



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad De Medicina
División de Estudios de Postgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

TESIS:

**“FRECUENCIA DE DISNATREMIAS ASOCIADAS A TERAPIA
HIPEROSMOLAR CON SOLUCION SALINA HIPERTONICA 3%
COMPARADA CON MANITOL 20% EN EL MANEJO
TRANSANESTESICO DE COMPLIANZA CEREBRAL EN EL
PACIENTE PEDIATRICO SOMETIDO A CRANEOTOMIA”**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. CARLOS ELISEO GUZMÁN NAVARRO

ASESORES DE TESIS:

DR. JUAN JOSE DOSTA HERRERA

DR. LUCIO RODRIGUEZ PEREZ

DRA. MARTHA EULALIA CRUZ RODRIGUEZ



MÉXICO D. F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de la Educación en Salud
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Benjamín Guzmán Chávez
Profesor Titular del Curso de Anestesiología /Jefe del Servicio de Anestesiología
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Carlos Eliseo Guzmán Navarro
Médico Residente del Tercer Año en la Especialidad de Anestesiología
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

No de Registro: R-2015-3502-47

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	6
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	27
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	28
ANEXOS	31

RESUMEN

Objetivo: Comparar la frecuencia de disnatremias asociadas a terapia hiperosmolar con solución salina hipertónica 3% vs manitol 20% en el manejo transanestésico de complianza cerebral en el paciente pediátrico sometido a craneotomía.

Material y métodos: se realizó un ensayo clínico controlado que incluyó 56 pacientes pediátricos para craneotomía electiva grupo 1: terapia con solución salina hipertónica 3% a dosis de 3 ml/Kg de peso, grupo 2: terapia con manitol 20% a dosis de 0.5 g/Kg de peso, se evaluó los cambios séricos en los electrolíticos, la glucosa, osmolaridad, presión venosa central y uresis horaria en los diferentes tiempos: preoperatorio, 30, 60 y 120 minutos, 4,6, 24 y 48 horas, creatinina sérica preoperatoria, a las 24 y 48 horas. Las pruebas estadísticas empleadas fueron exacta de Fisher y t de Student.

Resultados: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables demográficas, se obtuvo una marcada disminución de los niveles de sodio sérico respecto al basal con el uso de manitol 20% a los 30, 60 y 120 minutos estadísticamente significativo ($p < 0.0001$), mejor control de la presión venosa central y de la osmolaridad sérica con el uso de SSH 3% en el transoperatorio y postoperatorio ($p < 0.0001$).

Conclusión: La frecuencia de disnatremias asociadas a terapia hiperosmolar con solución salina hipertónica 3% es menor comparada con manitol 20% en el manejo transanestésico de complianza cerebral en el paciente pediátrico sometido a craneotomía.

Palabras Clave: disnatremias, complianza cerebral, terapia hiperosmolar, solución salina hipertónica 3%, manito 20%, paciente pediátrico.

ABSTRACT

Objective: To compare the frequency of disnatremias associated with hyperosmolar therapy with hypertonic saline 3% vs. 20% mannitol transanesthetic brain compliance management in pediatric patients undergoing craniotomy.

Methods: a controlled clinical trial that included 56 pediatric patients for elective craniotomy group 1: therapy with hypertonic saline 3% at doses of 3 ml / kg body weight, Group 2: 20% mannitol therapy at doses of 0.5 g / kg body weight, electrolyte was evaluated changes, in glucose, osmolarity, central venous pressure and uresis time at different times preoperative, 30, 60 and 120 minutes, 4, 6, 24 and 48 hours, serum creatinine: preoperative, at 24 and 48 hours. The statistical tests used were Fisher's exact and Student t test.

Results: No statistically significant differences in demographic variables, a marked decrease in serum sodium levels were obtained from baseline with the use of mannitol 20% at 30, 60 and 120 minutes statistically significant ($p < 0.0001$), better control of central venous pressure and serum osmolarity using SSH 3% intraoperatively and postoperatively ($p < 0.0001$).

Conclusion: The frequency of disnatremias associated with hyperosmolar therapy with hypertonic saline is less than 3% compared to 20% mannitol transanesthetic brain compliance management in pediatric patients undergoing craniotomy.

