



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIURUGIA**

**“DR MANUEL VELASCO SUAREZ”**

**ALBÚMINA AL 20% VS SOLUCION HIPERTÓNICA EN EL PACIENTE  
NEUROQUIRÚRGICO: EFECTOS HEMODINÁMICOS Y CALIDAD DE LA  
RELAJACIÓN CEREBRAL**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
NEUROANESTESIOLOGO**

PRESENTA

**DR: ALEJANDRO CRISOFORO LOPEZ**

ASESOR DE TESIS:

MIRNA LETICIA GONZALEZ VILLAVELAZQUEZ

MARIA DEL CARMEN GONZALEZ AMOZORRUTIA

ASESOR METODOLOGICO:

Q.F.B. IVAN PEREZ NERI

MEXICO DF

ENERO 2010



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 COLIN PIANA

Director de Enseñanza

---

Firma

DRA: MIRNA LETICIA GONZALEZ VILLAVELAZQUEZ

Jefatura del Departamento de Neuroanestesiología

---

Firma

DRA: MARIA DEL CARMEN GONZALEZ AMOZORRUTIA

Tutor de tesis

---

Firma

## AGRADECIMIENTOS

A DIOS ...

Por permitirme existir

A MI ESPOSA ...

Parte principal de mi ser, por su apoyo incondicional, tolerancia, comprensión y entendimiento en mi desarrollo profesional.

A MI MADRE ...

Por enseñarme hacer constante y emprendedor

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS ...

Por su amistad, apoyo y compañía en estos años de formación académica.

A MIS MAESTROS ...

Por su paciencia y sus enseñanzas que me ayudaron a ser mejor persona en lo personal y laboral.

## INDICE

---

<b>1.- RESUMEN</b>	5
<b>2.- INTRODUCCION</b>	6
<b>3.- ANTECEDENTES</b>	7
<b>4.- MARCO TEORICO</b>	9
<b>5.- HIPOTESIS</b>	16
<b>6.- OBJETIVOS</b>	16
<b>7.- METODOLOGIA</b>	16
<b>8.- CONSIDERACIONES ETICAS</b>	20
<b>9.- RESULTADOS</b>	21
<b>10.- DISCUSION</b>	26
<b>11.- CONCLUSIONES</b>	29
<b>12.- BIBLIOGRAFIA</b>	30

---

## 1.- RESUMEN

El edema cerebral es una complicación potencialmente devastadora y un reto diario en la práctica del neuroanestesiólogo. El tratamiento exitoso puede salvar vidas y preservar la función neurológica. Los tumores supratentoriales representan más del 50% de la cirugía neurológica y gran parte de estos se acompañan de edema cerebral, el manejo anestésico de estos pacientes está enfocado en prevenir y tratar esta problemática, el uso de diferentes soluciones endovenosas para mantenimiento hídrico son muchas y con grados variables de resultados exitosos, en este estudio se decidió comparar 2 productos, que en la practica diaria se emplean; La albúmina y la solución hipertónica, observando entre otras variables también importantes, la estabilidad cardiovascular, la calidad de la relajación cerebral y el equilibrio de los electrolitos.

**Objetivo:** Comparar los efectos de la solución hipertónica Vs. la albúmina al 20%, en el manejo del paciente que amerite craniectomía para resección de tumor supratentorial, valorando el comportamiento clínico y laboratorial.

**Métodos:** Se formaron dos grupos, dando un total de 26 pacientes sometidos a craniotomía, bajo anestesia general balanceada; Isoflorano/fentanilo. La asignación de la solución fue aleatorizada, Grupo 1 (11 pacientes): Solución hipertónica; Cloruro de sodio al 3% a dosis de 5 ml/Kg. Y Grupo 2: Albúmina al 20% a dosis de .5 mg/kg (15 pacientes).

**Resultados:** La administración de ambos productos generó estabilidad hemodinámica en los pacientes, aunque en el grupo de las soluciones hipertónicas el grado de relajación cerebral observado fue mayor que el encontrado con el uso de albúmina, por lo tanto la administración de estas soluciones (hipertónicas) en caso de edema cerebral transoperatorio podría ser más beneficioso para nuestros pacientes.

Las variables hemodinámicas se modificaron significativamente en ambos grupos, aunque estos cambios son esperados frecuentemente en el paciente neuroquirúrgico, con una ( $p=0.001$ ) pero no hubo diferencia significativa entre los grupos ( $p=0.680$  y  $p=0.378$ , respectivamente ). La concentración sérica de sodio sufrió cambios y al igual que los valores hemodinámicos sin significancia entre los dos grupos. La osmolaridad fluctuó a la par con la concentración sérica de sodio.

## 2.- INTRODUCCION

La osmotherapia juega un papel importante en el manejo transoperatorio del paciente neuroquirúrgico, tanto las soluciones hipertónicas (cloruro de sodio al 3%), y algunos agentes oncóticos como la albúmina al 20%, han demostrado ser buenas opciones para el manejo de este tipo de pacientes. Ambos medicamentos permiten estabilidad hemodinámica y buenas condiciones de relajación cerebral, efectos deseables en este tipo de pacientes.

Por años el manitol ha sido considerado el agente estándar para el manejo de la presión intracraneal, sin embargo, los efectos secundarios que acompañan a su administración (desequilibrio hidroelectrolítico) limitan su uso.

La meta de la osmotherapia cerebral es mantener una osmolaridad entre 300–320 mOsm/l, se habla de un agente omótico ideal el cual produce un gradiente osmótico permaneciendo en el espacio intravascular, Se ha inerte, no toxico y que tenga efecto sistémico mínimo.

Se considera que la estabilidad hemodinámica es primordial en neurocirugía manteniendo una presión arterial media (PAM) entre 50 a 150 mmHg, para lograr una presión de perfusión cerebral óptima y evitar zonas de isquemia, es por eso que el anestesiólogo debe ser capaz de contribuir a que se mantenga una homeostasis a nivel cerebral y al mismo tiempo permitir que el neurocirujano pueda manipular lo menos posible al encéfalo.

La incidencia de tumores supratentoriales en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía es significativa; En el año 2008 se realizaron aproximadamente 211 resecciones de tumores supratentoriales (se cuantificó solo meningiomas y gliomas para fines estadísticos) los cuales se acompañan sin lugar a duda de aumento del volumen intracraneal y por lo tanto de incremento de la presión intracraneal, que se ve reflejada al momento de realizar la craneotomía y apertura de la duramadre, es aquí donde el manejo de las soluciones endovenosas es de vital importancia.

### 3.- ANTECEDENTES

El mantenimiento adecuado del volumen vascular circulante, la reposición oportuna de pérdida de líquidos, el equilibrio de electrolitos y el control de la glucosa sanguínea, son objetivos importantes durante el pre, trans y postoperatorio en todos los pacientes quirúrgicos. Por tanto una atención meticulosa en estos problemas es de particular importancia en la práctica neuroanestésica.

En el paciente neuroquirúrgico, la administración de grandes volúmenes de líquidos puede agravar su estado o conducir a edema cerebral; la inducción de la diuresis para el control del volumen cerebral puede causar hipocalemia, y la reposición inadecuada de líquidos puede producir inestabilidad cardiovascular.

El cerebro constituye sólo 2% del peso corporal; sin embargo, recibe cerca de 20% del gasto cardíaco. El flujo sanguíneo cerebral (FSC) es de 50ml/100g de tejido cerebral/min. El 75% del contenido cerebral es agua. Por tanto, en general se podría esperar que la concentración del agua, los electrolitos y los fármacos se equilibraran rápidamente entre la sangre y el cerebro. Sin embargo, muchas sustancias entran al tejido cerebral con mucha lentitud y algunas prácticamente no penetran al sistema nervioso central (SNC). Bajo ciertas condiciones patológicas, como en el traumatismo craneano, en la isquemia y en la presencia de tumores cerebrales, la BHE pierde su integridad y los compuestos que se mantienen normalmente excluidos del cerebro, pasan rápidamente a su interior el edema cerebral, es una entidad patológica que puede presentarse antes, durante y posterior al tratamiento quirúrgico del paciente con patología neurológica. Su importancia como un problema neurológico yace primero en su diversidad etiológica y biológica y segundo en las severas consecuencias y complicaciones para la función y la estructura del SNC. El control y tratamiento es quizá uno de los objetivos más importantes durante el manejo anestésico. El agua y otros constituyentes del plasma atraviesan la barrera BHE, hacia el espacio extracelular por medio de difusión ó transporte y se difunde hacia el líquido extracelular (LEC) y el espacio subaracnoideo. El intercambio de sustancias de los capilares cerebrales al espacio extracelular está limitado por la BHE.

