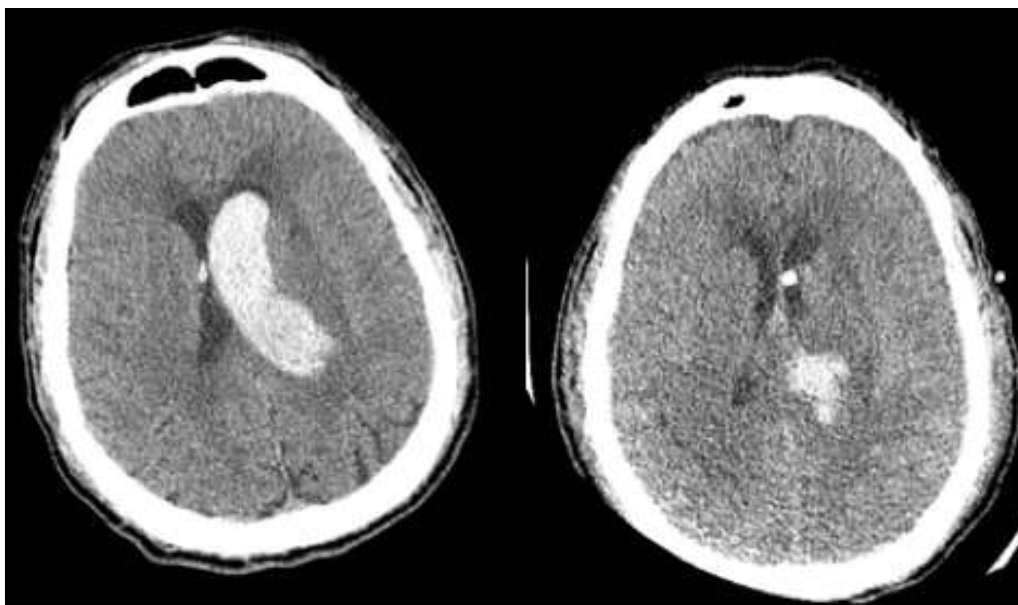
**GSW:** Escala de coma de Glasgow; **RKM:** Escala de Rankin modificada; **o:** Valores basales.



MASCULINO 43 AÑOS DE EDAD, POST Y PREALTEPLASA.



MASCULINO DE 46 AÑOS DE EDAD PRE Y POST ALTEPLASA.



MASCULINO DE 56 AÑOS DE EDAD PRE Y POST ALTEPLASA.

## **DISCUSIÓN**

En nuestra serie de casos pudimos corroborar el patrón epidemiológico de la hemorragia intraventricular reportado en la literatura internacional. Evidenciamos que uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la hemorragia intraventricular en todos los grupos poblacionales sigue siendo la hipertensión arterial, y aunque otros reportes sugieren cifras hasta en el 60% de los casos, nosotros encontramos cifras aún mayores (90%).

Corroboramos que el volumen de sangre tanto en el espacio intraparenquimatoso como en el intraventricular es un factor potente en la determinación de la mortalidad. Nuestro hallazgo es consistente con múltiples cohortes de pacientes.

Históricamente, el drenaje externo como terapia única no ha mostrado efectividad en el manejo de la hemorragia intraventricular, especialmente en aquellos pacientes con ventrículos "enyesados" o completamente llenos. Sin embargo, durante las últimas décadas, se ha reportado que el uso de la terapia trombolítica puede ser segura y eficaz, por lo que el uso de activador de plasminógeno tisular recombinante puede resultar muy prometedor para mejorar la morbilidad y mortalidad.

La mortalidad en nuestro grupo de estudio fue sustancialmente más baja que en los informes de casos de pacientes que no reciben el activador de plasminógeno tisular recombinante. Varios factores podrían explicar la diferencia sustancial entre nuestra mortalidad y otros informes. Los posibles factores determinantes incluyen una buena atención en la UCI y un control regular del paciente (el efecto Hawthorne). Otro hallazgo importante es que, todos los pacientes incluidos en el estudio, se les había colocado una derivación ventricular externa para mantener

la permeabilidad del del líquido cefalorraquídeo y a aliviar la hidrocefalia obstructiva aguda. En este sentido los datos de series de casos han sugerido que el drenaje extraventricular controla la elevación de la presión intracraniana, pero no altera la mortalidad.

