



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA DE URGENCIAS.

NIVELES DE CALCIO SÉRICO Y SU ASOCIACIÓN CON AUMENTO DEL HEMATOMA INTRACRANEANO EN PACIENTES ADULTOS CON HEMORRAGIA CEREBRAL PARENQUIMATOSA NO TRAUMÁTICA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS.

DRA. KAREN YUDITH SÁNCHEZ DE LA ROSA

ASESOR

DR. JORGE ALFREDO GARCÍA HERNANDEZ
COORDINADOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

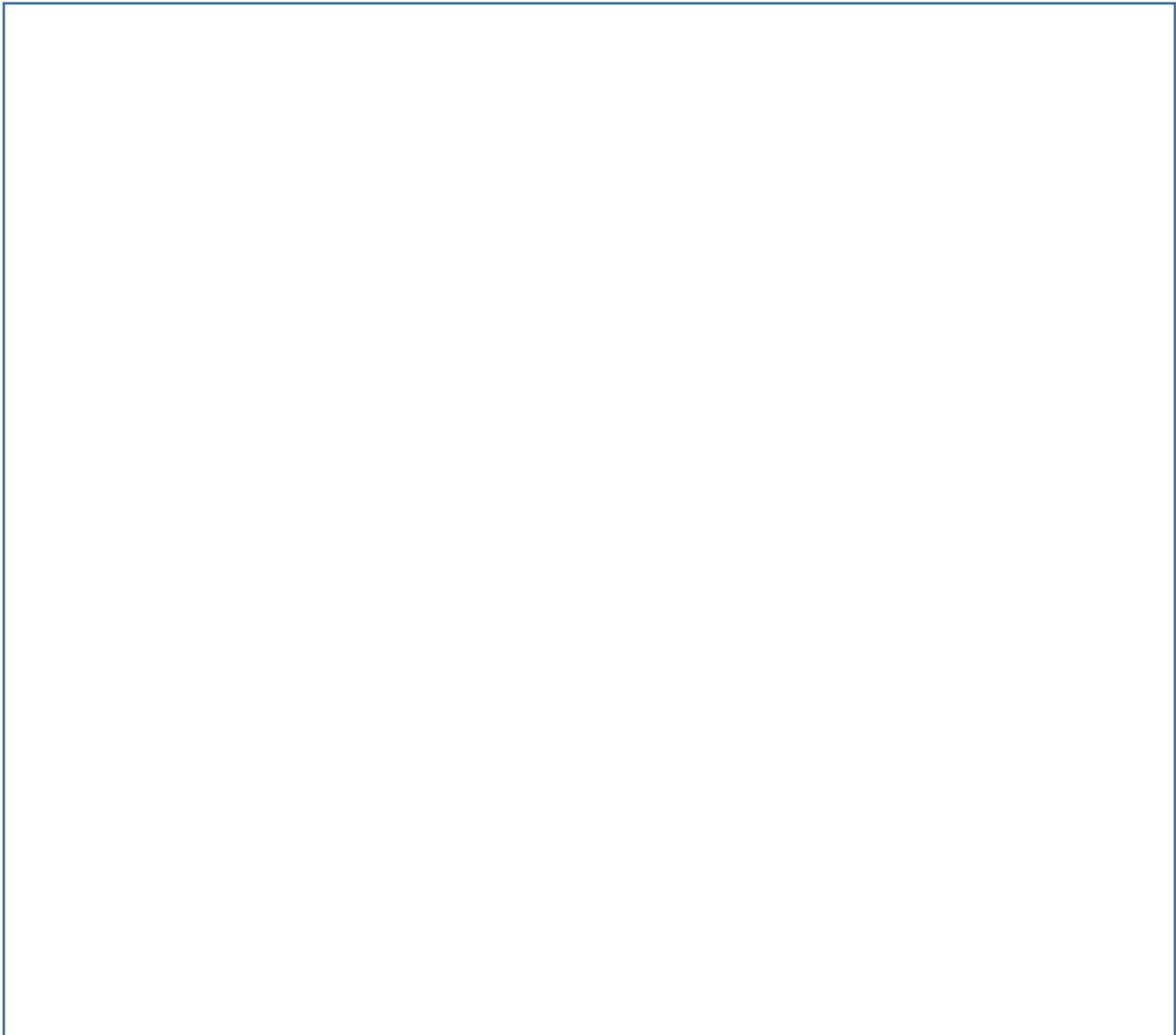
CO – ASESOR

DR. JUAN FERNANDO VIDRIO MUÑOZ
PROFESOR AYUDANTE

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA DE URGENCIAS

TÍTULO DE TESIS

NIVELES DE CALCIO SÉRICO Y SU ASOCIACIÓN CON AUMENTO DEL
HEMATOMA INTRACRANEANO EN PACIENTES ADULTOS CON
HEMORRAGIA CEREBRAL PARENQUIMATOSA NO TRAUMÁTICA EN EL
SERVICIO DE URGENCIAS.

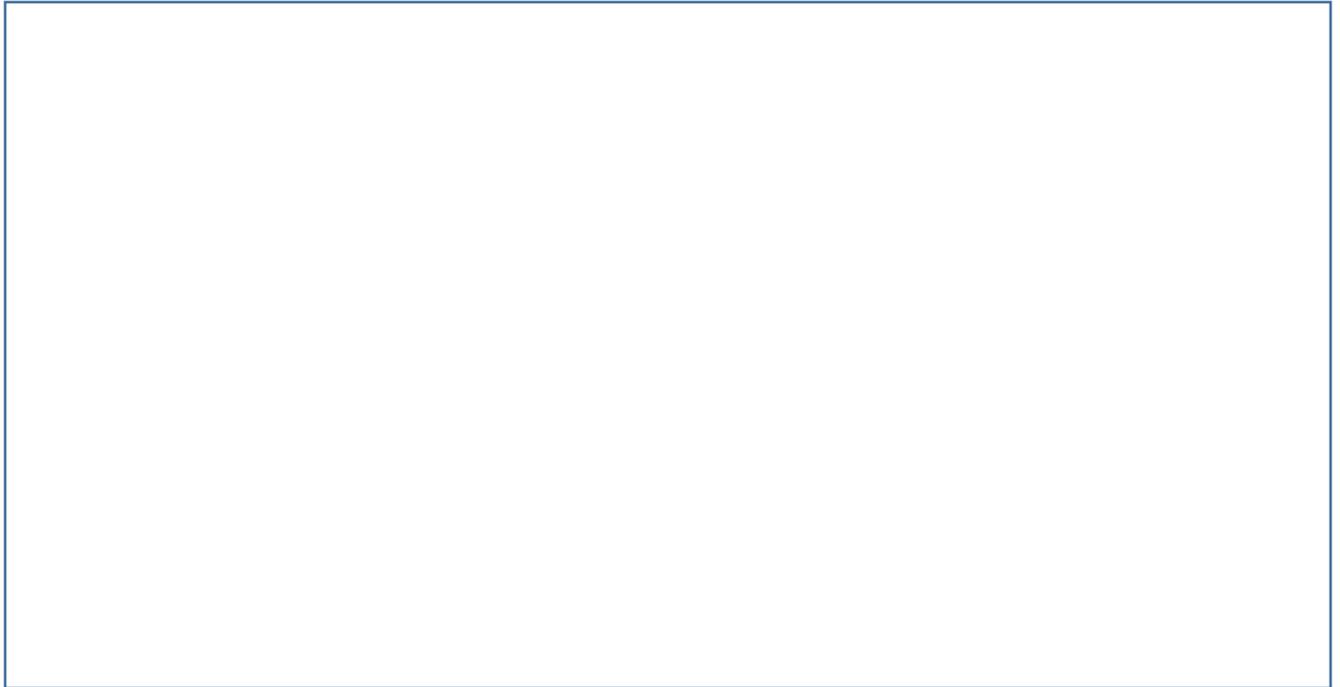




Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Medicina de Urgencias

TÍTULO DE TESIS

NIVELES DE CALCIO SÉRICO Y SU ASOCIACIÓN CON AUMENTO DEL HEMATOMA INTRACRANEANO EN PACIENTES ADULTOS CON HEMORRAGIA CEREBRAL PARENQUIMATOSA NO TRAUMÁTICA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS.





RESUMEN.

Niveles de calcio sérico y su asociación con aumento del hematoma intracraneano en pacientes adultos con hemorragia cerebral parenquimatosa no traumática en el servicio de urgencias.

Dra. Karen Yudith Sánchez De La Rosa Dr. Jorge Alfredo García Hernandez Dr. Juan Fernando Vidrio Muñoz.

INTRODUCCION:

La hemorragia intracerebral espontanea supone del 10 al 15% de todos los ictus, la gravedad de esta depende del sitio de localización y la extensión del hematoma, siendo la principal causa desencadenante del ictus hemorrágico es la hipertensión arterial sistémica; su localización más frecuente es en los ganglios basales, esta patología es una de las primeras causas de discapacidad grave con alta tasa de mortalidad: se ha observado que en el 38% de los pacientes con hemorragia intracerebral no traumática el hematoma continúa aumentando dentro de las 24 a 72 horas, siendo el tamaño de la hemorragia de importancia con respecto a morbimortalidad. La hipocalcemia se asocia al crecimiento del hematoma, los mecanismos aún no se han establecido pero se cree que es por su participación en la cascada de coagulación.