El uso de soluciones hiperosmolares es un aspecto rutinario del manejo de pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos y representa una terapia estándar para el tratamiento del incremento de la PIC. El incremento en la osmolaridad plasmática crea



un gradiente osmótico que favorece el movimiento de agua hacia el plasma tanto del espacio intersticial cerebral como del compartimiento cerebral intracelular. Las soluciones iso-osmóticas deben de administrarse a velocidad suficiente para reponer las pérdidas insensibles y el gasto urinario. Sin embargo, como una medida general las pérdidas insensibles deben reponerse en su totalidad a razón de 5 ml/kg/h, mientras que el gasto urinario debe reponerse a un 60% hasta antes de la apertura de la duramadre, una vez abierta, las pérdidas urinarias deben reponerse al 100%. La pérdida de sangre debe reponerse también al 100%, para evitar que el hematocrito baje de 30%, ya que por debajo de esta cifra puede ocurrir vasodilatación cerebral, con posibilidad de provocar o incrementar edema cerebral. En caso de reposición de las pérdidas hemáticas con cristaloides, estas deben de reponerse en relación de 3 ml por cada ml de sangre perdida, en el caso de su reposición con sangre o con coloide, estas deben de reponerse mililitro a mililitro, siempre tomando en cuenta la reposición con sangre. Debe evitarse la administración única y exclusiva de cloruro de sodio 0.9%, ya que el incremento en el Na<sup>+</sup> y el Cl<sup>-</sup> pueden facilitar el desarrollo de hipernatremia o hiponatremia dilucional por el incremento en el Na<sup>+</sup> o el incremento en el agua corporal total respectivamente, o hipercloremia por incremento en el Cl<sup>-</sup> sérico. La somnolencia, el estupor y la confusión mental en el postoperatorio pueden ser signos de hipernatremia/hiponatremia, por lo que deben descartarse antes de suponer una complicación neuroquirúrgica. La hiponatremia debe restablecerse de manera inmediata ante el riesgo de desarrollo de mielinolisis pontomesencefálica. La administración de fenotiazinas con diuréticos o la administración de grandes volúmenes de manitol pueden provocar el desarrollo del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, por lo que se deberá sospechar en todos aquellos pacientes con alteraciones no predecibles en el gasto urinario.

#### 4.- MARCO TEORICO

Desde comienzos del siglo pasado los científicos han reconocido que la administración de líquidos parenterales influye directamente en la dinámica cerebral. A partir de 1919, muchos estudios han reportado que los regímenes con líquidos que aportan agua libre (especialmente las soluciones glucosadas) causan disminución en la osmolaridad sérica provocando edema cerebral. Este razonamiento da origen al dogma que por décadas se manejó en el paciente en neurocirugía: “restringir el aporte de líquidos”, para tratar de evitar la hipertensión endocraneana; sin embargo la restricción de líquidos conduce a hipovolemia, hipotensión sistémica y disminución de la presión de perfusión cerebral, lo cual ocasiona isquemia cerebral, por tanto el manejo de líquidos en la actualidad es menos restrictivo.

Aunque se acepta que la reducción de la osmolaridad sérica puede aumentar el edema cerebral no hay acuerdo acerca del uso de cristaloides (iso-osmolares o hiperosmolares) versus coloides en el paciente neuroquirúrgico, continúa entonces, como un problema clínico importante al que se ven enfrentados los anestesiólogos.(1,2) Con el fin de tratar el edema cerebral se han empleado varios medicamentos o soluciones endovenosas, aun que los detalles prácticos varían todos están dirigidos al contenido de la bóveda craneal, volumen del tejido encefálico, volumen del líquidos cefalorraquídeo y volumen sanguíneo. Tradicionalmente se ha empleado el uso de manitol al 20 % administrado durante 30 minutos produciendo este un efecto osmótico a dosis de .2 a 1 gr/Kg. con un efecto de inicio de 4 a 5 minutos, el mecanismo esta encaminado al movimiento del líquido intracelular al espacio intravascular mediante un gradiente osmótico, esta función es compartida por las soluciones hipertónicas, ambas provocan un gradiente osmótico que permite el paso del agua a través de la barrera hematoencefálica interactuando con uno de los componentes de la bóveda craneana el componente vascular, en cuando al liquido cefalorraquídeo (LCR), este puede ser modificado mediante un drenaje (catéter intraparenquimatoso o catéter peridural), permitiendo una mejor exposición quirúrgica, se recomienda el drenaje de 20 a 30 ml de LCR a una velocidad no mayor de 5 ml/min, ya que se corre el riesgo de una herniación del tronco encefálico a velocidades mayores.

### ***Factores que influyen en el movimiento de agua a nivel cerebral***

Para hacer una elección racional acerca del tipo de líquido que se va a utilizar en el paciente neuroquirúrgico, se requiere del entendimiento de las variables que intervienen en el movimiento cerebral de agua y la definición de ciertos términos.

#### ***Presión Osmótica***

Es la fuerza hidrostática que actúa para igualar la concentración de agua a ambos lados de la membrana, la cual es impermeable a las sustancias disueltas en el agua. El agua se moverá en función del gradiente de concentración (desde una solución de menor osmolaridad a una de mayor osmolaridad). La fuerza que impulsa al agua es proporcional al gradiente a través de la membrana; si se colocan dos soluciones de igual concentración a ambos lados de una membrana, no existirá fuerza impulsadora. Del mismo modo si la membrana es permeable a los solutos, esto reducirá el gradiente y por lo tanto, las fuerzas osmóticas. (3)

#### ***Osmolaridad y Osmolalidad***

La osmolaridad está determinada por el número de partículas osmóticamente activas por litro de solución, las unidades en que se expresa la osmolaridad de una solución es miliosmoles por litro de solución (mOsm/Lt), y se calcula sumando las concentraciones en miliequivalentes de los diversos iones presentes en la solución. La actividad osmótica de la solución requiere que las partículas sean independientes, es decir que se disocien y de este modo se creen las partículas osmóticamente activas. La osmolaridad es un factor determinante en el movimiento de líquidos entre compartimentos cuando soluciones de diferente osmolaridad son separadas por una membrana permeable al agua pero no a los solutos. La osmolalidad se refiere a la cantidad molar de las partículas osmóticamente activas por kilogramo de solvente y se expresa como mOsm/Kg de solvente. (3)

#### ***Presión Coloido-Osmótica (PCO)***

La osmolaridad y la osmolalidad, como se mencionó anteriormente, están determinadas por el número total de partículas disueltas en la solución, independientemente de su tamaño. La PCO es simplemente la porción de osmolaridad total debida a las moléculas o partículas grandes (> 30.000 daltons de peso molecular), que viene siendo menos del 0.5% (1 mOsmol/Kg) de la osmolaridad plasmática total. Las proteínas plasmáticas (albúmina, globulinas, fibrinógeno, etc.) son las encargadas de ejercer la presión Osmótica, principalmente la albúmina.

### **Ecuación de Starling**

Hace más de 100 años, Starling publicó sus ecuaciones describiendo las fuerzas que determinan el movimiento de agua entre los tejidos y el espacio intravascular. A partir de la descripción original se han realizado nuevos aportes, quedando finalmente.

así:

$$MF = K_f S [ (P_c - P_i) - \sigma (\pi_c - \pi_i) ]$$

MF es el movimiento de fluidos; Kf es el coeficiente de filtración de la pared capilar (su grado de permeabilidad); S es el área de superficie de la membrana capilar; P<sub>c</sub> es la presión hidrostática en los capilares; P<sub>i</sub> presión hidrostática en el espacio intersticial; σ es el coeficiente de reflexión, que va en un rango desde 0 (no hay movimiento de solutos a través de la membrana) a 1 (difusión libre de solutos a través de la membrana) y será diferente a nivel cerebral y a nivel periférico; π<sub>c</sub> y π<sub>i</sub> es la presión coloido-osmótica en el plasma y el intersticio respectivamente.

Concluyendo, el movimiento de fluidos es proporcional al gradiente de presión hidrostática menos el gradiente de presión osmótica a través de la pared vascular. La permeabilidad relativa de los vasos a los solutos es diferente a nivel periférico y a nivel cerebral. A nivel periférico, el endotelio capilar tiene poros de unos 6,5 nanómetros (nm) y es libremente permeable a iones (Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) y moléculas pequeñas, pero no a moléculas grandes como las proteínas. El cerebro, sin embargo, es diferente debido a que la barrera hematoencefálica (BHE) es impermeable tanto a iones como a proteínas, haciendo necesario reexaminar la ecuación de Starling.(4)

### **Barrera Hematoencefálica (BHE)**

La ecuación de Starling describe la relación entre los factores que determinan el movimiento de líquidos entre el espacio intravascular y el intersticio periférico, pero a diferencia de lo que ocurre en los capilares localizados en cualquier zona del organismo, las células endoteliales del cerebro están unidas por medio de uniones continuas muy apretadas formando la BHE. Las membranas no son fenestradas y no existen canales que formen zonas de paso transendotelial. El tamaño efectivo de los poros es de sólo 0.7-0.9 nm, de esta manera, el cerebro se convierte en la única estructura que normalmente es impermeable a moléculas grandes (proteínas plasmáticas, coloides sintéticos) y relativamente impermeable a muchos solutos (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>). La BHE solo permite al agua moverse libremente entre el espacio intersticial cerebral y el espacio intravascular. Esto sirve para convertir al cerebro en un