Keywords: disnatremias, brain compliance, hyperosmolar therapy, 3% hypertonic saline, mannitol 20%, pediatric patient.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Las indicaciones de una craneotomía en general incluyen diferentes patologías cuya evolución puede ser crónica como es el caso de las tumoraciones, que por su lento crecimiento pueden adaptarse y mantener el funcionamiento normal del cerebro sin dar datos neurológicos en la adaptación de los 3 componentes intracraneales (parénquima cerebral, volumen sanguíneo y líquido cefalorraquídeo), lo que se conoce como la teoría de Monro-Kellie, y el otro escenario dado por las lesiones traumáticas que de forma aguda puede generar edema cerebral.¹ Cobrando aún más importancia en el paciente pediátrico debido a las características especiales de crecimiento y desarrollo, que lo hace particularmente susceptible a cambios en la presión intracraneal (PIC), independientemente de cualquiera de los tipos de edema que tradicionalmente son clasificados en: citotóxico, vasogénico o intersticial, y que puede influir en el resultado a futuro dejando secuelas.^{2,3}

El momento de la craneotomía es crítico y esencial ya que un buen abordaje quirúrgico y de tamaño adecuado asegura gran parte del éxito de la cirugía, por otra parte existen medidas tanto físicas como farmacológicas que son proveídas por el manejo anestésico que de no cumplir con los objetivos puede reducir las condiciones de trabajo del neurocirujano, disminuyendo el campo quirúrgico, forzando al uso de separadores o una instrumentación agresiva para su resolución.⁴

El mantenimiento de la complianza (relajación) cerebral es fundamental en el manejo anestésico para la cirugía intracraneana y de una gran relevancia para los abordajes neuroquirúrgicos, se considera como una medida neuroprotectora, que va reduciendo la compresión durante la manipulación quirúrgica, y en consecuencia la hipoperfusión local y la isquemia cerebral. Posterior a la apertura de la duramadre, existen cambios donde se rompen los mecanismos fisiológicos que mantienen la homeostasis endocraneana, entre los que destaca la disminución de la PIC que llega virtualmente a cero.^{5,6}

La administración de osmotherapia al inicio de la craneotomía, antes de la apertura de la duramadre, es una de las varias intervenciones aplicadas para favorecer y mantener la complianza cerebral en la neuroanestesia electiva.⁷

Es importante mencionar que el agente osmótico ideal debe reunir las siguientes características: establecer un fuerte gradiente osmótico transendotelial, es decir que pueda permanecer de forma prolongada en el compartimiento intravascular, un coeficiente de reflexión cercano a 1, entendiéndose como la capacidad que tiene la barrera hematoencefálica (BHE) de ser impermeable a un compuesto o soluto (coeficiente cero permeable y coeficiente 1 impermeable), que sea inerte, no tóxico y con mínimos efectos colaterales sistémicos. A este respecto se han investigado en la terapéutica clínica y quirúrgica varias sustancias incluyendo urea, glicerol, sorbitol, manitol, y más recientemente las soluciones salinas hipertónicas.^{7, 8}

Dentro de los agentes osmóticos más utilizados el manitol al 20% representa el primer tratamiento recomendado para la disminución del edema cerebral en pacientes con trauma craneoencefálico severo, ya que su eficacia ha sido demostrada por más de 30 años y es considerado como el estándar de oro a nivel mundial.^{9, 10} Es un alcohol de azúcar con un peso molecular de 183 kDa, filtrado sobre el glomérulo y se reabsorbe en la nefrona actuando como diurético osmótico. Prácticamente no se metaboliza y se excreta sin cambios, tiene una vida media plasmática 2.2 – 2.4 h por estudios farmacocinéticos intraoperatorios^{11, 12}, inicia su acción 15-20 min y su efecto máximo a nivel cerebral es a los 30 min de administrado y dura de 90 min a 6 h, dependiendo de su etiología. Sus indicaciones habituales son: disminuir la presión intraocular (PIO) refractaria, PIC elevada, oliguria y algunas formas de insuficiencia renal aguda (IRA). Luego de 15-20 minutos de administrado sobre la PIC debido a la optimización de las propiedades reológicas de la sangre, por lo que disminuye la viscosidad sanguínea y el hematocrito, aumenta el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el aporte de oxígeno (O₂), lo que resulta de una vasoconstricción autorregulatoria refleja de las arteriolas cerebrales que reduce el volumen sanguíneo cerebral (VSC), la PIC y aumenta la presión de perfusión cerebral (PPC)^{13,14}. Siendo el mecanismo primario del manitol para reducir la PIC por aumento del gradiente osmótico a través de la BHE (una estructura que no difunde libremente por su bajo coeficiente de permeabilidad)¹⁵. También produce una disminución de la resistencia vascular sistémica (y poscarga) combinado con un aumento pasajero de la precarga y un efecto leve inotrópico positivo mejorando el gasto cardíaco y el transporte de O₂.