OBJETIVO:

Determinar la asociación de los niveles de Calcio sérico con aumento del hematoma intracraneano en pacientes adultos con hemorragia cerebral parenquimatosa no traumática en el servicio de urgencias

MATERIAL Y METODOS:

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, longitudinal, tamaño de muestra calculado con fórmula de poblaciones finitas, para un total de 76 pacientes con técnica de muestreo no probabilístico por conveniencia de casos consecutivos. Lugar urgencias del HGZ 50, Tiempo: diciembre 2018 a diciembre de 2019. Se incluyeron a los pacientes de ambos sexos, con autorización bajo consentimiento informado que ingresaron a urgencias con hemorragia intracraneana (hallazgos clínicos y TAC de cráneo con hiperdensidad de 56 a 76 Un Hounsfield y medición de hematoma al ingreso y a las 24hr), además de niveles de calcio sérico al ingreso. Herramienta con estadística descriptiva además de correlación de Spearman para variables cuantitativas. Recursos: Humanos asesores clínicos, metodológicos y residente de urgencias, recurso material tomógrafo marca Toshiba scanner aquilón modelo CXXG-012^a, Espectrómetro Cobas 6000 roche número de serie 15V8-06 (para medición del calcio sérico).

RESULTADOS: RESULTADOS: Se incluyeron 76 pacientes, 20 mujeres (26.3%) y 56 hombres (73.7%), con edad promedio de 52.2 ± 19.32 y 54.2 ± 15.28 , respectivamente. En los pacientes que al ingreso presentaron nivel de calcio menor a 8.4 md/dl, se reportó un mayor tamaño del hematoma inicial, siendo la relación negativa en su estadístico de Spearman, $rs = -0.236$, $P = 0.040$, mientras que el tamaño final del hematoma no tuvo relaciona con el nivel de calcio sérico $rs = -0.209$, $P = 0.070$.

CONCLUSIONES: Se observó asociación negativa baja con significancia estadística entre el nivel de calcio sérico y el tamaño del hematoma al ingreso.



AGRADECIMIENTOS

A quien en todo momento está conmigo ayudándome a enfrentar las adversidades de la vida, quien me ha dado fortaleza y saca lo mejor de mí, aun en los días más oscuros, al que me dio a mis padres, hermanos, sobrinos y ahora me deja disfrutar de mi esposo e hija, gracias al único que tiene el control de la vida.

Gracias Dios.

ÍNDICE

RESUMEN	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACIÓN.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
HIPÓTESIS.....	9
HIPOTESIS ALTERNA:.....	9
OBJETIVOS.....	10
SUJETOS Y MÉTODOS.....	11
VARIABLES	13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
ÉTICA.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	26
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30
ANEXOS.....	¡Error! Marcador no definido.
CARTA DE ACEPTACIÓN DEL PROTOCOLO.....	¡Error! Marcador no definido.
CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	¡Error! Marcador no definido.
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	¡Error! Marcador no definido.
INFORME TÉCNICO.....	¡Error! Marcador no definido.

ÍNDICE DE CUADROS

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de acuerdo al calcio.....23

Tabla 2. Características clínicas y demográficas de los pacientes respecto a la supervivencia.....25

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Figura 1. Características clínicas del grupo de estudio.....	17
Figura 2. Concentraciones de calcio en el grupo de estudio.....	18
Figura 3. Localización del hematoma.....	18
Figura 4. Tamaño del hematoma inicial y subsecuente.....	19
Figura 4.1 Seguimiento de pacientes.....	20
Figura 4.2 Correlación del calcio con el tamaño del hematoma.....	21
Figura 5. Tamaño del hematoma respecto al grupo de niveles de calcio.....	22
Figura 6. Motivo de egreso respecto al grupo de niveles de calcio.....	23
Figura 7. Tamaño del hematoma respecto al grupo de niveles de calcio.....	24

ANTECEDENTES.

La hemorragia intracerebral representa del 10-15% de todos los eventos vasculares cerebrales, estas pueden ser de origen intraparenquimatosa o intraventricular, la intraparenquimatosa se refiere a la extravasación de sangre dentro del parénquima por rotura vascular espontánea, es primaria cuando la presencia de sangre es únicamente en ventrículos por ruptura de plexos coroideos, y secundaria cuando el sangrado es directamente del parénquima cerebral^{1, 2}.

Epidemiología.

La Organización Mundial de la Salud refiere que es la segunda causa de muerte y la primera causa de discapacidad en todo el mundo, la incidencia va de 10 a 33 casos por cada 100, 000 habitantes por año, esta cifra se duplica cada 10 años, después de los 35 años de edad la mortalidad se eleva del 25 al 52% en los primeros 30 días posterior al evento y solo del 12 a 39% de los sobrevivientes son funcionalmente independientes a los 3 meses posterior al evento; Es más frecuente en hombres. La incidencia es alta en raza asiática, intermedia en afroamericana y baja en caucásica³.

Factores de riesgo.

Entre los principales factores de riesgo encontramos la hipertensión arterial sistémica, una edad avanzada, que el paciente sea de sexo masculino, el alcoholismo, tabaquismo, diabetes mellitus, la angiopatía amiloidea, el uso de antitrombóticos, drogas, fármacos simpaticomiméticos, malformaciones arteriovenosas y malformaciones genéticas como la mutación del gen que codifica la subunidad alfa del factor XIII de la coagulación.

El principal factor de riesgo es la hipertensión arterial sistémica la cual esta se presente en el 91% de los casos; En cuanto al alcoholismo se ha observado que su consumo entre 50- 100gr por día aumenta el riesgo de presentar hemorragia intracerebral por alteración en la integridad de los vasos sanguíneos y en la coagulación secundaria a hepatopatía; La angiopatía amiloide se observa en personas de edad avanzada sobre todo en portadores de los alelos e2 y e4 de la apolipoproteína E, en las personas menores de 40 años se asocia a malformaciones arteriovenosas, en las edades intermedias a hipertensión arterial sistémica y después de los 70 años por angiopatía amiloide⁴.

Fisiopatología.

La hipertensión arterial afecta predominantemente a las arteriolas perforantes por lo que las hemorragias intracraneales secundarias a hipertensión suelen ser profundas, mientras que el resto de las etiologías se manifiestan por hematomas lobares.

La localización más frecuente es en los ganglios de la base con un porcentaje del 50%(putamen 35%, tálamo 10%, caudado 5%), lobares con 30%, cerebelo 15%, protuberancia 5%, intraventricular 1%^{4,5}.

El sangrado arterial provoca la aparición súbita de un coágulo con efecto de masa cerebral que condiciona necrosis del parénquima perilesional, esto provoca la compresión de capilares y arterias circundantes condicionando su ruptura lo que aumenta la periferia del coágulo a esto se le conoce como lesión primaria. Si el tamaño del hematoma es pequeño se presentarán mecanismos de compensación, como la compresión ventricular, borramiento de cisternas, surcos, y cambio en las resistencias vasculares, si la lesión es de mayor tamaño, no serán suficientes los sistemas compensadores y habrá un aumento del volumen sanguíneo con formación de edema y desplazamiento de estructuras cerebrales aumentando así la presión intracraneal y la presión de perfusión cerebral presentando un riesgo mayor de herniación y muerte; Un porcentaje del 36 al 50% tienen invasión al sistema ventricular provocando hidrocefalia.

A la activación los mediadores proinflamatorios y de la trombina se le conoce como lesión secundaria. En cuanto a los tipos de edema que se presentan, podemos encontrar el citotóxico y vasogénico los cuales se empiezan a instaurar en las primeras 24 horas, incrementándose hasta el quinto día de evolución (ver cuadro 1).

Cuadro 1:

Mecanismos fisiopatológicos implicados en la hemorragia intracerebral

Fases	Eventos	Tiempo	Mecanismos
1.-Proceso patológico	Rotura vascular	1-10seg.	Cambios vasculares crónicos
2.-Origen del hematoma	Formación del hematoma	Menor a 1hra	Hipertensión arterial sistémica, trastornos de coagulación.
3.-Progresión / Crecimiento	Expansión del hematoma	1-6hrs	Hipertensión arterial sistémica, lesión tisular y vascular perihematoma
4.-Lesión secundaria	Formación de edema	24-72hrs	Toxicidad humoral y celular, degradación de sangre

Escudero Augusto D, Marqués Álvarez L, Taboada Costa F. Actualización en hemorragia cerebral espontánea. Medicina Intensiva. 2008;32(6):282-295²

Todos estos son los mecanismos responsables del empeoramiento neurológico debido al crecimiento del hematoma, isquemia perilesional y el edema; ^{4, 2}.

Clínica:

Cuando el paciente cursa con aumento de la presión intracraneal va a presentar síntomas como cefalea, náusea y vómito. La hemorragia intracerebral en el 90% de los casos se manifiesta como un déficit neurológico focal dependiente de la localización del sangrado, en la hemorragia supratentorial el déficit neurológico es sensitivo y motor contralateral, en las infratentoriales presentan compromiso de nervios craneales, ataxia, nistagmus y disimetría, los signos meníngeos se presentan en la hemorragia intracerebral con afectación al sistema ventricular o espacio subaracnoideo.