“osmómetro” imperfecto; para algunos como el Dr. Tommasino en un “osmómetro” muy sensible, por cuanto el contenido de agua cerebral puede ser alterado por pequeños cambios en la osmolaridad.(5,6)

### ***Albúmina humana***

La albúmina humana esta disponible para infusión en soluciones al 20% o al 25%, estas soluciones no contienen ninguno de los factores de la coagulación que se encuentran en la sangre completa fresca o en el plasma fresco. Debido a que todas las isoaglutininas se han retirado en el procesamiento, la albúmina puede darse sin tener en cuenta el grupo sanguíneo del paciente. La albúmina deriva del plasma de donantes voluntarios, agrupado tratado con calor a 60 °C durante 10 horas para inactivarse posible contaminación viral y por último esterilizados por ultra filtración. La albúmina tiene un peso molecular de aproximadamente 69 000 y por peso constituye el 50% de todas las proteínas plasmáticas. La albúmina infundida por vía intravenosa tiene una vida media de 16 horas en pacientes no edematizados.(7-10)

Las presentaciones comercializadas deben contener al menos un 95% de albúmina, siendo el resto globulinas y otras proteínas. Su contenido en electrolitos es de aproximadamente 145 mmol/L de sodio y de menos de 2 mmol/L de potasio. El contenido máximo de aluminio tiene que ser de 200 µg/L, por el riesgo de toxicidad en pacientes con insuficiencia renal.(8)

Cuando se administre albúmina humana, la situación hemodinámica del paciente debe ser valorada regularmente. Esto puede incluir la determinación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, y también indispensables la presión venosa central, la diuresis y los electrolitos. Debe usarse con precaución en los casos en que la hipervolemia y sus consecuencias o la hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente. Por ejemplo: Insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión, varices esofágicas, en el caso de hemorragia activa, edema pulmonar, anemia grave, anuria renal y post-renal.

El efecto coloidosmótico de la albúmina humana al 20% es aproximadamente cuatro veces el del plasma, por tanto, cuando se administran albúminas concentradas, debe asegurarse la adecuada hidratación del paciente. Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente para evitar la sobrecarga circulatoria y la hiperhidratación.(10)

Puede producirse hipervolemia si no se ajusta la dosis y la velocidad de perfusión al estado circulatorio del paciente. Al primer signo clínico de sobrecarga circulatoria

(cefalea, disnea o ingurgitación yugular), incremento de la presión sanguínea, presión venosa central elevada y edema pulmonar, la albúmina debe suspenderse inmediatamente.(8,11,12,13,14)

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, la realización de pruebas de detección para las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus.(15,16)

A pesar de estas medidas, si se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos, esto es aplicable también a los virus.(11,17,18,19,20,)

### ***Soluciones Hiperosmolares o Hipertónicas (SH)***

La solución hiperosmolar trabaja por incremento del sodio sérico y de la osmolaridad creando un gradiente osmótico para desplazar líquidos del espacio intracelular e intersticial del cerebro y de esta manera reducir el edema cerebral y la PIC. La baja permeabilidad de la BHE, hace al cloruro de sodio un agente osmótico efectivo y son las que se han usado en el tratamiento del incremento de la PIC.(21,22,23,24)

La utilización de SH es basada en que el mayor determinante movimiento de agua a través de la membrana en una BHE intacta es el gradiente osmolar. La permeabilidad del sodio en BHE intacta es muy baja, por lo tanto los cambios en sodio sérico y osmolaridad sérica causan rápidos cambios en la PIC. El termino coloide se utiliza para denotar soluciones que tiene una presión oncótica similar a la del plasma, en neurocirugía usualmente se emplea NaCl 0.9 %.(25,26,27)

Las SH no solamente disminuyen la PIC sino que también por su efecto adicional de expansor de volumen, provee soporte hemodinámico en pacientes politraumatizados. La SH reestablece el flujo orgánico, mejora la contractilidad cardiaca, disminuye las presiones arteriales y mejora las resistencias periféricas. Por lo tanto los pacientes cursan con una mejoría en la dinámica cardiaca, que conlleva a beneficios en la regulación cerebral.(28,29)

La soluciones hipertónicas se comparan con el manitol demostrando mejor eficacia al disminuir la PIC con pocos efectos adversos a diferencia del manitol al cual se le han atribuido efectos como poliuria, depleción de volumen intravascular, hipotensión efectos que pueden dañar al parénquima cerebral, los agentes hipertónicas ejerce efectos

teóricos que incluyen la restauración del potencial de membrana y el volumen celular, la estimulación del péptido natriurético, inhibición de inflamación y la mejora en la "performance" cardíaca. Otro beneficio de la utilización de HS en infusión es que la PIC es controlada lo cuales de importancia en la sobrevida del paciente. Así también se les ha atribuido efectos benéficos en estados de choque con buenos resultados por sus propiedades osmóticas. En cuanto al traumatismo craneoencefálico la PIC es uno de los fenómenos que mas se acompañan al igual que la hipotensión arterial observando ambos fenómenos en la fase aguda es donde la osmoterapia representa uno de los pilares importantes en el manejo de estos pacientes.(30,31,32,33)

La hipovolemia y la hiposmolaridad se contraindican después del daño cerebral y la determinación de sodio sérico y osmolaridad son esenciales para el manejo. Por lo que las soluciones que contienen sodio son recomendados su uso ya sea en infusión o en bolos para la prevención y tratamiento de la hipertensión intracraneal, en este estudio se utilizara la concentración al 3 % con una osmolaridad de 1028 mOsm/kg. En el caso de una hipertensión intracraneal esta recomendado las soluciones salinas hipertónicas, pueden inducir a un aumento de la osmolaridad de aproximadamente de 300-320 mOsm/Kg, y a una sodio sérico de 145–155 mEq/kg. Cuando no se logre un control de la PIC se pueden emplear otras medidas tales como la hiperventilación. Elevación de la cabeza a 35°, drenaje de liquido cefalorraquídeo, uso de manitol, barbitúricos entre otros.(34)

Aunque el manitol es el estándar en el control de la PIC las SH son una alternativa efectiva, esta recomendación es gracias a que es menos permeable a través de la BHE comparada con el manitol, esto hace que permanezca mas tiempo a nivel intravascular, esto se ha demostrado en diferentes publicaciones donde evaluaron a estos dos agentes.(34,35,36,37).

Los efectos sistémicos de las SH incluyen: hiperosmolaridad, hipernatremia, insuficiencia cardíaca, hipocalcemia, acidosis hiperclorémica, coagulopatía, flebitis y falla renal.

Los efectos en el SNC son: Somnolencia, convulsiones, mielinolisis pontina central, hemorragia central e intraparenquimatosa y edema de rebote. Conceptos teóricos asociados con la utilización de las sustancias hipertónicas se dice, pueden llevar al desarrollo de mielinolisis pontina y que además la deshidratación rápida cerebral puede por efecto mecánico causar un estiramiento o desgarramiento de los vasos puente, resultando

en una hemorragia subaracnoidea y produciendo disfunción de BHE e hipertensión endocraneana.(37,38)

La mielinolisis central pontina se caracteriza por una desmielinización del puente y clínicamente caracterizado por letargia y cuadriparesia. La mielinolisis pontina se ha reportado con rápidas correcciones de hiponatremias. La mielinolisis pontina no ha sido reportada con incrementos agudos en el sodio sérico como resultado de las soluciones hipertónicas salinas en pacientes que inicialmente tenían sodio séricos normales, la flebitis local durante la infusión de SH pueden estar presentes, por lo que se recomienda que soluciones mayores al 2% se realice a través del catéter central.(38,39) Debe tenerse cuidado en pacientes con patologías cardiopulmonares a un que la falla renal se ha documentado, esta no es muy común que se presente pero se recomienda conservar la osmolaridad menor a 320 mOsm/Kg.(40,41,42)

Como se puede observar en los diferentes estudios publicados los efectos benéficos son importantes comparados con otros agentes con una disminución en la morbi mortalidad. Así mismo la administración de SH cuando aún la BHE esta intacta resulta ser benéfico como medida antiedema teóricamente como ya se ha comentado por el paso de agua por osmosis del espacio intersticial al espacio intravascular. (43,44,45,46,47).

Las complicaciones neurológicas, debido a los cambios rápidos de la osmolaridad y concentración de sodio sérico son; coma, hemorragia subdural y hemorragia intracraneal, los cuales se han presentado en animales de experimentación y en niños por cambios abruptos de concentración sérico de sodio. Se ha documentado también la presencia de fallas cardiacas, hipokalemia, acidosis hiperclorémica por lo que se recomienda monitoreo continuo de estos electrolitos séricos.(48,49,50,51)



## **5.- HIPOTESIS**

La solución salina hipertónica al 3 % proporciona mejor estabilidad hemodinámica, condiciones de relajación encefálica, y menos efectos adversos, comparado con la albúmina al 20 %, evaluados en pacientes con diagnóstico de tumores supratentoriales los cuales serán sometidos a craniectomía.