Además de que al suministrar activador de plasminógeno tisular recombinante se cumplieron todos los objetivos clínicos en todos los sobrevivientes del estudio, se logró una marcada reducción del tamaño del coágulo durante la fase de tratamiento; con una reducción radiológica de aproximadamente el 60 % durante un periodo breve de tiempo. Esta asociación de mortalidad mejorada con reducción de coágulos es consistente con otros reportes internacionales,

La evidencia disponible, sugiere que el activador de plasminógeno tisular recombinante acelera la resolución del coágulo con beneficios potenciales para las tasas de dependencia a la derivación ventricular permanente y la inflamación inducida por la hemorragia intraventricular, impactando en la tasa de mortalidad a corto y largo plazo. Y aunque la literatura reporta nuevos sangrados sintomáticos significativos asociados a su empleo, en nuestra serie no parece ser el caso. Esto podría estar dado por el uso de dosis más baja para mantener el beneficio terapéutico mientras se reducen los eventos adversos.

Los datos presentados aquí representan un intento para definir la seguridad de otro enfoque terapéutico adicional para eliminar el coágulo utilizando activador de plasminógeno tisular recombinante a dosis baja.

## **CONCLUSIÓN**

La hemorragia intraventricular es una patología poco frecuente que se relaciona con una alta mortalidad y resultados funcionales discapacitantes en los supervivientes, sin un consenso en su manejo. Dados los hallazgos reportados sugerimos la realización de drenaje externo de forma temprana para el control de la presión intracraneana aunado a dosis bajas de activador de plasminógeno tisular recombinante. Sin embargo, se requiere de más estudios para determinar la mejor conducta terapéutica y disminuir la morbilidad y mortalidad derivada de esta entidad.

## **CONFLICTO DE INTERESES**

Los investigadores declaramos conducirnos conforme a los principios de legalidad, honradez, imparcialidad y transparencia, y que durante el desarrollo del estudio no se presentaron intereses personales, familiares o de negocios que pudieran implicar algún conflicto de intereses.



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gates PC, Barnett HJ, Vinters HV, Simonsen RL, Siu K. Primary intraventricular hemorrhage in adults. *Stroke*. 1986; 17: 872–7. DOI: 10.1161/01.STR.17.5.872
2. Vagal V, Venema SU, Behymer TP, Mistry EA, Sekar P, Sawyer RP, Gilkerson L, Moomaw CJ, Haverbusch M, Coleman ER, Flaherty ML, Van Sanford C, Stanton RJ, Anderson C, Rosand J, Woo D. White Matter Lesion Severity is Associated with Intraventricular Hemorrhage in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020; 29(5): 104661. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104661.
3. Li Q, Huang YJ, Zhang G, Lv FJ, Wei X, Dong MX, et al. Intraventricular Hemorrhage and Early Hematoma Expansion in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Sci Rep*. 2015; 5:11357: 1-5. DOI: 10.1038/srep11357
4. Witsch J, Bruce E, Meyers E, Velazquez A, Schmidt JM, Suwatcharangkoon S, Agarwal S, Park S, Falo MC, Connolly ES, Claassen J. Intraventricular hemorrhage expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2015; 84(10): 989-94. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001344.
5. Ye F, Hua Y, Keep RF, Xi G, Garton HJL. CD47 blocking antibody accelerates hematoma clearance and alleviates hydrocephalus after experimental intraventricular hemorrhage. *Neurobiol Dis*. 2021; 155:105384. DOI: 10.1016/j.nbd.2021.105384