La hemorragia intracerebral se consideraba estática, es decir que al presentar el sangrado se formaba un coágulo impidiendo su extensión; mediante el seguimiento por tomografía se demostró que el hematoma continúa en crecimiento, Brott demostró que las hemorragias continúan en aumento en el 26% durante la primera hora y 38% en las siguientes 20 horas, este suceso contribuye al deterioro neurológico en las primeras 24 horas^{6, 2}.

Estudios diagnósticos.

La tomografía computada y la resonancia magnética confirman el diagnóstico, determinan el tamaño, la extensión y localización de la hemorragia.

La TAC es el estudio de elección por su alta sensibilidad y especificidad, puede identificar malformaciones arteriovenosas o aneurismas, la resonancia magnética identifica cavernomas y delimita el edema perihematoma.

La angiografía está indicada cuando no se identifica la etiología de la hemorragia y en casos de localización no habitual, esta es más empleada en jóvenes.

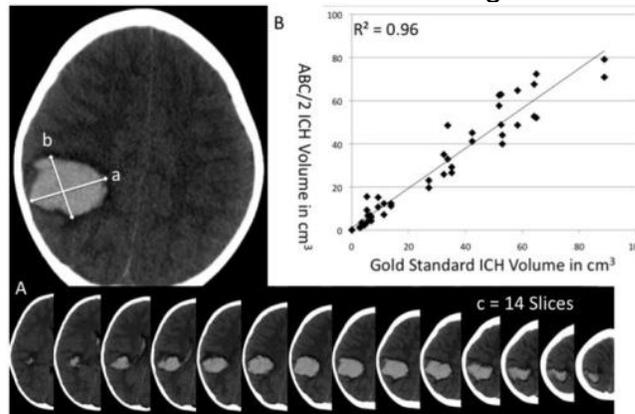
Las hemorragias intracraneales se dividen en cinco etapas que son: hiperagudo si es menor de 12 horas; agudo de 12 ha 2 días; temprano subagudo de 2-7 días; tardío subagudo de los 8 días a 1 mes; y crónico mayor de 1 mes.

La extensión de la hemorragia intracerebral se puede calcular con la fórmula fundamentada en cálculo del volumen de una esfera o elipsoide: $A \times B \times C / 2$

Donde A: es el diámetro máximo del hematoma, B: es perpendicular a A, y C: es el número de cortes en los que se visualiza el hematoma multiplicado por el grosor entre cortes sucesivos (ver imagen1) ^{7,8,9}.

Imagen 1.-

Método de estimación de volumen de la hemorragia mediante la fórmula $A \times B \times C / 2$



Kleinman J, Hillis A, Jordan L. ABC/2: estimating intracerebral haemorrhage volume and total brain volume, and predicting outcome in children. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010;53(3):281-28410.

Tratamiento.

El tratamiento busca evitar el aumento de la hemorragia y de la presión intracraneal además de delimitar o evitar el deterioro neurológico y prevenir las crisis convulsivas⁸.

Al ingreso en el servicio de urgencias se deberá mantener las medidas de soporte vital y solicitar paraclínicos de apoyo para confirmación diagnóstica.

El tratamiento se divide en médico y quirúrgico; El manejo médico incluye la hemostasia, medidas para disminuir la presión intracraneal, medidas preventivas, esto incluye verificar la permeabilidad de la vía aérea, elevar la cabecera de la cama de 30 a 45° como medida de neuroprotección, vigilar el patrón respiratorio y si la saturación de oxígeno es menor de 92% se deberá apoyar con una mascarilla de oxígeno para mantener saturación por arriba de este valor; Un tercio de los pacientes con hemorragia intracraneal presentan alteración en el estado de conciencia o disfunción de la musculatura bulbar requiriendo manejo avanzado de la vía aérea, para valorar esta situación nos podemos apoyar utilizando la escala de coma de Glasgow, si tenemos una puntuación igual o menor a 8 se procede a la colocación de tubo endotraqueal.

Es necesaria la monitorización estricta en las primeras 72 horas, evaluando constantemente la escala de NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) y la escala de coma de Glasgow.

Hemodinámicamente debemos mantener cifras tensionales óptimas y recordar que una disminución agresiva de la presión arterial aumenta el riesgo de isquemia cerebral en pacientes hipertensos, las guías recomiendan bajar la presión sistólica menor a 180 mmHg, aunque un estudio llamado INTERACT evidenció que una reducción de la tensión arterial a límites normales fue factible y bien tolerada,

pareciendo reducir el crecimiento del hematoma, estos resultados aún se encuentran en controversia; En cuanto a lo metabólico se sabe que la hiperglucemia se asocia a mal pronóstico, se recomienda evitar la administración de solución glucosada e iniciar insulina intravenosa si la glucosa se encuentra por arriba de 155mg/dl, si los niveles de glucosa están por debajo de 70 mg/dL entonces es justificable el uso de dextrosa al 10% o al 20%.

Debemos asegurar un aporte de 2000ml de solución salina en 24hrs si las condiciones lo permiten, y el ayuno debe ser durante las primeras 24 horas para prevenir el riesgo de bronco aspiración evaluando si es necesaria la colocación de sonda nasogástrica dentro de las primeras 72 horas; En cuanto a la uresis si se presenta retención debemos utilizar sonda urinaria.

El control térmico debe ser vigilado cada 4 a 6 horas manteniéndose menor o igual a 37.5°C si es necesario podemos apoyarnos con antipiréticos.

El manejo con anticoagulantes se deberá suspender ya que un déficit en los factores de coagulación y la trombocitopenia puede contribuir al crecimiento de la hemorragia intracerebral, podemos valorar el reinicio de estos fármacos según el riesgo trombótico; En las hemorragias profundas el riesgo de recurrencia de la hemorragia es menor, siempre y cuando la presión arterial se encuentre controlada aquí se podrá reiniciar la anticoagulación en 7 a 14 días posterior al evento; Los pacientes con deficiencia de factor de coagulación o trombocitopenia grave deben ser tratados con los factores de coagulación y plaquetas; Los pacientes en tratamiento anticoagulante con hemorragia intracerebral aunado a un INR elevado debe recibir protrombina intravenosa, vitamina K, además de plasma hasta normalizar las cifras de INR. Los pacientes que han sido tratados con heparina intravenosa que presenten un TTP prolongado deben ser medicados con sulfato de protamina; Los pacientes con hemorragia intracerebral que han sido sometidos a tratamiento trombolítico deben recibir una transfusión de plasma fresco y plaquetas o fármacos antifibrinolíticos como el ácido aminocaproico o el ácido tranexámico.

Para la prevención de trombosis venosa profunda y trombo embolia pulmonar podemos utilizar las medias de compresión a partir del primer día, es posible administrar tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular.

Para evitar crisis convulsivas podemos administrar anti convulsivos indicados solo si los pacientes con hemorragia intracerebral presentan convulsiones, el tratamiento profiláctico con anticonvulsivos no está justificado.

Las causas de hipertensión intracraneal en la hemorragia es por el efecto de masa y por el desarrollo de hidrocefalia, para la monitorización se puede utilizar la técnica de doppler transcraneal como método no invasivo, los dispositivos implantables aumentan el riesgo de hemorragia e infección; Las medidas empleadas para disminuir la presión intracraneal son elevar la cabecera de la cama de 30 a 45°, evitar los factores como fiebre, vomito, tos, dolor e hipertensión arterial sistémica, la osmotherapia con manitol o furosemida es efectiva en estos casos.

El objetivo principal del tratamiento quirúrgico es la reducción de la presión intracraneal, la técnica más empleada es la craneotomía con evacuación del hematoma, existen técnicas como la cirugía guiada con esterotaxia combinada con trombosis local, también se puede emplear la aspiración endoscópica y la craniectomía descompresiva, esto se reserva para hemorragias lobulares mayores de 30ml situadas a menos de 1 cm de la corteza cerebral que se acompañe con deterioro neurológico, no se recomienda una cirugía evacuadora en hemorragias profundas y en hemorragias de cerebelo de 3 o más cm con oclusión del ventrículo, la cisterna prepontina, la compresión del tronco encefálico aunado a deterioro neurológico^{10,11,12,13}.

Se ha sugerido que el factor hipocalcemia la cual es definida como un valor menor o igual a 8.4mg/dl está asociada con el crecimiento de la hemorragia intracerebral, los mecanismos aún son desconocidos, pero se cree que se debe a que el calcio sérico interviene en la función plaquetaria y en la cascada de la coagulación, esto explica la hemostasia alterada, otra posibilidad es que el calcio sérico induce la relajación arterial con la reducción secundaria de la presión arterial, por lo tanto al disminuir los valores séricos de calcio se incrementa la presión arterial condicionando el aumento del hematoma; En un estudio de cohorte prospectivo con 2103 pacientes Morotti y colaboradores observaron que la hipocalcemia se correlaciona con mayor tamaño de la hemorragia intracerebral y con más frecuencia en la expansión del hematoma, aunque solo el 10.9% de la población incluida en este estudio tuvo un nivel de calcio reducido, estos pacientes presentaron mayor tasa de mortalidad a 30 días.

Los niveles bajos de calcio producen vasoconstricción y por lo tanto aumento de la presión arterial esto podría explicar el aumento del sangrado y expansión del hematoma; Debemos tener en cuenta que los pacientes con hipertensión arterial sistémica están en control farmacológico con diuréticos y esto puede darnos niveles bajos de calcio^{14, 15}.



JUSTIFICACIÓN.