## **6.- OBJETIVOS**

- *GENERAL:*

Determinar si la solución hipertónica de cloruro de sodio al 3 % proporciona mejor estabilidad hemodinámica, condiciones de relajación encefálica, y menos efectos adversos, evaluados en pacientes con diagnóstico de tumor supratentorial sometidos a exéresis de la lesión comparado con la albúmina al 20%.

- *ESPECIFICOS:*

Evaluación del comportamiento hemodinámico de las soluciones osmóticas utilizadas

Evaluación de los cambios hidro-electrolíticos

Evaluación de la función renal, mediante diuresis.

Evaluación de la osmolaridad sérica.

Evaluación neurológica (escala de Glasgow)

## **7.- METODOLOGIA**

**Diseño;** El presente estudio por sus características es de tipo: es un ensayo clínico, aleatorizado, cegado y comparativo.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Consentimiento informado
- Estado físico de ASA I, II y III
- Pacientes sometidos a craneotomía por tumores supratentoriales; Gliomas y Meningiomas.
- Mayores de 18 años
- Sodio sérico de 135 a 150 mEq

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que recibieron manitol previo
- Hipersensibilidad conocida a albumina/soluciones hipertónicas
- Glasgow menor de 13
- Pacientes con el diagnóstico de Adenoma de hipófisis

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Dificultad técnica para instalar PVC o línea arterial
- Administración transanestésica de manitol
- Transfusión masiva
- Necesidad de coma barbitúrico

### ***Determinación de las variables***

Independientes: Cualitativas Nominales, sexo: se tomaron en cuenta los dos sexos.

Cuantitativas: Continuas, la edad.

***Relajación Encefálica:*** Entendido como la relación de los componentes de la bóveda craneana para permitir una adecuada exposición quirúrgica, esta se evaluó mediante la utilización de una regla graduada en milímetros.

**Presión Venosa Central:** Corresponde con la presión sanguínea a nivel de la aurícula derecha y la vena cava, estando determinada por el volumen de sangre, estado de la bomba muscular cardiaca y el tono muscular.

**Presión arterial:** expresada en mmHg.

**Osmolaridad:** La osmolaridad plasmática es la concentración molar de todas las partículas osmóticamente activas en un litro de plasma. La osmolalidad plasmática es esta misma concentración pero referida a 1 kilogramo de agua.

**Diuresis:** mililitros por kilo por hora.

## ESCALAS

- La relajación cerebral fue medida a la apertura de la duramadre.

### RELAJACIÓN CEREBRAL

1	De 1 a 5 mm, por debajo de la tabla interna
2	Sobre la tabla interna
3	De 1 a 5 mm. sobre la tabla interna
4	A mas de 5 mm. sobre la tabla interna

- El estado físico fue medido por la clasificación de la ASA

GRADO	CRITERIO
I	Paciente sano
II	Paciente con enfermedad leve
III	Paciente con enfermedad grave
IV	Paciente con enfermedad incapacitante
V	Paciente moribundo
VI	Paciente con Muerte Cerebral

- La valoración neurológica fue medida por la Escala de Coma de Glasgow

<b>APERTURA DE OJOS</b>	[1,4]	<b>RESPUESTA VERBAL:</b>	[1,5]	<b>RESPUESTA MOTORA:</b>	[1,6]
<b>Espontánea</b>	4	<b>Orientado</b>	5	<b>Obedece órdenes</b>	6
<b>En respuesta a la voz</b>	3	<b>Confuso</b>	4	<b>Localiza el dolor</b>	5
<b>En respuesta al dolor</b>	2	<b>Palabras incoordinadas</b>	3	<b>Retirada al dolor</b>	4
<b>Ninguna</b>	1	<b>Sonidos incomprensibles</b>	2	<b>Flexión al dolor</b>	3
		<b>Ninguna</b>	1	<b>Extensión al dolor</b>	2
				<b>Ninguna</b>	1

Después de haber obtenido el consentimiento informado, se realizó en forma aleatorizada dos grupos; Grupo 1 (solución salina hipertónica al 3 %) y Grupo 2 (albúmina al 20 %), enumerados al azar por medio de números generados digitalmente. Dado que no existen trabajos previos que comparen estas soluciones en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, se tomó en cuenta la incidencia de tumores supratentoriales en el año 2008, fueron en total 211 pacientes (solo se incluyen meningiomas y gliomas). En sala de quirófano se procedió al monitoreo con PANI, oxímetro de pulso, electrocardiógrafo, consignándose en una hoja de recolección de datos todas las variables, se inició anestesia general balanceada, inducción con lidocaína al 2 % a 1 mg/Kg, fentanilo a 4 microgramos/kg, tiopental a 5 mg/Kg. y rocuronio a 1 mg/Kg. se coloca tubo endotraqueal, conectándose a ventilación mecánica con VT a 8-10 ml/kg, llevando a ETCO<sub>2</sub> entre 30 y 35 mmHg, mantenimiento con isoflorano a MAC 0.8, infusión de fentanilo para mantener analgesia adecuada y PAM mayor a 60, se colocó catéter central vía yugular o vía subclavio, se canalizó línea arterial y sonda urinaria.

Al momento de que el cirujano incide piel se administró la solución correspondiente, para el grupo cloruro de sodio al 3% o hipertónica, 5ml/kg y Albúmina a dosis de .5

mg/Kg, en un tiempo de 15 minutos, la relajación encefálica se midió a la apertura de la duramadre.

Las variables hemodinámicas; PVC, PAM, se monitorizaron en forma continua, con los siguientes registros; basal, 15 min, 30 min, 1 h, 6h, 12h y 24 h. Se tomaron muestras de sangre seriada cada 15 min, 30 min, 1h, 6h y 24 h, determinandose niveles séricos de sodio, potasio, glucosa, urea, creatinina, con los resultados de laboratorio se obtuvo la osmolaridad sérica, la valoración neurológica se hizo mediante la escala de coma de Glasgow al inicio de la inducción anestésica, a las 12 h y finalmente a las 24 h.

### ***Análisis estadístico***

Los resultados se analizaron estadísticamente mediante prueba de Anova de medidas repetidas y análisis de varianza de Chi Cuadrada, Prueba de normalidad de Kolmogorov–Smirnov. Prueba de *t* de student prueba exacta de Fisher prueba de U de Mann- Whitney.

## **8.- CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Para su evaluación de acuerdo con los Principios Básicos Científicos aceptados en las Declaraciones sobre Investigación Biomédica en seres humanos, de Helsinki II en 1975, Venecia en 1983, Hong Kong en 1989, Sudáfrica 1996, Edimburgo 2000, que señalan textualmente “el protocolo se remitirá a un comité independiente del investigador y de la entidad patrocinadora, para consideración, comentarios y asesoramiento”,

Se realizó una hoja de consentimiento informado donde se dieron a conocer con palabras sencillas y entendibles la finalidad del estudio mencionando los beneficios así como las posibles complicaciones que se pudieran tener, se solicitó al paciente o responsable legal su autorización para ser sometido al estudio.

Ambos fármacos son de uso rutinario en nuestros pacientes.

## 9.- RESULTADOS

para la realización de este estudio se incluyeron 26 pacientes con los siguientes datos epidemiológicos: 11 recibieron cloruro de sodio al 3% (grupo 1) y 15 albúmina al 20% (grupo 2). La edad no fue distinta entre los grupos (Gpo. 1;  $43.9 \pm 5.7$ , Grupo 2;  $51.6 \pm 4.3$  años;  $p=0.288$ ) los resultados se expresan como media  $\pm$  en cuanto a los grupo por genero; 12 mujeres y 14 varones. La clasificación en la escala de ASA de los 26 pacientes fue la siguiente: 20 pacientes ASA II y 6 pacientes ASA III, a pesar de esto no hubo diferencia significativa entre los grupos. En relación al diagnóstico, 15 pacientes con meningioma y 11 pacientes con gliomas, tampoco con valor significativo entre los grupos (CINa; 7 meningiomas, 4 gliomas y Albúmina; 8 meningiomas y 7 gliomas;  $p=0.701$ ). Tabla 1