6. Bu Y, Chen M, Gao T, Wang X, Li X, Gao F. Mechanisms of hydrocephalus after intraventricular haemorrhage in adults. *Stroke Vasc Neurol.* 2016; 1(1): 23-7. DOI: 10.1136/svn-2015-000003.
7. Garton T, Hua Y, Xiang J, Xi G, Keep RF. Challenges for intraventricular hemorrhage research and emerging therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets.* 2017; 21(12): 1111-22. DOI: 10.1080/14728222.2017.1397628.
8. Angelopoulos M, Gupta SR, Azat Kia B. Primary intraventricular hemorrhage in adults: clinical features, risk factors, and outcome. *Surg Neurol.* 1995; 44(5):433-7. DOI: 10.1016/0090-3019(95)00261-8.
9. Weisberg LA, Elliott D, Shamsnia M. Intraventricular hemorrhage in adults: clinical-computed tomographic correlations. *Comput Med Imaging Graph.* 1991; 15(1): 43-51. DOI: 10.1016/0895-6111(91)90108-8.
10. Weinstein R, Ess K, Sirdar B, Song S, Cutting S. Primary Intraventricular Hemorrhage: Clinical Characteristics and Outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26(5): 995-9. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.114.
11. Morgan TC, Dawson J, Spengler D, Lees KR, Aldrich C, Mishra NK, Lane K, Quinn TJ, Diener-West M, Weir CJ, Higgins P, Rafferty M, Kinsley K, Ziai W, Awad I, Walters MR, Hanley D; CLEAR and VISTA Investigators. The Modified Graeb Score: an enhanced tool for intraventricular hemorrhage measurement and prediction of functional outcome. *Stroke.* 2013; 44(3): 635-41. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.670653.
12. Garton T, Hua Y, Xiang J, Xi G, Keep RF. Challenges for intraventricular hemorrhage research and emerging therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets.* 2017; 21(12): 1111-22. DOI: 10.1080/14728222.2017.1397628.

13. Bartek J Jr, Hansen-Schwartz J, Bergdal O, Degn J, Romner B, Welling KL, Fischer W. Alteplase (rtPA) treatment of intraventricular hematoma (IVH): safety of an efficient methodological approach for rapid clot removal. *Acta Neurochir Suppl.* 2011; 111: 409-13. DOI: 10.1007/978-3-7091-0693-8\_70.
14. Baker AD, Rivera Perla KM, Yu Z, Dlugash R, Avadhani R, Mould WA, Ziai W, Thompson RE, Staykov D, Hanley DF. Fibrinolytic for treatment of intraventricular hemorrhage: A meta-analysis and systematic review. *Int J Stroke.* 2018; 13(1): 11-23. DOI: 10.1177/1747493017730745.
15. Wang D, Liu J, Norton C, Liu M, Selim M. Local Fibrinolytic Therapy for Intraventricular Hemorrhage: A Meta-Analysis of Randomized Controlled trials. *World Neurosurg.* 2017; 107: 1016-24.e1. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.07.135.
16. Staykov D, Wagner I, Volbers B, Huttner HB, Doerfler A, Schwab S, Bardutzky J. Dose effect of intraventricular fibrinolysis in ventricular hemorrhage. *Stroke.* 2011; 42(7): 2061-4. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.608190.
17. Webb AJ, Ullman NL, Mann S, Muschelli J, Awad IA, Hanley DF. Resolution of intraventricular hemorrhage varies by ventricular region and dose of intraventricular thrombolytic: the Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of IVH (CLEAR IVH) program. *Stroke.* 2012; 43(6): 1666-8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.650523.
18. Ziai WC, Tuhim S, Lane K, McBee N, Lees K, Dawson J, Butcher K, Vespa P, Wright DW, Keyl PM, Mendelow AD, Kase C, Wijman C, Lapointe M, John S, Thompson R, Thompson C, Mayo S, Reilly P, Janis

- S, Awad I, Hanley DF; CLEAR III Investigators. A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III study of Clot Lysis Evaluation of Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage (CLEAR III). *Int J Stroke*. 2014; 9(4): 536-42. DOI: 10.1111/ijvs.12097.
19. Murthy SB, Awad I, Harnof S, Aldrich F, Harrigan M, Jallo J, Caron JL, Huang J, Camarata P, Lara LR, Dlugash R, McBee N, Eslami V, Hanley DF, Ziai WC; CLEAR III Trial Investigators. Permanent CSF shunting after intraventricular hemorrhage in the CLEAR III trial. *Neurology*. 2017; 89(4): 355-62. DOI: 10.1212/WNL.00000000000004155.
20. Kuo LT, Lu HY, Tsai JC, Tu YK. Prediction of Shunt Dependency After Intracerebral Hemorrhage and Intraventricular Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2018; 29(2): 233-40. DOI: 10.1007/s12028-018-0532-x. PMID: 29790116.