El evento vascular cerebral representa una de las patologías con mayor impacto en la población ya que su variante hemorrágica es la causa número uno de discapacidad a nivel mundial, además de la repercusión social y económica de la población afectada. Un factor que influye en la evolución tórpida de estos pacientes es el tamaño de la hemorragia (o hematoma) el cual se encuentra inversamente proporcional a la perfusión y por lo cual, hematomas de mayor tamaño implican mayor lesión cerebral por ende, el volumen de la hemorragia tiene valor predictivo en cuanto a nivel de daño o secuela neurológica además que es uno de los predictores de mortalidad ya que a mayor volumen incrementa la morbimortalidad.

Algunos reportes asocian entre los niveles bajos de calcio sérico con un aumento del volumen del hematoma en los pacientes con hemorragia intracerebral intraparenquimatosa no traumática, sin embargo en nuestro país no se ha establecido dicha asociación ya que no hay estudios acerca de esto.

Este proyecto tiene como objetivo determinar si existe asociación entre los niveles bajos de calcio sérico y el aumento en la extensión del hematoma en la hemorragia intracerebral intraparenquimatosa no traumática posterior a las 24 horas del ictus. En el área de urgencias, donde el manejo inicial y la estabilización de los pacientes es el punto primario, es muy valioso contar con herramientas que nos permitan vislumbrar aquellos pacientes con mayor probabilidad de una evolución inadecuado o de complicaciones, con lo cual se podrían establecer estrategias de manejo específicas en el tratamiento de estos pacientes. En este caso, el poder determinar la utilidad de la hipocalcemia en estos pacientes nos podría beneficiar como grupo médico en cuanto a optimizar recursos o proponer protocolos de tratamiento dirigidos e evitar las complicaciones, con lo cual se podría mejorar la capacidad resolutoria del servicio y posiblemente elevar la calidad de atención de nuestra población usuaria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El evento vascular cerebral es la segunda causa de muerte a nivel mundial y de estos el 10-15% son de la variante hemorrágica estimándose una incidencia de 24.6 por cada 100,000 habitantes siendo más frecuente en hombres que mujeres. En nuestro país en el año 2000 se reportaron más de 25,000 defunciones debido a evento vascular cerebral no especificando su variante, incrementándose en 2008 con más de 30.000 defunciones, observándose un aumento en la frecuencia de los casos en menores de 65 años quienes presentaron factores de riesgo como diabetes e hipertensión entre los principales, en cuanto las áreas geográficas con más incidencia destacaron siete estados de la república como estado de México, Hidalgo, Michoacán, Oaxaca, Veracruz, Yucatán y zacatecas; En 2008 San Luis Potosí estaba en el lugar número 26 presentando una tasa de mortalidad del 29.3% por cada 100,000 habitantes según el INEGI y secretaria de salud; Cabe mencionar que estos lugares no coinciden con los estados de mayor prevalencia de factores de riesgo, por ejemplo Oaxaca tiene baja prevalencia de diabetes, hipertensión y obesidad

La valoración clínica para la identificación temprana del ictus hemorrágico es de suma importancia para localizar el daño de deterioro neurológico y con la ayuda de tomografía nos orientamos acerca del tratamiento requerido ya sea solo médico o quirúrgico; La hemorragia intracerebral intraparenquimatosa no traumática no tiene comportamiento monofásico, sino que el hematoma continúa creciendo en las primeras 24 horas posterior a presentar el evento, entre mayor sea el volumen del hematoma aumenta la probabilidad de discapacidad grave y muerte; Tenemos establecidos factores de riesgo comunes en esta población sin embargo en nuestro país no hemos concretado si entre estos factores de riesgo se asocia la hipocalcemia con aumento del hematoma intracerebral.

En los eventos vasculares cerebrales esta indicados los estudios de imagen para delimitar la extensión del daño, y como sabemos que el hematoma continua en aumento a las 24 horas está justificada la toma de nuevo estudio para revalorar, se investigaran los niveles de calcio sérico al ingreso del paciente y con la medida del hematoma por tomografía simple de cráneo a través de formula $AxBxC/2$ indagaremos si hay mayor incremento de la hemorragia en pacientes con niveles bajos de calcio sérico.

Por ello se desarrolla la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la asociación entre los niveles de Calcio sérico y el aumento del hematoma intracraneano en pacientes adultos con hemorragia cerebral parenquimatosa no traumática en el servicio de urgencias?



HIPÓTESIS.

HIPOTESIS ALTERNA:

Los niveles bajos de calcio (igual o menor a 8.4 mg/dl) se asocian a un aumento del hematoma en los pacientes adultos con hemorragia cerebral parenquimatosa no traumática en el servicio de urgencias

HIPOTESIS NULA:

No existe asociación entre los niveles de calcio sérico con el aumento del hematoma en los pacientes que presentan un evento vascular cerebral hemorrágico intraparenquimatoso que ingresan al servicio de urgencias del HGZ #50 de San Luis Potosí.



OBJETIVOS.

GENERAL : Determinar la asociación entre los niveles de Calcio sérico y el aumento del hematoma intracraneano en pacientes adultos con hemorragia cerebral parenquimatosa no traumática en el servicio de urgencias del HGZ 50 San Luis Potosí.

ESPECIFICOS: Cuantificar los niveles de calcio y albúmina sérica al ingreso de los pacientes adultos con hemorragia cerebral parenquimatosa no traumática en el servicio de urgencias.

Realizar Tomografía axial computada simple de cráneo al ingreso y a las 24 horas en los pacientes adultos con hemorragia cerebral parenquimatosa no traumática.

Medir tomográficamente el tamaño de hematoma al ingreso y a las 24 horas mediante la fórmula $(A \times B \times C) / 2$

Determinar características socio demográficas de los pacientes con hemorragia cerebral parenquimatosa no traumática en el servicio de urgencias.

Observar la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes adultos que ingresan con hemorragia cerebral parenquimatosa no traumática al servicio de urgencias.



SUJETOS Y MÉTODOS.

Tipo de estudio: Observacional.

Diseño de estudio: Prospectivo. Descriptivo, analítico

Características del estudio: Longitudinal

Unidad de investigación: Pacientes ingresados al servicio de urgencias del HGZ #50 con hemorragia intracraneana no traumática.

Lugar del estudio: Servicio de Urgencias Hospital General de Zona No 50 IMSS San Luis Potosí, San Luis Potosí.

Tiempo: Diciembre del 2018 a Diciembre del 2019

Tipo de muestreo: No probabilístico por conveniencia de casos consecutivos.

Calculo de muestra: Se calcula mediante la fórmula de poblaciones finitas. En base a los reportes del Departamento de Archivo clínico de la Unidad HGZ 50 de San Luis Potosí se reportaron 58 pacientes con diagnóstico de evento cerebral hemorrágico en el año 2016 y en el 2017 de 124 pacientes, por lo cual consideramos como una población promedio de 91 pacientes. Consideramos además una probabilidad del 15% en base a lo reportado en la literatura, intervalo de confianza del 95% y un error de 5%.

$$\text{Fórmula: } n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot q}{d^2 \cdot (N-1) + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

$$N = 90$$

$$p = 0.15$$

$$q = 0.85$$

$$d = 0.05$$

$$Z = 1.96$$

$$\text{Fórmula: } n = \frac{90 \cdot 1.96^2 \cdot 0.15 \cdot 0.85}{0.05^2 \cdot (90-1) + 1.96^2 \cdot 0.15 \cdot 0.85} = 64$$

Mas incremento de 20% ante posibles pérdidas da un total de 76 pacientes.



CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años

Diagnóstico de Evento vascular cerebral hemorrágico intraparenquimatoso no traumático recibidos en el servicio de urgencias HGZ #50 en un periodo de 1 año.

(Hallazgo Clínico: dos o más criterios como cefalea intensa incapacitante, anisocoria, déficit neurológico agudo, datos de focalización neurológica.

Hallazgo tomográfico: hiperdensidad con Unidades Hounsfield de 56 a 76

UH)

Que cuenten con TAC al ingreso y a las 24 horas para medición del hematoma

Niveles de calcio sérico al ingreso.

Que el paciente o familiar del paciente acepte el ingresar al estudio

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con hemorragia secundaria a traumatismo craneoencefálico

Pacientes con hemorragia subaracnoidea

Pacientes referidos de otra unidad

Pacientes que no acepten ingresar al estudio

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no cuenten con TAC a las 24 horas posteriores al ingreso o con medición del hematoma.

Pacientes que reciban tratamiento quirúrgico de drenaje del hematoma durante

Pacientes que cuenten con familiares que no acepten el ingreso al estudio.

VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIZACION
Niveles de calcio sérico	Independiente	Niveles de calcio en sangre (reajustado al nivel de albumina sérica)	Por muestra sanguínea mediante la fórmula: $Ca \text{ en mg/dl} + 0.8(4\text{-albúmina}) = \text{mg/dl}$	Mg/dl	Cuantitativa continua
Tamaño Del hematoma intracerebral intra parenquimatoso .	Dependiente	Colección de sangre en el parénquima cerebral ocasionado por la ruptura de un vaso sanguíneo.	En ml con apoyo de TAC mediante la Formula ABC/2.	MI	Cualitativa nominal
Características sociodemográficas	Control	Variantes primarias y secundarias que impactan directamente en el ser humano para generar alteración en la integridad celular y fisiológica del aparato cardiovascular y que pueden generar enfermedad en este sistema	1.- GENERO Características biológicas que identifican un hombre de una mujer. 2.- EDAD Tiempo transcurrido entre el nacimiento y la fecha actual de un ser vivo 3.- HAS Elevación de las cifras tensionales en parámetros de anormalidad por arriba de 140 sistólica y/o 90 diastólica 4.- DIABETES Estado patológico en el que los niveles de glucemia se encuentran	Masculino/ Femenino Años mmHg Mg/dl Índice tabáquico Cigarrillos al	Cualitativa nominal



			arriba del límite máximo en 1 determinación	día * años/ 20		
			5.- TABAQUISMO Consumo de cigarrillos o sus derivados.	Si/No		
			6.-ETILISMO: consumo de bebidas alcohólicas	Si/No		
			7.-Uso de fármacos anti trombóticos Tratamiento farmacológico que actúa a nivel de la cascada de la coagulación.			
Mortalidad intra hospitalaria	Control	Enfermedad o lesión que desencadenó la sucesión de eventos patológicos que condujeron directamente a la muerte, o las circunstancias del accidente o acto de violencia que produjeron la lesión mortal en la estancia hospitalaria	Defunción del paciente durante su internamiento, por la patología a su ingreso o complicaciones de la misma	Si/No		CUALITATIVA NOMINAL DICOTOMICA



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó estadística descriptiva con media, mediana, moda, frecuencias, rangos, porcentajes. Así mismo correlación de Spearman para las variables cuantitativas. Utilizamos el programa Spss.22

ÉTICA.

Según la declaración de Helsinki, el presente estudio consideró las recomendaciones para la investigación biomédica en seres humanos, la cual se adaptó en la 18a Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki en 1964. Conforme a la norma oficial de investigación, se sujetó a su reglamentación ética y se respetó la confidencialidad de los datos asentados en el protocolo. El estudio representa RIESGO MÍNIMO para los pacientes, ya que la información se obtendrá de los expedientes médicos y muestras de laboratorio.

Este trabajo se apega a lo establecido en la Ley General de Salud, en su TITULO QUINTO, CAPITULO ÚNICO, Art 100, este protocolo de investigación se desarrollará conforme a lo siguiente:

I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;

III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;

IV. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.

V. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

El protocolo de investigación será revisado por el comité de investigación y ética médica local para su autorización y validación previa.

Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos en el presente estudio, los cuales serán utilizados exclusivamente para este protocolo.

RESULTADOS.

En el presente estudio se incluyeron 76 pacientes adultos con hematoma intracraneano atendidos en el servicio de urgencias del HGZ 50 SLP, de los cuales, 20 pertenecen al género femenino (26.3%) y 56 pertenecen al género masculino (73.7%), con edad promedio de 52.2 ± 19.32 y 54.2 ± 15.28 , respectivamente, sin diferencia ($P = 0.701$) entre géneros. En este grupo de estudio, 20 pacientes cursaban con diabetes mellitus, 32 hipertensión arterial sistémica, 42 reportaron ser fumadores, 37 consumían alcohol y 6 consumían fármacos antitrombóticos (Figura 1).

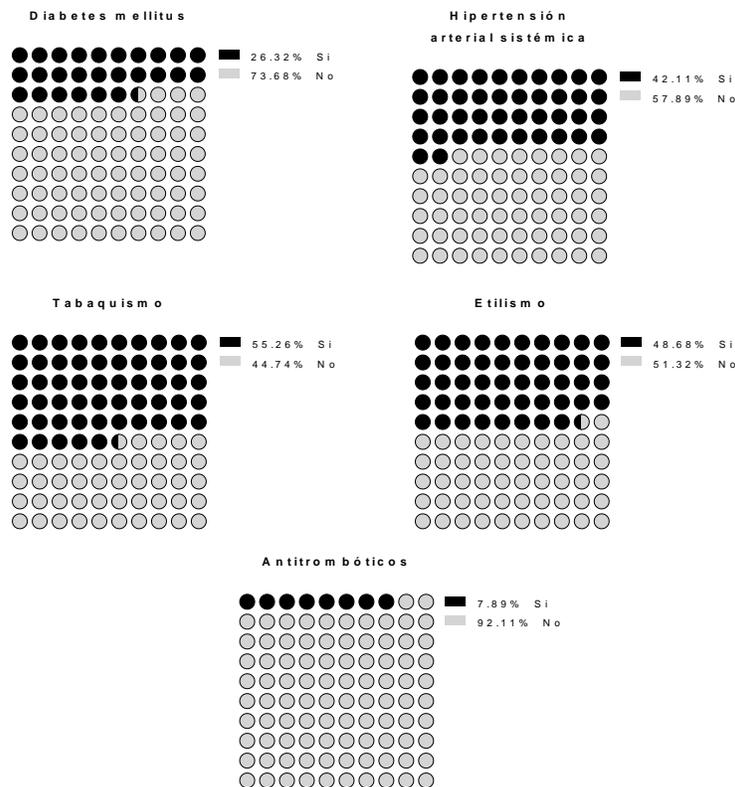


Figura 1. Características clínicas del grupo de estudio

Las concentraciones de calcio sérico al momento del ingreso se muestran en la Figura 2, de acuerdo a estos niveles, 22 (28.9%) pacientes presentaron niveles menores a 8.4 mg/dL y 54 (71.1%) niveles iguales o mayores a 8.4 mg/dL.

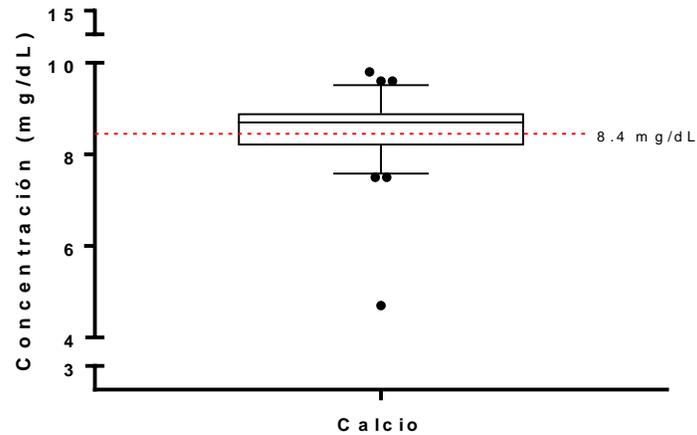


Figura 2. Concentraciones de calcio en el grupo de estudio

En la Figura 3 se muestra la localización del hematoma en los pacientes incluidos en el grupo de estudio, en donde se observa que la mayor frecuencia se observa en el temporal y el parietal. En la Figura 4 se muestra el tamaño inicial y subsecuente del hematoma. Durante el seguimiento de los pacientes, 22 presentaron resangrado y 11 fallecieron (Figura 5).

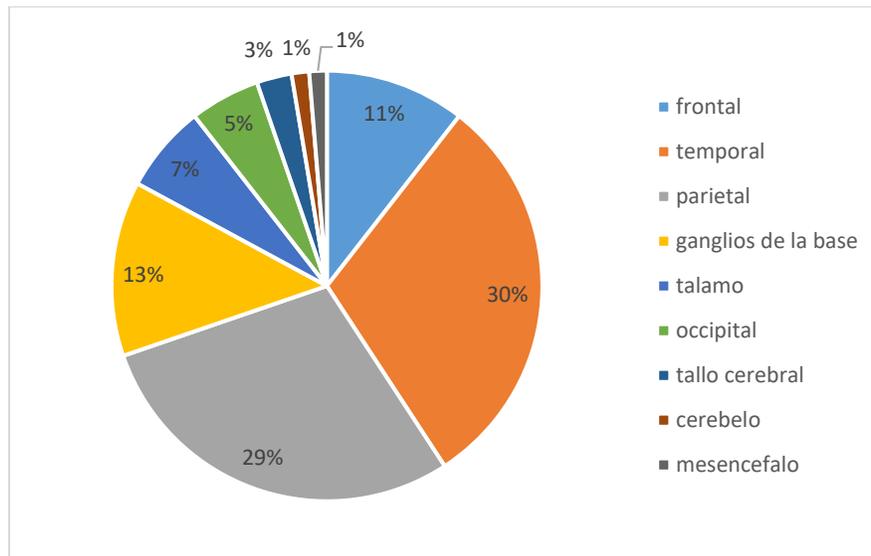


Figura 3. Localización del hematoma

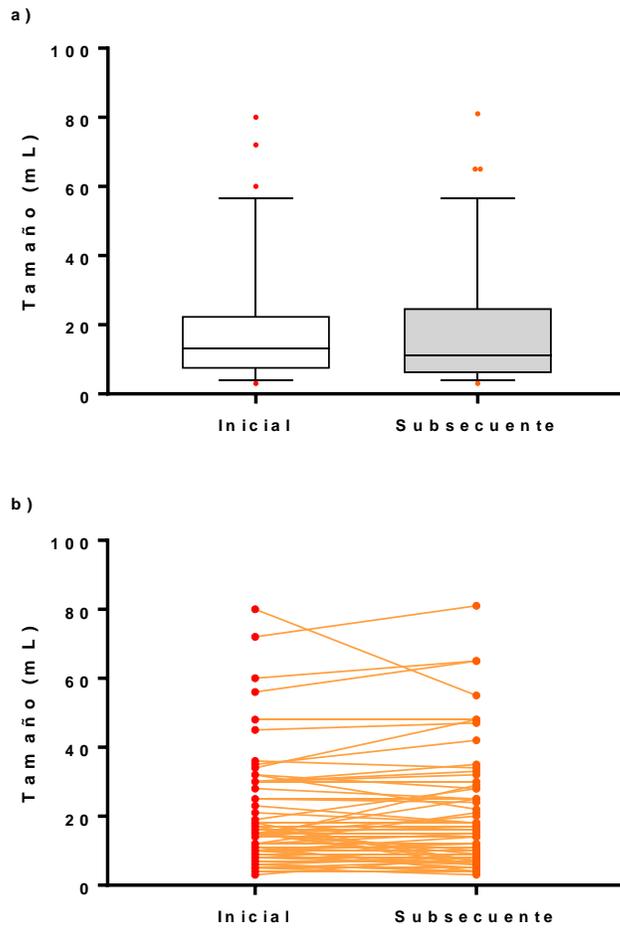


Figura 4. Tamaño del hematoma inicial y subsecuente
a) Rangos intercuartil, b) Progresión por caso