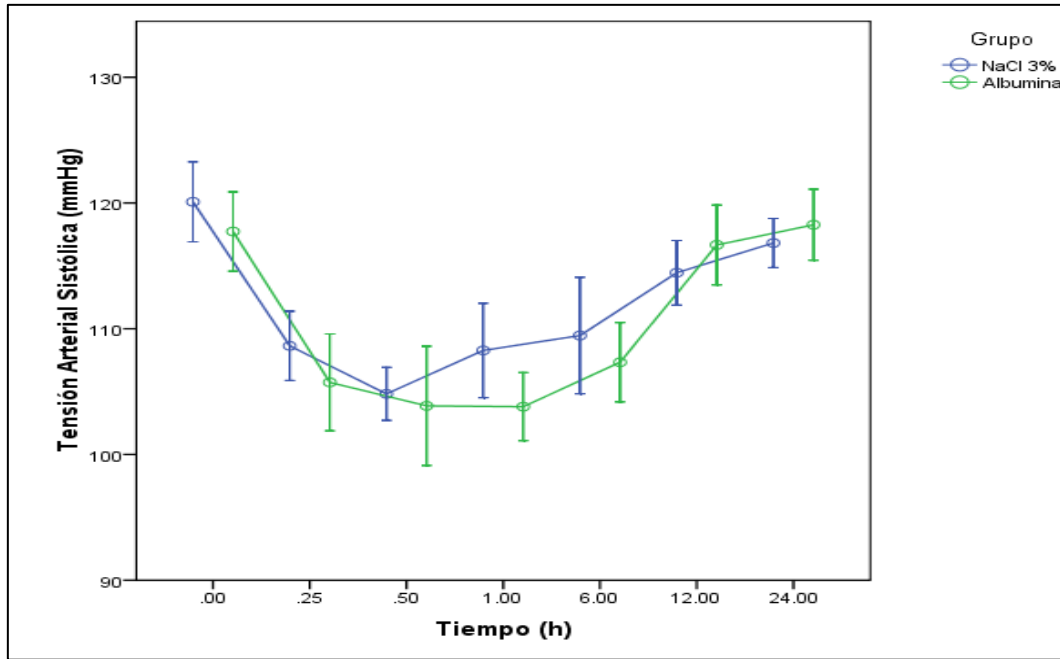
**Tabla 1. Diagnóstico por grupos**

	SH	Albúmina
<b>Meningiomas</b>	7	8
<b>Gliomas</b>	4	7
N=26      p=0.701		

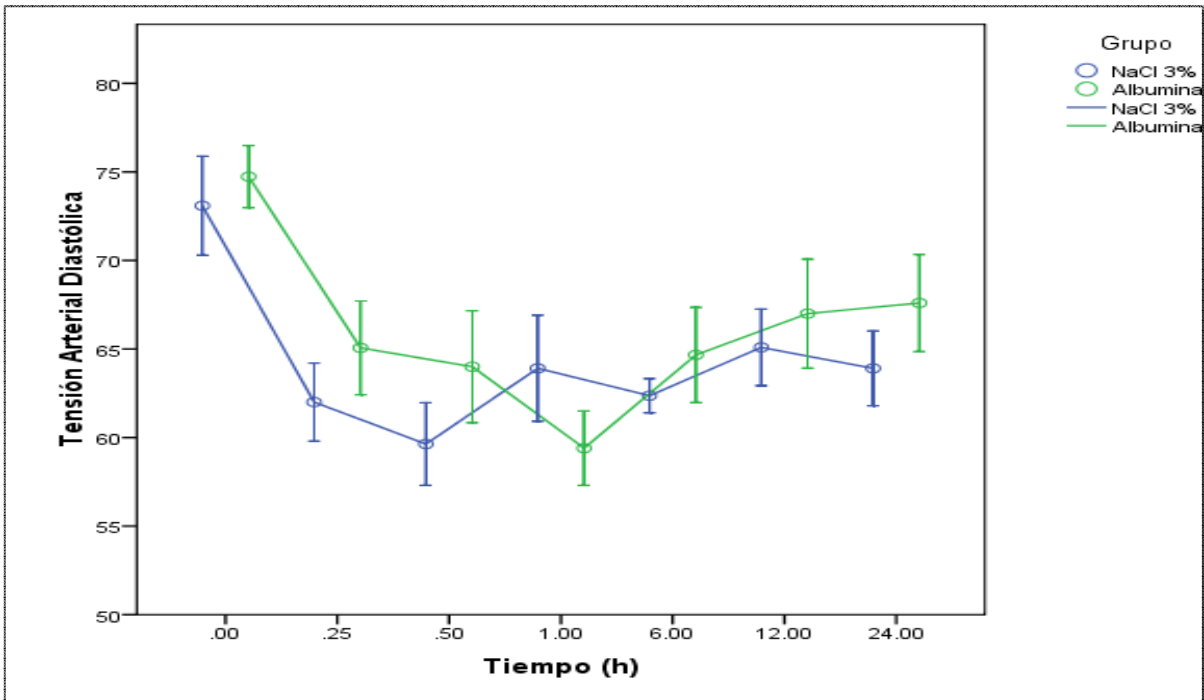
El comportamiento hemodinámico fue el siguiente; La presión sistólica y diastólica se modificaron significativamente en el transanestésico ( $p=0.001$ ) pero sin significado alguno entre los grupos, presión sistólica ( $p=0.680$ ) y presión diastólica ( $p=0.378$ ). Gráficas 1 y 2.

Para el grupo 1 (CINa) el valor inicial de la presión sistólica fue de 120 mmHg que disminuyó en promedio a 110 mmHg a los 15 minutos, alcanzando un valor mínimo de 105 mmHg a los 30 minutos, con tendencia a subir después a valores entre 115 a 120 mmHg, como se puede apreciar en la grafica 1, estos resultados nos indican que la presión sistólica se mantiene con cambios entre 10 a 15 mmHg los cuales no repercuten clínicamente en nuestro manejo transanestésico. En cuanto al grupo 2, de un valor basal de 120 mmHg disminuye un máximo a los 15 minutos a un valor de 110 mmHg y tiende a elevarse nuevamente en las próximas 24 horas.





Grafica 1. Comparación entre los dos grupos, se relaciona la tensión arterial sistólica.



Grafica 2. Comparación entre los dos grupos, se relaciona la tensión arterial diastólica.

La presión diastólica, se modifica a lo largo del periodo transanestésico con una  $p=0.368$ . En el grupo 1, de un valor promedio basal de 73 mmHg, desciende a un nivel máximo a los 30 minutos a un valor promedio de 60 mmHg, observándose una recuperación a los 60 minutos, permaneciendo así a las 24 horas con cambios de 2 a 3 mmHg en todo el transnestsésico.

Al grupo 2, de una valor basal de 75 mmHg se observó un descenso a los 60 minutos, sin embargo existe una franca recuperación en las próximas horas permaneciendo con cifras promedio de 68 mmHg a las 24 horas de haber iniciado la infusión.

Por lo tanto se puede concluir que ambas soluciones son hemodinámicamente estables y que se pueden emplear con seguridad en el manejo transanestésico de pacientes sometidos a exéresis de tumores supratentoriales.

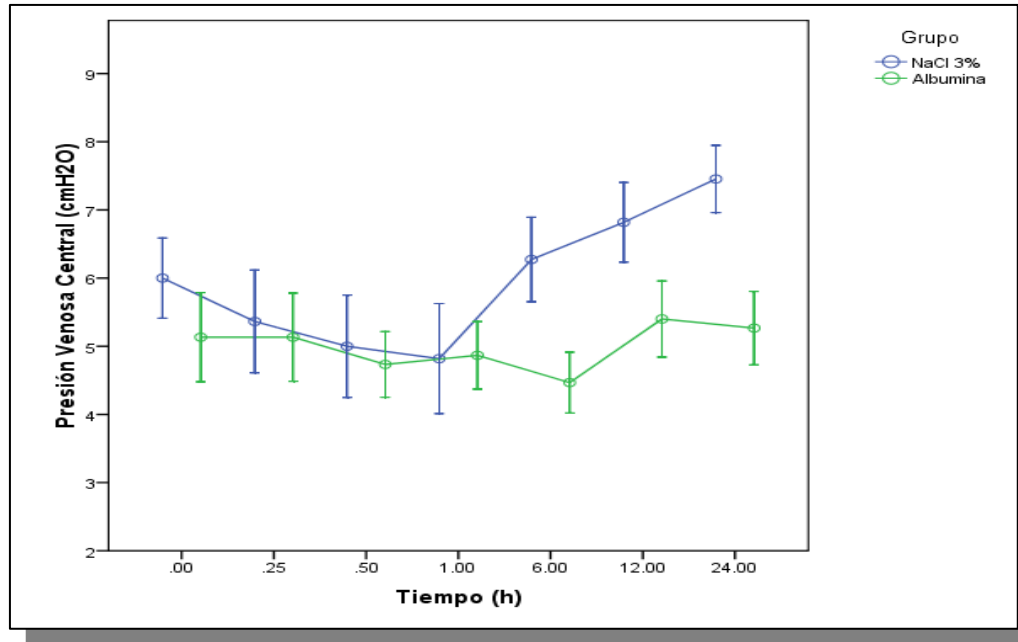
La PVC se modifico en ambos grupos a lo largo del tiempo ( $p$  menor a 0.001) pero sin repercusiones entre los grupos ( $p=0.202$ ).

En el grupo 1, mostraron una PVC inicial de 6 cm H<sub>2</sub>O, que un descendió a 1 cmH<sub>2</sub>O en la primera hora, para después aumentar a un valor promedio de 7.5 cm H<sub>2</sub>O a las 24 horas de haber iniciado su infusión, a diferencia del grupo 2 con un valor basal de 5 cm H<sub>2</sub>O permanece prácticamente sin cambios a lo largo de las 24 horas de periodo transanestésico como puede verse en la grafica 3.