## **ANEXOS**

### **ANEXO 1. Consentimiento informado**

Debido a que la investigación no incluye intervenciones sobre la salud del paciente y no supone riesgo para el mismo por el diseño del estudio (retrospectivo), y en virtud de que existe el compromiso de guarda de la confidencialidad de todos aquellos datos que afectan la identidad y privacidad del paciente, NO requiere consentimiento informado por parte de los participantes, por lo que se solicitará al comité de Ética en Investigación del Comité Local de Investigación en Salud (CLIS), la excepción del mismo.



GOBIERNO DE  
MÉXICO



CDMX a 16 de enero de 2023.

### SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "**Caracterización de los resultados clínicos e imagenológicos con el uso de activador de plasminógeno tisular recombinante en el manejo de la hemorragia intraventricular**" es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

Se registrarán las características demográficas, comorbilidades, nivel de conciencia mediante la escala de coma de Glasgow, nivel de discapacidad mediante la escala de Rankin modificada y el efecto de masa producido por la hemorragia ventricular mediante la escala de Graeb. Se registrará la dosis empleada de activador de plasminógeno tisular recombinante, los efectos adversos posterior a su administración, los días de estancia hospitalaria, requerimientos quirúrgicos y de derivación ventricular a permanencia, y mortalidad a 6 meses.

### MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "**Caracterización de los resultados clínicos e imagenológicos con el uso de activador de plasminógeno tisular recombinante en el manejo de la hemorragia intraventricular**" cuyo propósito es producto tesis de posgrado de alta especialidad y artículo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Víctor León Ramírez.

Categoría contractual: Médico Jefe de Quirófanos.

Investigador(a) Responsable



## ANEXO 2. Hoja de recolección de datos

<b>DATOS DEMOGRÁFICOS</b>			
Codificación del paciente:		Fecha:	
Diagnóstico:			
Edad:	Sexo:	Peso:	
Talla:	IMC:	ASC:	
Comorbilidades:			
GSW <sub>0</sub> :		GSW <sub>1</sub> :	
RKM <sub>0</sub> :		RKM <sub>1</sub> :	
Graeb <sub>0</sub> :		Graeb <sub>1</sub> :	
Dosis r-tPA		DDEIH:	
Efectos adversos:			
Cirugías realizadas:			
DVPP: (No) (Si)	Morbilidad: (No) (Si)	Mortalidad: (No) (Si)	
<p><b>IMC:</b> Índice de masa corporal; <b>ASC:</b> Área de superficie corporal; <b>GSW:</b> Escala de coma de Glasgow; <b>RKM:</b> Escala de Rankin modificada; <b>r-tPA:</b> Activador de plasminógeno tisular recombinante; <sub>0</sub>: Al ingreso; <sub>1</sub>: Posterior a la administración de r-tPA; <b>DVPP:</b> Derivación ventrículo-peritoneal a permanencia; <b>DDEIH:</b> Días de estancia intrahospitalaria.</p>			

## Anexo 2: Carta de NO inconveniente del Director de la unidad.



GOBIERNO DE  
**MÉXICO**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"  
LICENCIA SANITARIA 06 AM 09 006 067  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

Ciudad de Mexico, a 16 de enero de 2023

Dra. Leticia Bonifaz Alfonso  
Titular de la Coordinación de Investigación en Salud.

Por medio de la presente no tengo inconveniente para que se realice en la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del CMN SXXI el protocolo cuyo título es:

**"Caracterización de los resultados clínicos e imagenológicos con el uso de activador de plasminógeno tisular recombinante en el manejo de la hemorragia intraventricular."**

Investigador(a) responsable: Víctor León Ramírez  
Adscripción: Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez".

Atentamente

Dr. José Luis Martínez Ordaz  
Director General  
UMAE Hospital de Especialidades, Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Ccp  
Dra. Victoria Mendoza Zubieta  
Director de Educación e Investigación en Salud, UMAE HE CMN SXXI, IMSS

Av. Cuauhtémoc 330, Col Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México., C. P. 06720  
Tel. (55) 5627 69 00. Ext. 21784. [www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)