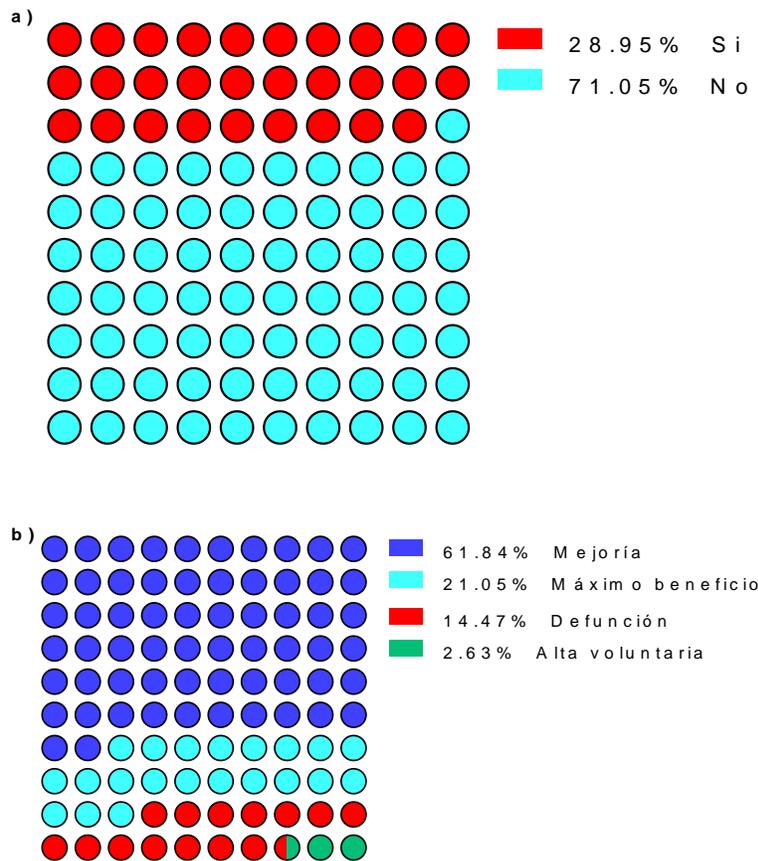


Figura 4.1 Seguimiento de pacientes
 a) Resangrado, b) Egreso

En los pacientes que al ingreso presentaron nivel de calcio menor a 8.4 mg/dl, se reportó un mayor tamaño del hematoma inicial, siendo la relación negativa en su estadístico de Spearman ($r_s = -0.236$, $P = 0.040$ y $r_s = -0.209$, $P = 0.070$) con un valor bajo pero con significancia estadística; Los valores del calcio al ingreso no mostraron relación con el tamaño final del hematoma final (Figura 5); de la misma forma, al analizar el tamaño del hematoma al dividir al grupo de estudio con el punto de corte de 8.4 mg/dL, se observa diferencia en el tamaño inicial, mas no en el final (Figura 6).

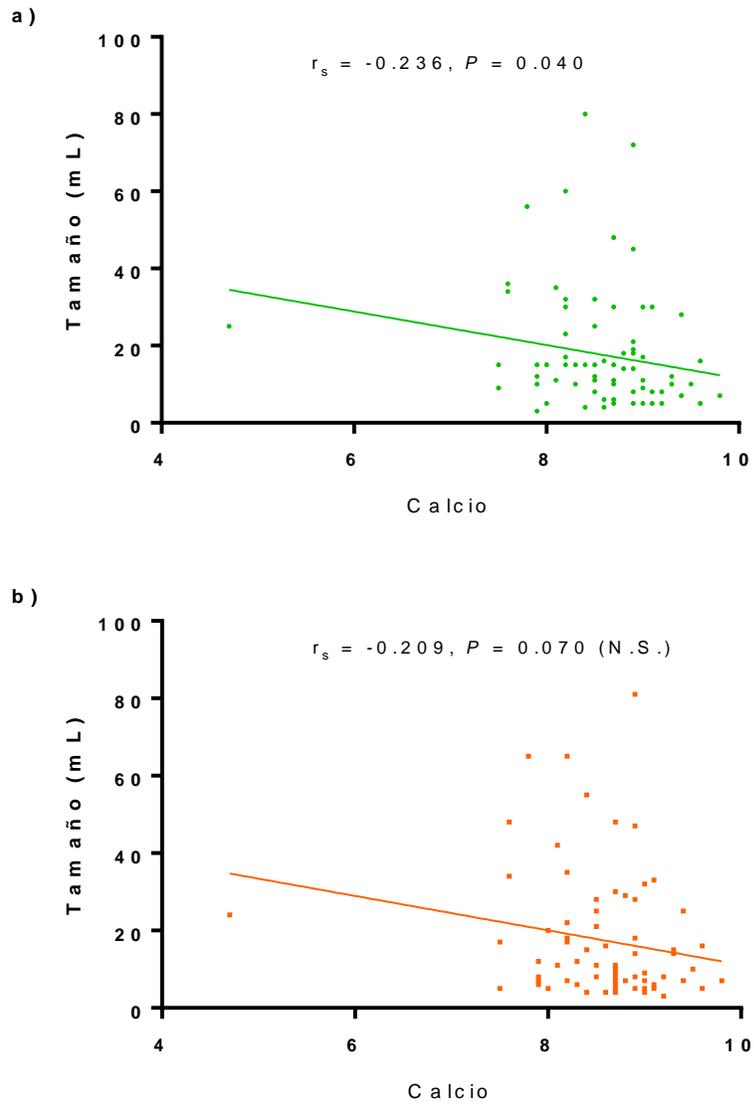


Figura 4.2 Correlación del calcio con el tamaño del hematoma
a) Inicial, b) Subsecuente;
 r_s : coeficiente de correlación de Spearman; N.S.: no significativo

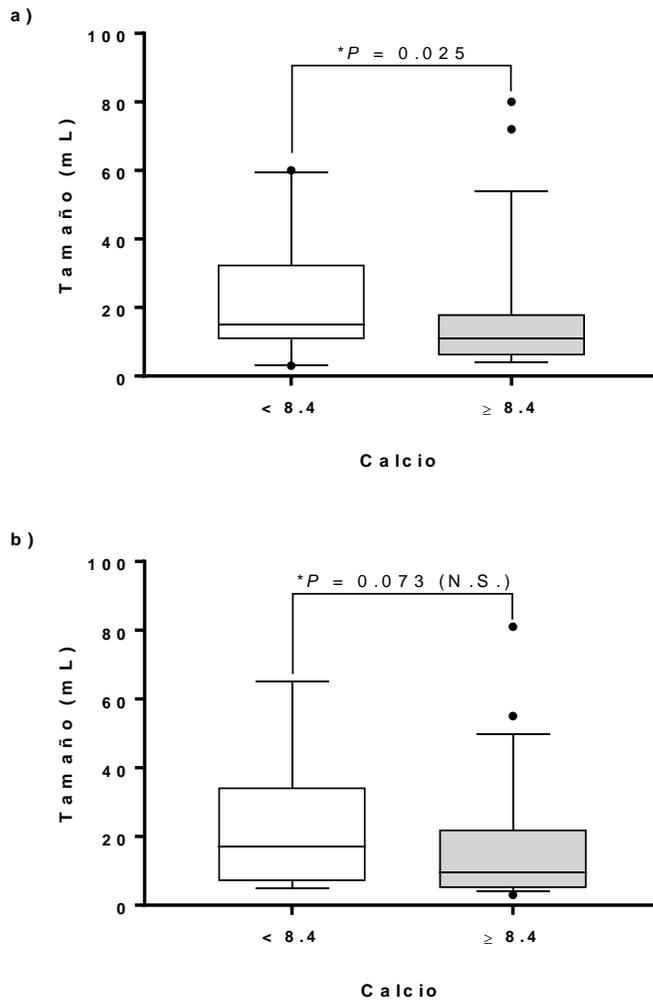


Figura 5. Tamaño del hematoma respecto al grupo de niveles de calcio
 a) Inicial, b) Subsecuente;
 *Prueba U de Mann-Whitney; N.S.: no significativo