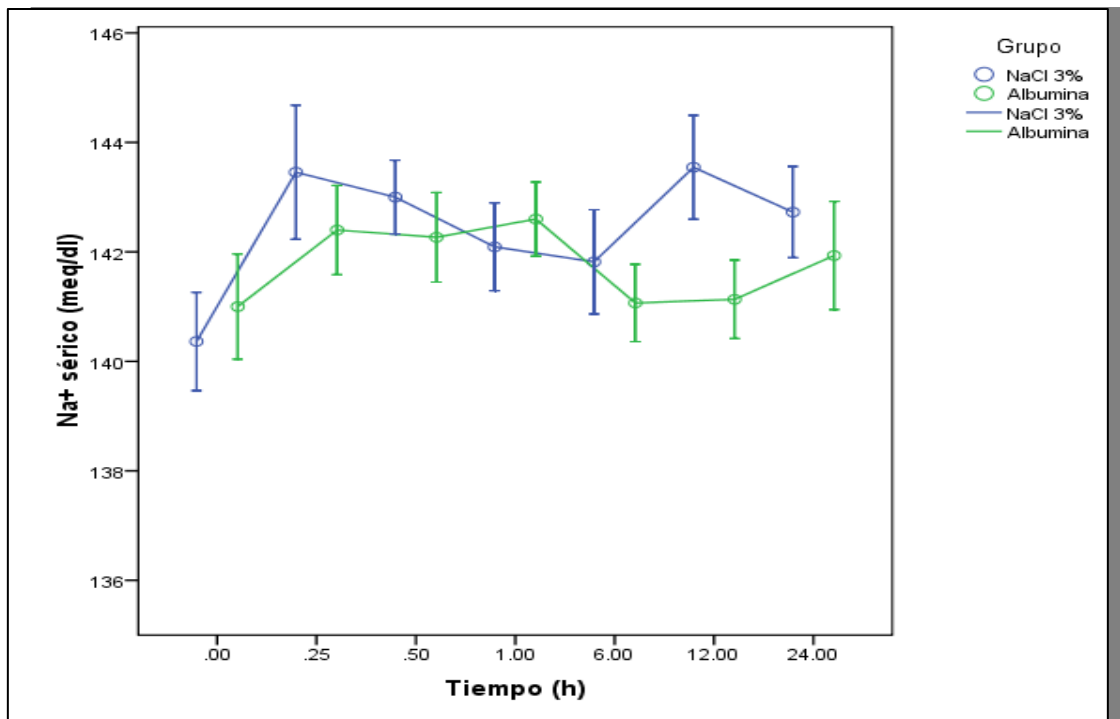
Esto nos habla de que el efecto osmótico ejercido por la SH al 3% tiene mayor repercusión en la precarga, lo cual resulta ser de beneficio a nivel cerebral otorgando un mejor grado de relajación cerebral al momento de realizar la exéresis de la lesión.  
grafica 3

La concentración sérica de sodio cambio significativamente en los dos grupos a lo largo del tiempo ( $p=0.008$ ), pero no fue distinta entre los grupos ( $p=0.484$ ). en el grupo que recibió ClNa al 3% aumento de un basal de  $140.3\pm 0.08$  a  $143.4\pm 1.2$  al termino de la infusión (15 min.) y posteriormente se mantuvo relativamente estable hasta las 24 horas en las que alcanzo un valor de  $142.7\pm 0.8$ . El grupo que recibió albúmina presentó un aumento en la concentración sérica de Na<sup>+</sup> de un valor basal de  $141.0\pm 0.9$  a

142.6±0.6 una hora después de inicio de la infusión y posteriormente se estabiliza a valores de 141.9±0.9. Grafica 4



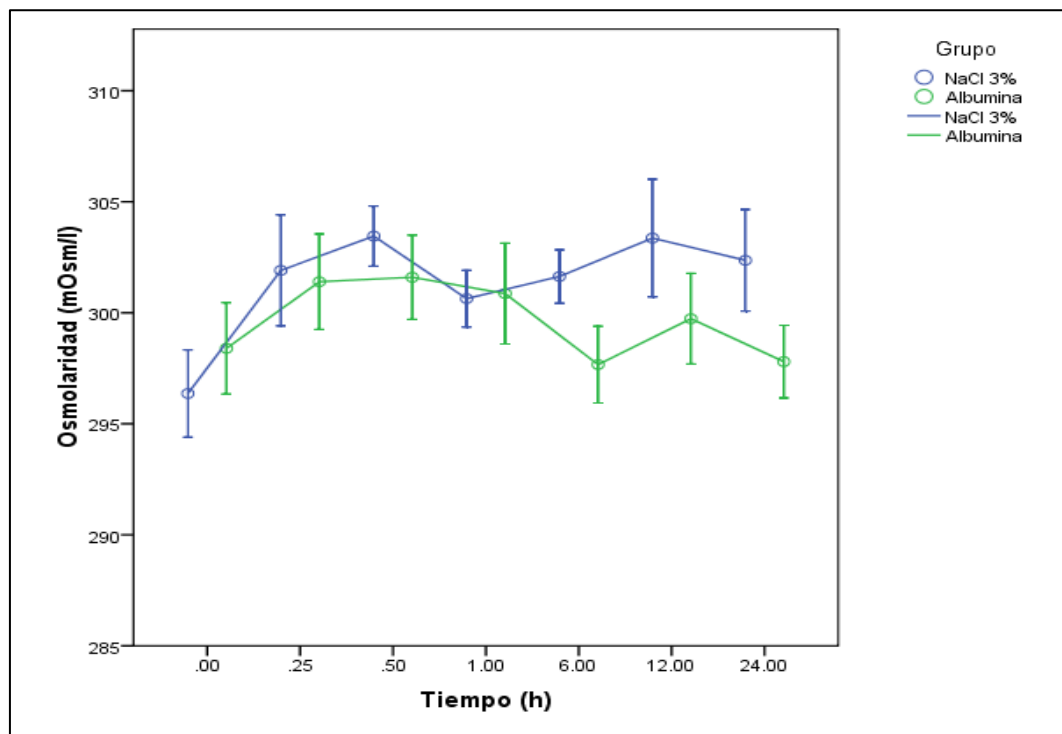
Grafica 3. Comportamiento de la PVC comparativamente en ambos grupos



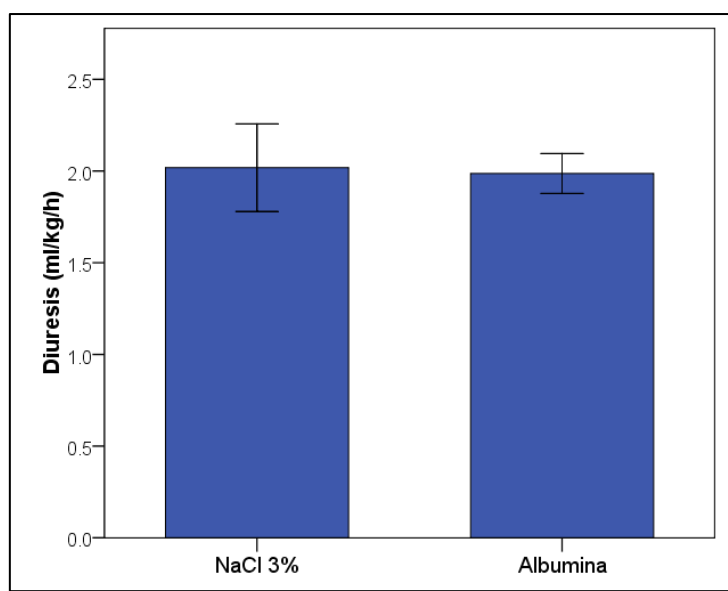
Grafica 4. Comportamiento del sodio sérico, comparativamente en ambos grupos

La osmolaridad cambio significativamente a lo largo del tiempo ( $p=0.016$ ) pero no hubo diferencia entre los grupos ( $p=0.421$ ), recuperandose dentro de los parámetros normales hasta las 24 horas después de la infusión. Gráfica 5

El grupo 1 presentó una tasa de diuresis de  $2.0\pm 0.2$  ml/kg/h mientras que en el grupo de albúmina, una tasa de  $1.9\pm 0.1$  ml, ( $p=0.919$ ).



Grafica 5. Comportamiento de la osmolaridad, comparativamente en ambos grupos



### **Grafica 6. Comportamiento de la diuresis, comparativamente en ambos grupos**

Se presentaron complicación en tres pacientes y coincidentemente los tres recibieron albúmina; uno de ellos presentó edema cerebral severo y dos pacientes desarrollaron hematoma del lecho quirúrgico; la incidencia de alguna complicación no fue significativamente distinta por el tratamiento ( $p=0.238$ ).

## 10.- DISCUSION

En este estudio se observó que las variables hemodinámicas presentaron mínimos cambios a lo largo del monitoreo, por lo tanto consideramos que el uso de estos fármacos pueden ser excelentes alternativas al uso convencional del manitol para tratar el craneo hipertensivo y su vez logrando un efecto terapéutico osmótico deseado.

El manejo transoperatorio de líquidos en pacientes neuroquirúrgico siempre ha sido difícil, tanto por la variedad de medicamentos y soluciones endovenosas como por los cambios súbitos en el volumen intravascular o por la propia manipulación quirúrgica.

Los cambios causados por hemorragia, administración de diuréticos, diabetes insípida, ignorancia, etc, la administración de anestésicos volátiles y vasodilatadores también dificultan el manejo hídrico/osmótico. Los anestesiólogos deben de conocer estos cambios dinámicos con el objeto de evitar los incrementos súbitos en el contenido de agua intracerebral y de los incrementos en la presión intracraneal, dando como resultado una mejor estabilidad hemodinámica.

Uno de los grandes problemas se presenta en el paciente con trauma craneoencefálico (TCE), la dinámica cerebral, al igual que la BHE se encuentran alteradas, y si se suma otros eventos como hemorragia severa, el manejo inmediato y efectivo que requiere es fundamental y agresivo, la decisión de que solución administrar es de vital importancia. En estos casos, el anestesiólogo es confrontado sobre qué tan rápido restablecer el volumen intravascular, la perfusión orgánica y finalmente restablecer la presión de perfusión cerebral lo más tempranamente posible, evitando el aumento de la PIC.

Ambas soluciones empleadas contienen sodio; ClNa al 3%, pH: 5,5 Osmolaridad: 684 mOsm/L Sodio: 342 mEq/L Cloro: 342 mEq/L. El contenido de la albúmina de electrolitos es de aproximadamente 145 mmol/L de sodio y de menos de 2 mmol/L de potasio. En este estudio los niveles séricos de sodio estuvieron dentro de límites normales.

El grupo que recibió albúmina presentó un aumento en la concentración sérica de Na<sup>+</sup> de un valor basal de 141.0±0.9 a 142.6±0.6 se mantuvo estable mostrando un valor de 141.9±0.9 a las 24 h, con estos datos se puede comentar que las soluciones utilizadas se pueden utilizar con seguridad y sin riesgo de causar hipernatremia.

El monitoreo de la PVC resulta ser primordial en pacientes neuroquirúrgicos, se corresponde con la presión sanguínea a nivel de la aurícula derecha y la vena cava, estando determinado por el volumen de sangre, la volemia, el estado de la bomba muscular cardiaca y el tono muscular. Los valores normales son de 0 a 5 cm de H<sub>2</sub>O en aurícula derecha y de 6 a 12 cm de H<sub>2</sub>O en vena cava. Unos valores por debajo de lo normal podrían indicar un descenso de la volemia y la necesidad de administrar líquidos; mientras que unos valores por encima de lo normal indicaría un aumento de la volemia. En este estudio el grupo que recibió SH presentó un aumento de 2 cm H<sub>2</sub>O, a diferencia del grupo de albúmina donde la PVC permanece sin cambios, esto nos da una idea que la solución salina hipertónica podría tener cierta ventaja para mantener valores de volemia altos.

Este trabajo también registró el grado de relajación cerebral (RC) utilizando una escala en milímetros, estos datos son aproximados y no es posible estadísticamente tener datos ya que no existe un parámetro basal de relajación cerebral (ya que se mide al abrir la duramadre), aún así los datos que se recabaron fueron interesantes, el 90% de los pacientes que fueron manejados con SH registraron buenas condiciones de RC (grado 1 y 2 de la escala) y solo 1 paciente (10%) se mantuvo en la escala 3 de la RC, al contrario en el grupo de la albúmina solo el 33% de los pacientes registraron buenas condiciones de RC, el resto, el 66% presentaron malas condiciones de RC. Tabla 2

Tabla 2. Grado de relajación cerebral en los 2 grupos, se registran solo por numero de pacientes

Grado de RC	SH	Albúmina
1	5	1
2	5	4
3	1	7
4	0	3

Las características únicas del cerebro para el equilibrio del contenido de agua representan un papel importante en la génesis del edema cerebral. La BHE y las células endoteliales, mantienen una constante en el flujo de LEC y del LCR, ya que el incremento en la osmolaridad plasmática crea un gradiente osmótico que favorece el movimiento de agua hacia el plasma tanto del espacio intersticial cerebral como del

compartimiento cerebral intracelular. Las soluciones iso-osmóticas deben de administrarse a velocidad suficiente para reponer las pérdidas insensibles y el gasto urinario mililitro a mililitro. En este estudio la osmolaridad sérica sufrió cambios a lo largo del tiempo ( $p=0.016$ ) pero no hubo diferencia significativa entre los grupos ( $p=0.421$ ) manteniéndose dentro de los parámetros normales hasta las 24 horas después de la infusión.

Es necesario mencionar que en este estudio se presentaron 3 complicaciones, relacionadas con edema cerebral refractario, y fueron tratados de forma convencional y de acuerdo al algoritmo de edema cerebral severo, entre otras medidas; Hiperventilación, elevación de la cabeza a 30 grados y administración de bolos de tiopental. En dos de estos pacientes se presentó hematoma postquirúrgico.

La valoración del estado neurológico se llevo a cabo por la Escala de Coma de Glasgow, en general no encontramos datos significativos y es de relevancia solo mencionar que en el grupo de la albúmina fue que se encontraron los deterioros postoperatorios (dos pacientes, de tener 15 de basal a las 24 horas de seguimiento se detectó 13 y 14 respectivamente).



## 11.- CONCLUSIONES

De acuerdo al análisis de los resultados obtenidos en todos los pacientes en los que se administró solución hipertónica o Albúmina presentaron estabilidad de la dinámica cardiovascular.

Siempre que se administran soluciones que influyen drásticamente en el equilibrio hidroelectrolítico esta la duda de que si el riesgo podría ser mayor que el beneficio y en este caso fue una duda que se pudo disipar ya que las constantes laboratoriales demostraron que estos dos fármacos son de gran estabilidad durante todo el transanestésico.

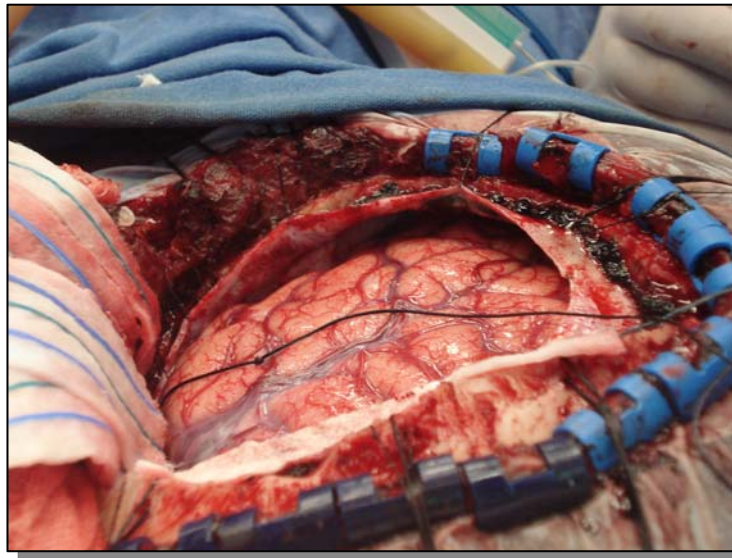
Es necesario comentar que el grado de relajación cerebral fue evidentemente mejor con el uso de las SH, aunado a que también presenta estabilidad clínica, se concluye de forma simplista que el uso de SH podría ser de primera elección ante pacientes con incremento de la PIC detectada desde el preoperatorio o incluso cuando esta se desarrolla en el transoperatorio, siempre y cuando el paciente se encuentre con el monitoreo adecuado. El uso de la albúmina no lo podemos descartar ya que tiene también buena estabilidad hemodinámica aunque sus efectos sobre la relajación cerebral no sean los óptimos, en ambos grupos la resección tumoral se llevo a cabo y las complicaciones que se detectaron fueron derivadas de la manipulación quirúrgica y/o a la patología de base (meningioma o glioma).

Estos dos fármacos en resumen pueden ser dos alternativas para tratar o prevenir el edema cerebral en lesiones supratentoriales (meningiomas y gliomas).

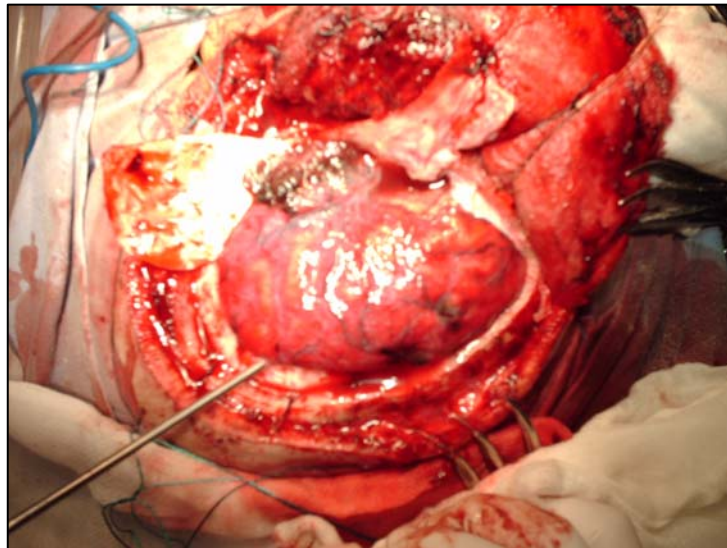
Consideramos que este estudio puede tener más líneas de investigación, básicamente sobre los resultados a largo plazo de la función o recuperación neurológica.