Al comparar las características clínicas y demográficas entre los dos grupos de acuerdo a los niveles de calcio se observó una menor edad en los individuos y menor frecuencia de hipertensión arterial sistémica en los pacientes con calcio mayor o igual a 8.4 mg/dL. En este mismo grupo, se observó una tendencia a menor frecuencia de pacientes con resangrado y mayor proporción de egresos por mejoría (Tabla 1 y Figura 6).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de acuerdo al calcio

	< 8.4 mg/dL n = 22	≥ 8.4 mg/dL n = 54	P*
Edad (años, $\bar{x} \pm D.E$)	62.5 ± 13.99	50.1 ± 20.95	0.004 ^{\$}
Diferencia de tamaño (mediana, P₂₅ – P₇₅)	0.0 (-4.5 – 5.0)	0.0 (-2.0 – 0.0)	0.894 (N.S.) [#]
Hombres (n,%)	15 (68.2)	41 (75.9)	0.569 (N.S.) [#]
Diabetes mellitus (n,%)	5 (22.7)	15 (27.8)	0.778 (N.S.) [#]
Hipertensión arterial sistémica (n,%)	14 (63.6%)	18 (33.3%)	0.021 (N.S.) [#]
Tabaquismo (n,%)	10 (45.5)	32 (59.3)	0.316 (N.S.) [#]
Etilismo (n,%)	8 (36.4)	29 (53.7)	0.210 (N.S.) [#]
Fármacos antitrombóticos (n,%)	1 (4.5)	5 (9.3)	0.666 (N.S.) [#]
Resangrado (n, %)	10 (45.5)	12 (22.2)	0.054 (N.S.) [#]

\bar{x} : media; D.E.: desviación estándar; n: número de individuos; %: porcentaje; *Se compararon los grupos correspondientes al género masculino y femenino, ^{\$}t de Student; [#]Exacta de Fisher.

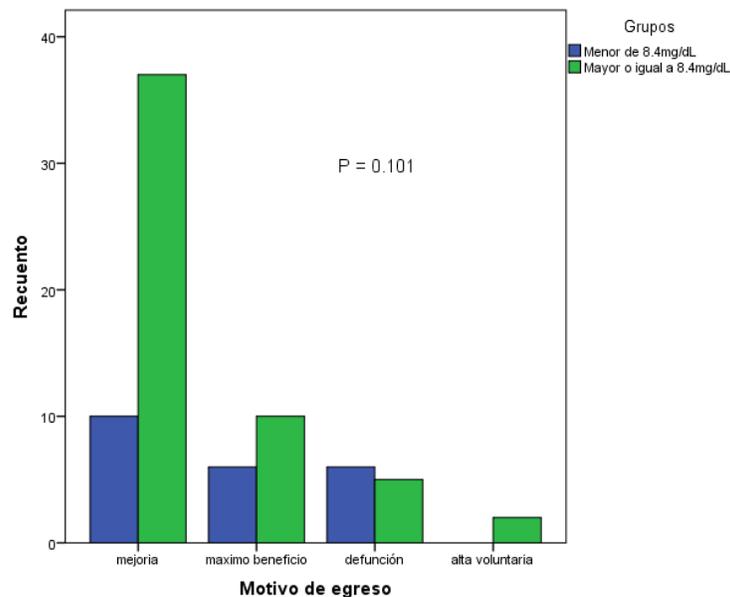


Figura 6. Motivo de egreso respecto al grupo de niveles de calcio

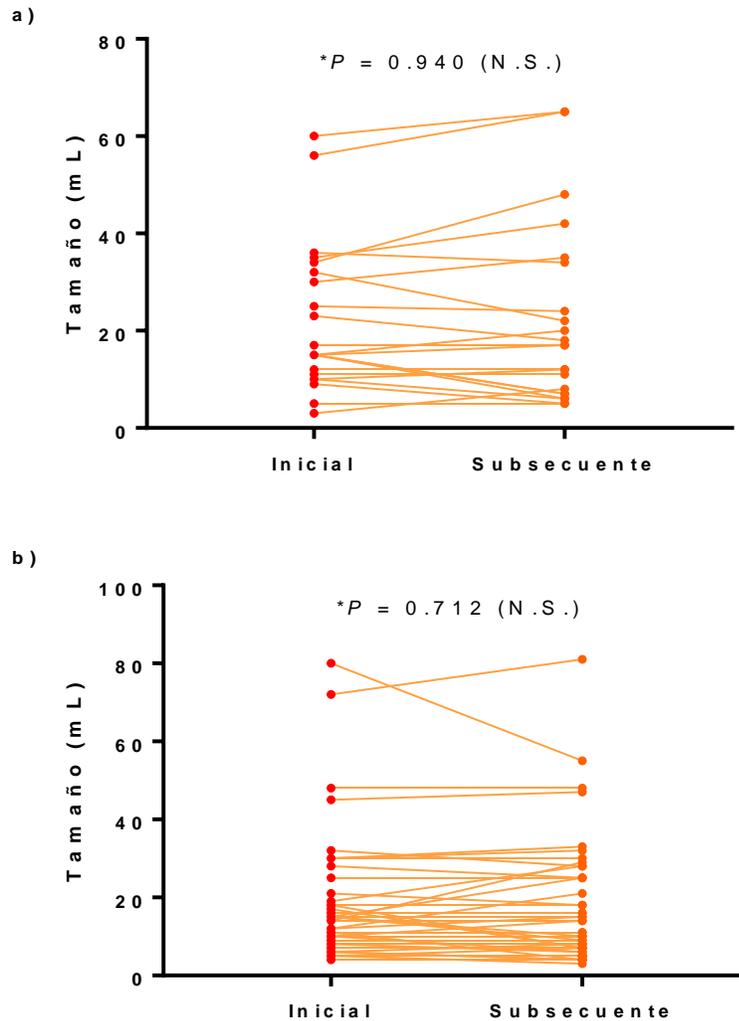


Figura 7. Tamaño del hematoma respecto al grupo de niveles de calcio
 a) <8.4 mg/dL, b) ≥ 8.4 mg/dL;
 *Prueba de Wilcoxon; N.S.: no significativo

Se observó que los pacientes que fallecieron presentaron un mayor tamaño del hematoma inicial y subsecuente, así mismo, se presentó una frecuencia mayor de decesos en aquellos que presentaron resangrado, todo esto, de forma independiente a la edad, género, comorbilidades, niveles de calcio y consumo de fármacos antitrombóticos (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas y demográficas de los pacientes respecto a la supervivencia

	No deceso	Deceso	P*
Edad (años, $\bar{x} \pm D.E$)	52.6 \pm 20.72	60.2 \pm 13.28	0.245 (N.S.) ^{\$}
Grupo etareo (años) (n,%)			
<20	7 (10.8)	0 (0.0)	
20-39	11 (16.9)	0 (0.0)	
40-59	22 (33.8)	4 (36.4)	0.116 (N.S.) [#]
60-79	19 (29.2)	7 (63.6)	
>79	6 (9.2)	0 (0.0)	
Calcio sérico (mg/dL)	8.6 \pm 0.68	8.4 \pm 0.63	0.249 (N.S.) ^{\$}
Calcio sérico >8.4 mg/dL (n,%)	16 (24.6)	6 (54.5)	0.069 (N.S.) [#]
Tamaño del hematoma inicial (cm³) (mediana, P₂₅ – P₇₅)	11.0 (6.0 – 18.0)	28.0 (12.0 – 35.0)	0.012^{&}
Tamaño del hematoma subsecuente (cm³) (mediana, P₂₅ – P₇₅)	9.0 (5.0 – 18.0)	25.0 (20.0 – 42.0)	<0.001^{&}
Diferencia de tamaño (cm³) (mediana, P₂₅ – P₇₅)	0.0 (-2.5 – 0.0)	5.0 (0.0 – 9.0)	0.001^{&}
Hombres (n,%)	47 (72.3)	9 (81.8)	0.717 (N.S.) [#]
Diabetes mellitus (n,%)	18 (27.7)	2 (18.2)	0.717 (N.S.) [#]
Hipertensión arterial sistémica (n,%)	28 (43.1)	4 (36.4)	0.752 (N.S.) [#]
Tabaquismo (n,%)	36 (55.4)	6 (54.5)	>0.999 (N.S.) [#]
Etilismo (n,%)	32 (49.2)	5 (45.5)	>0.999 (N.S.) [#]
Fármacos antitrombóticos (n,%)	6 (9.2)	0 (0.0)	0.584 (N.S.) [#]
Resangrado (n, %)	14 (21.5)	8 (72.7)	0.002[#]

\bar{x} : media; D.E.: desviación estándar; n: número de individuos; %: porcentaje; ^{\$}t de Student; [&]U de Mann-Whitney; [#]Exacta de Fisher.

DISCUSIÓN.

El objetivo de nuestro estudio fue identificar los niveles de calcio sérico y su asociación con el aumento del hematoma intracraneano en pacientes adultos con hemorragia cerebral parenquimatosa no traumática en el servicio de urgencias del HGZ 50 en San Luis Potosí, San Luis Potosí.

La hemorragia intracerebral espontanea se debe a una colección de sangre en parénquima o sistema ventricular no secundario a trauma, dándose lugar a una rápida instalación de disfunción neurológica.¹⁶

Entre los factores asociados que se han reportado se encuentra la edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, alcoholismo, drogas y antitrombóticos. El hematoma se considera bifásico ya que se observa un aumento de este, hasta en el 40% de los casos en las primeras 24 a 72 horas. La localización más frecuente son tálamo- capsular, lobares, cerebrales y pontinas; los hematomas talamocapsulares e infratentoriales se asocian a lesión vascular ocasionada por hipertensión arterial sistémica; cabe resaltar que el 60% de los pacientes con hematomas lobares tienen historia de hipertensión arterial sistémica; también es importante mencionar que en pacientes seniles hay asociación con angiopatía amiloidea, y en los jóvenes generalmente son secundarias a malformaciones vasculares.