## 12. ANEXOS

Fotografías de pacientes manejados en este estudio.



**Figura 1. Se muestra un cerebro perfectamente relajado.**



**Figura 2. Se muestra un cerebro ingurgitado.**

### 13.-BIBLIOGRAFIA

1. Bhardwaj A, Ulatowski J. Hypertonic saline solutions in brain injury. Current treatment options. *Neurology* 2004;10:126-131.
2. Wedd LH, McKibben PS. Pressure changes in the cerebro-espinal fluid following intravenous injection of solutions of various concentrations. *Am J Physiology* 2000;48:512-530.
3. Tommasino C. Isotonic management: How to realice. *EJA* 2000;17 Suppl 18:91-93.
4. Tommasino C. Perioperative fluid management. *EJA* 2002;15:25-27.
5. Tood M, Moore S. Cerebral effect of isovolemic hemodilution with a hypertonic saline solution. *J Neurosurgical* 1995;63:944-948.
6. Hindman BJ, Funatsu N. Differential effect of oncotic pressure on cerebral and extracerebral water content during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anesthesiology* 1999;73:951-957.
7. Cotrell J, Smith D. *Anestesia y Neurocirugia*. 4ta. Ed. Pag. 246-247
8. www.agemed. Documento informativo sometido a adecuación para la navegación telemática. Baxter, S.L. Gremis 7, Valencia, España.
9. Myburgh J, Finfer S. Albumin is a blood product too-is it safe for all patients? *Crit Care Resusc.* 2009
10. Rodling Wahlström M, Olivecrona M. Fluid therapy and the use of albumin in the treatment of severe traumatic brain injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53(1).
11. Gunduz A, Turedi S. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med* 2008;26:874-8.
12. Kaieda R, Todd M, et al: Acute effects of changing plasma osmality and colloid oncotic pressure on the formation of brain edema after cryogenic injury. *Neurosurgery* 2004;24:671-678.
13. Chomy I, Bسرائي R, et al. Albumin, Hetastarch improves neurological outcome and decreases volumen of brain tissue necrosis but not brain edema following closed head trauma in rate I. *Neurosurg Anesth* 1999;11:273-81.
14. Lang J, Figueroa M. Albumin and Hydroxyethyl Storch modulate oxidate inflammatory injury to vascular endothelium. *Anesthesiology* 2004;100:51-6
15. Martin G, Mangialardi RJ. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute hung injury. *Crit care Med* 2002;30:2175-82
16. Nicholson JP, Wolmarans MR. The role of albúmina in critical illnes, *BJA* 2000;85.599-610
17. Waitzinger J, Bepperling F. Effect of a new Hydroxyethyl Starch (HES) specification [6% HES (130/0,4)] on blood and plasma volumes after bleeding in 12 healthy male volunteers. *Clin Drug Invest* 1999;17:119-25
18. Quintan GJ, Mumby S, Martin GS. Albumin influences total plasma antioxidante capacity, in patients with accude lung injury. *Crit Care Med* 2004;32:755-9.

19. Chen S, Zhu X. The early effect of Voluven, a novel hydroxyethyl starch (130/0.4), on cerebral oxygen supply and consumption in resuscitation of rabbit with acute hemorrhagic shock. *Trauma* 2009;66:676-82.
20. Goldwasser P, Fedldman P. Effect of baseline serum albúmina concentration on outcome of resuscitation with albúmina or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albúmina fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006;10:1136.
21. Suarez JI, Qureshi AI. treatment of refractory intracranial hipertensión with 23.4 saline. *Crit Care Med* 1998;6:1112-1118
22. Ware MI, Nemani VM, Mecker M. Effects of 3 % saline solution in reducing intracranial pressure with traumatic brain injury a preliminary study, *Neurosurgery* 2005;57:727-736.
23. Doyle J, Davis D. The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. *J Trauma* 2001;50:367-383.
24. Lannon E, Van Rietvelde. Early predictors of mortality and morbidity after, severe closed head injury. *J Neurotrauma* 2000;17:403-414.
25. Nielsen VG, Kirklin JK. Effects of PentaLyte and Voluven hemodilution on plasma coagulation kinetics in the rabbit: role of thrombin-fibrinogen and factor XIII-fibrin polymer interactions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1263-71.
26. Fenger-Eriksen C, Hartig Rasmussen C. Renal effects of hypotensive anaesthesia in combination with acute normovolaemic haemodilution with hydroxyethyl starch 130/0.4 or isotonic saline. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:969-74.
27. Ware M. effects of 23.4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study. *Neurosurgery* 2005;57.
28. Rozet I, Tontisirin N. Effect of equiosmolar solutions of mannitol versus hypertonic saline on intraoperative brain relaxation and electrolyte balance. *Anesthesiology* 2007;107.
29. Jaramillo J, Hernández E. Fisiopatología del edema cerebral y manejo de líquidos en el paciente Neuroquirúrgico. [www.anestesiaenmexico.com](http://www.anestesiaenmexico.com)
30. Munar M, Bauzá F. Efecto del suero salino hipertónico al 7,2% sobre la hemodinámica cerebral y sistémica en pacientes con traumatismo craneoencefálico y presión intracraneal elevada. *PubMed Central (PMC3-NLM DT)*
31. Israel E, Rachinsky M. The effect of treatment with albumin, hetastarch or hypertonic saline on neurological status and brain edema in a rat model of closed head trauma combined with uncontrolled hemorrhage and concurrent resuscitation in rats. *Neurosurgical Anesthesia* 2001;92:669-75.
32. Staffan H, Peter B. Effects of hypertonic saline, mannitol, and urea with regard to absorption and rebound filtration in cat skeletal muscle *Crit Care Med* 2002;30, No. 1
33. Skoglund TS, Nellgard B. Long-time outcome after transient transtentorial herniation in patients with traumatic brain injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:337-340.
34. Himmelseher S, Zarate J. Hypertonic saline Solutions for treatment of intracranial hypertension. *Anesthesiology* 2007;20:414-426,

35. Horn P, Much E. Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. *Neurology* 1999;21:758-764.
36. Schwarz S, Georgiadis D. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after Stroke. *Stroke* 2002;33:136-140.
37. Violet R, Albanese I. Isovolumetric hypertonic solutions (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension 2 ml/kg 2.5 % saline is more effective than 2 ml/kg, 20% mannitol. *Crit Care Med* 2003;31:1683-1687.
38. Ogden A. Hyperosmolar agents in neurosurgical practice: The evolving role of hypertonic saline. *Neurosurgery* 2007;27:207-215.
39. Huang PP, Stucky PS. Hypertonic sodium resuscitation is associated with renal failure and death. *Annsurg* 2005;221:543-557.
40. Brain Trauma Foundation American Association of Neurological Surgeons Joint, Section on Neurotrauma and Critical care Us: of mannitol: Brain Trauma Foundation, the American Association of Neurological Surgeons, the Joint Section on Neurotrauma and Critical care. *J Neurotrauma* 2000;17:521-525.
41. Schwarz S, Georgiadis D. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure After Stroke: American Heart Association 2002;26:136-140.
42. Francony G, Fauvage B. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care* 2004;5:R532-R540
43. Harutjunyan L, Holz C. Efficiency of 7.2% hypertonic saline hydroxyethyl starch 200/0.5 versus mannitol 15% in the treatment of increased intracranial pressure in neurosurgical patients: A randomized clinical trial. *Crit Care* 2005;9:R530-R540.
44. Battison C, Andrews PJ. Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med* 2005;33:196-202.
45. Toung T, Global brain water increases after experimental focal cerebral ischemia: Effect of hypertonic saline. *Crit Care Med* 2002;30:644-649.
46. Bhardwaj A, Ulatowski JA: Cerebral edema: Hypertonic saline solutions. *Curr Treat Options Neurol* 1999;1:179-187 cerebral blood flow study. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:221-228.
47. Adnan I, Qureshi. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2000;28 No 9.
48. Lang EW, Chestnut RM: Intracranial pressure: Monitoring and management. *Neurosurg Clin North Am.* 1994;5:573-605.
49. Qureshi AI, Suarez JI. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: Effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med* 1998;26:440-446.
50. Suarez JI, Qureshi A. Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline. *Crit Care Med* 2003;26:1118-1122.

51. Rozet I, Tontisirin N. Effect of equiosmolar solutions of mannitol versus hypertonic saline on intraoperative brain relaxation and electrolyte balance. *Anesthesiology* 2007;107:697–704