El volumen del hematoma es un indicador predictivo, los hematomas menores de 30ml se asocian a mejor pronósticos, en cambio los que superan los 60ml tienen aumento en la mortalidad.^{17, 18}

El objetivo del tratamiento debe ser encaminado a evitar la progresión de la lesión, iniciando el manejo temprano ya sea farmacológico o quirúrgico, y así los pacientes tengan una mejor calidad de vida, y en cuanto al ámbito hospitalario una reducción de costos ya que esto también depende de la gravedad y del pronóstico.^{19, 20}

En los sujetos estudiados observamos una asociación entre la hipocalcemia y un mayor tamaño del hematoma inicial, esta asociación fue baja pero con significancia estadística; con respecto a los niveles de calcio sérico al ingreso y la posibilidad de aumento del tamaño de hematoma no se observó asociación de las variables.

Existen pocos estudios sobre la hipocalcemia y su relación al aumento del hematoma intracerebral. Andrea Morotti y Cols. Publicaron un estudio en septiembre del 2016 de nombre "Serum Calcium Level and Extent of Bleeding in Intracerebral Hemorrhage" tratándose de un análisis retrospectivo con cohorte prospectivo abarcando un periodo de 1994 a 2015, realizando el análisis estadístico en 2016, este estudio incluyó 2103 pacientes del Hospital General De Massachusetts, con diagnóstico de hemorragia cerebral primaria. De sus resultados, el 54.3% fueron hombres, de estos el 10.9% tenía hipocalcemia al

ingreso. Los pacientes con hipocalcemia cursaron con un volumen medio de hematoma basal más alto que los pacientes normocalcémicos, con una $P < 0,001$. Los niveles bajos de calcio se asociaron independientemente con un mayor volumen basal de hemorragia intracerebral ($\beta = -0.13$, $SE = .03$, $P < .001$). Un total de 1393 pacientes fueron sometidos a una tomografía computarizada de seguimiento sin contraste y se incluyeron en el análisis de expansión de la hemorragia intracerebral. En este subgrupo, un nivel de calcio sérico más alto se asoció con un riesgo reducido de expansión de hemorragia intracerebral (odds ratio, 0,55 [IC 95%, 0,35-0,86]; $P = 0,01$), la tasa de mortalidad a los 30 días fue significativamente mayor entre los pacientes con hipocalcemia versus los normocalcémicos en 59.8% respecto al 44.2%. Dichos autores concluyen que los pacientes con un calcio sérico bajo (menor de 8.4mg/dl) tuvieron una mediana más alta en cuanto al volumen basal del hematoma a comparación con los pacientes normocalcémicos, asociando además a la hipocalcemia con mayor riesgo de expansión del hematoma.

En nuestro estudio se incluyeron 76 pacientes de los cuales pudimos observar mayor incidencia en el género masculino esto de acuerdo a la bibliografía esto se asocia a una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares (factores no modificables), además que los hombres resultan ser más consumidores de tabaco y alcohol (factores modificables); Con una edad promedio de 52.2, siendo la localización más frecuente en el lóbulo temporal y parietal, comportándose de manera diferente en la literatura descrita ya mencionada; la comorbilidad frecuente asociada fue hipertensión arterial sistémica respecto a diabetes mellitus, los factores modificables de mayor incidencia fueron tabaquismo, seguido de etilismo y por último solo tuvimos 6 pacientes con antecedente de consumo de fármacos antitrombóticos, de todos los pacientes 22 presentaron re-sangrado del hematoma y 11 fallecieron.

La tasa de mortalidad fue de 14.47%, relacionándose a un mayor tamaño del hematoma inicial y subsecuente, como lo mencionado en la literatura que a mayor volumen mayor tasa de mortalidad, nuestros resultados fueron de forma independiente a la edad, género, comorbilidades, niveles de calcio y consumo de fármacos antitrombóticos

En nuestro grupo de estudio no hubo significancia entre la hipocalcemia con el resangrado, debido al tamaño de la muestra que posiblemente fue insuficiente para encontrar asociación.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Posiblemente sea necesario extender dicho estudio para tratar de observar si con un mayor tamaño de población encontramos cambios entre las variables, así mismo reconocemos que no se realizó una medición del coeficiente de confiabilidad interobservador para mejorar la confianza de la medición del hematoma.

CONCLUSIONES.

- 1.- Se observó que niveles menores a 8.4 mg/dl de calcio sérico al ingreso se correlaciona con un tamaño mayor del hematoma inicial (r_s -0.236, $p=0.040$) no hubo correlación entre nivel sérico de calcio y hematoma final (r_s 0.209, $p=0.070$ n.s)
- 2.- En los pacientes con menor edad tienen una correlación negativa respecto a los niveles de calcio sérico ($p=0.004$), con menor incidencia de comorbilidades, menor recurrencia de re-sangrado y una mayor proporción de egresos por mejoría.
- 3.- Se observó que nuestros pacientes con hemorragia cerebral espontánea tienen mayor incidencia de hipertensión arterial sistémica que de diabetes mellitus con un porcentaje de 42.11% versus 26.32% .
- 4.- El factor modificable asociado con mayor frecuencia fue el tabaquismo con 55.20% respecto al etilismo con 48.68%.
- 5.- La localización en orden de frecuencia de la hemorragia cerebral fue lóbulo temporal en 30%, parietal 29%, ganglios de la base 13%, frontal 11%, tálamo 7%, occipital 5%, tallo cerebral 3%, cerebelo 1% y mesencéfalo 1%.
- 6.- La mortalidad por hemorragia intracraneana espontánea es de 14.47% en nuestro grupo de estudio.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ustrell-Roig X, Serena-Leal J. Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Revista Española de Cardiología*. 2007;60(7):753-769.
2. Escudero Augusto D, Marqués Álvarez L, Taboada Costa F. Actualización en hemorragia cerebral espontánea. *Medicina Intensiva*. 2008;32(6):282-295.
3. Arauz A, Ruíz-Franco A. Enfermedad vascular cerebral. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2012: 55(3):11-21.
4. Martínez-Domeño A, Martí-Fàbregas J. Hemorragia cerebral. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2015: 11(71):4242-4251.
5. Vergara Martínez Jeickson, González Trujillo Fernando, Moscote Salazar Luis Rafael. Hemorragia intracerebral espontánea: apreciaciones básicas. *Rev.cienc.biomed*. 2010, 1(1): 59-63.
6. Irimia Sieira P, Moya Molina M, E. Martinez Vila. Aspectos clínicos y factores pronósticos en la hemorragia intracerebral. *Rev. Neurol*. 2000; 31(2): 192-198.
7. Ferrete-Araujo A, Egea-Guerrero J, Vilches-Arenas Á, Godoy D, Murillo-Cabezas F. Predictores de mortalidad y mal resultado funcional en la hemorragia intraparenquimatosa espontánea grave: estudio prospectivo observacional. *Medicina Intensiva*. 2015;39(7):422-432.
8. Jiménez Caballero P. Hemorragias intracerebrales espontáneas: perspectivas actuales. *Medicina Clínica*. 2014;142(1):23-24
9. Kidwell C, Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage. *The Lancet Neurology*. 2008;7(3):256-267.
10. KLEINMAN J, HILLIS A, JORDAN L. ABC/2: estimating intracerebral haemorrhage volume and total brain volume, and predicting outcome in children. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010;53(3):281-284.
11. Pérez-Núñez A, Lagares A, Pascual B, Rivas J, Alday R, González P et al. Tratamiento quirúrgico de la hemorragia intracerebral espontánea: Parte I: Hemorragia supratentorial. *Neurocirugía*. 2008;19(1).
12. Fuentes B, Ruiz Ares G, Díez Tejedor E. Protocolo de tratamiento del ictus hemorrágico agudo. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2015;11(71):4288-4291.



13. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo M, López Fernández J.C. Clinical practice guidelines in intracerebral haemorrhage. *Neurología*. 2013;28(4):236—249.
14. Morotti A, Charidimou A, Phuah C, Jessel M, Schwab K, Ayres A et al. Association Between Serum Calcium Level and Extent of Bleeding in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurology*. 2016;73(11):1285.
15. Alberts M, Sarode R. Association Between Serum Calcium Level and the Size and Expansion of Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurology*. 2016;73(11):1276.
16. Hernández Chávez A, Rodríguez García D. Neuroimagen de la hemorragia intraparenquimatosa cerebral primaria. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*. 2018;8(2):1-21.
17. Arce Kita J, Efectos de la edad sobre la morbimortalidad de la hemorragia intracerebral. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*. 2015; 2(1), 31-52
18. Bart Brouwers H, Greenberg S. Hematoma Expansion following Acute Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:195–201.
19. Paroutoglou K, Parry-Jones. Hemorragia cerebral: atención hiperaguda. *Clinical Medicine* 2018 2(18), 9-12
20. Balami J, Buchan A. Complicaciones de la hemorragia cerebral. *Lancet Neurol* 2012; 11: 101–18