Sin embargo, el volumen intravascular frecuentemente disminuye por su efecto diurético, por lo que puede disminuir la presión arterial y producir inestabilidad hemodinámica. Se deben reponer los líquidos para evitar una hipovolemia y, con esto, una isquemia secundaria o elevación de la PIC por vasodilatación refleja de las arteriolas cerebrales.¹⁶

Con base en lo anterior y en lo establecido para el manejo del traumatismo craneoencefálico (TCE) severo con hipertensión endocraneana (HIC) de acuerdo a las guías de la Brain Trauma Foundation del 2006, se establece a través de múltiples revisiones y metanálisis que un bolo inicial de Manitol al 20% a una dosis de 2 gr/kg en pacientes con signos de herniación inminente y rápido deterioro neurológico previa monitorización, mejorará la supervivencia y la evolución del edema cerebral.¹⁷ Además de lo anterior, aunque ya en desuso por la controversia bibliográfica y bajo las bases de los trabajos de Schwartz (1984) y Mendelow (1985) y Millar (1993), se sugieren que las dosis de continuación varían de acuerdo al monitoreo de la PIC, con dosis entre 0.25 hasta 1.4 gr/kg cada 4 a 6 horas.^{18,19}

Los riesgos importantes del uso de manitol son la IRA y el fenómeno de rebote con aumento de la PIC. El mecanismo propuesto para este fenómeno es la pérdida a través en la BHE creando un gradiente decreciente que eventualmente puede revertirse. Otros efectos adversos incluyen trastornos electrolíticos (hiponatremia, hipocloremia, hiperkalemia), acidosis, hipotensión insuficiencia cardíaca congestiva con edema pulmonar.¹⁹

Debido a las complicaciones asociadas con el uso de manitol, se ha extendido el uso de solución salina hipertónica (SSH), de la cual existe evidencia en la literatura tanto experimental como clínica de ser una alternativa eficaz a los agentes osmóticos convencionales, demostrando su efectividad para el control de la relajación cerebral tanto en el área quirúrgica como en el área de medicina crítica. Esta creciente popularidad nace sobre las complicaciones del uso del manitol, en particular de la IRA y el rebote de la PIC, porque aunque no está claro si empeora el resultado neurológico, sigue siendo una preocupación importante.^{20,}

21

Desde principios de los años ochenta se ha investigado la administración de soluciones hipertónicas de cloruro de sodio como herramienta alterna para el

paciente neuroquirúrgico, cuya evidencia científica soporta cada vez más su aplicación. Su evolución histórica ha sido vertiginosa, pasando como propuesta por primera vez para el tratamiento del choque hemorrágico hasta ser actualmente una de las modalidades establecidas para el tratamiento del edema cerebral en poblaciones de todas las edades.²²

Se presenta en diferentes concentraciones, como 2, 3, 7,5 y 23,4%, tiene un coeficiente de reflexión de 1. Se recomienda que si la SSH a utilizar tiene una concentración > 2% sea administrado por vía central, y así evitar el riesgo de tromboflebitis y trombosis venosa periférica, siendo las dosis en bolos quienes producen menor tasa de flebitis.²³

Su mecanismo de acción lo realiza favoreciendo la salida de agua del tejido nervioso hacia el espacio intravascular y reduciendo la tasa de secreción de líquido cefalorraquídeo, con lo que mejora la complianza cerebral, con menos efecto diurético, por lo que inicialmente tiene la ventaja de expandir el volumen intravascular y aumentar la presión arterial media, el gasto cardiaco y el FSC, al mismo tiempo que disminuye la PIC. Dentro de sus efectos favorables está la mejora en la microcirculación sistémica mediante la reducción del edema del eritrocito y de la célula endotelial²⁴. Es a su vez un agente antiinflamatorio por disminuir la adhesión de leucocitos^{25, 26}.

Así pues, el primer efecto de la SSH es el relleno vascular y su aclaramiento sanguíneo depende de la función renal y la excreción de sodio, sin obtenerse un efecto diurético como ocurre con el manitol. Informes clínicos han mostrado que la SSH disminuye la PIC en pacientes refractarios a la terapia con manitol, eleva la PPC y aumenta la oxigenación del tejido cerebral sin añadir efectos secundarios.²⁷

La literatura sugiere que la infusión de SSH es capaz de lograr la reducción de la PIC durante un período < 72 h, pero que este efecto no puede ser duradero con terapia prolongada.²⁸

Las dos dosis más utilizadas para el evento neuroquirúrgico, según reportes de estudios desde el año 1997 de SSH son: al 7.5% en bolos de 2 a 2.5 ml/Kg y SSH al 3% cuya dosis oscila entre 3 a 5 ml/kg de peso corporal. Se debe utilizar la dosis mínima necesaria para mantener una PIC <20 mmHg. Una vez infundida el

equilibrio hidrosalino entre los distintos compartimentos se produce de una forma progresiva y el efecto osmótico también va desapareciendo de manera gradual.²⁹

El problema más común asociado al uso de la SSH, bien sea en dosis repetida o en infusión continua, es la acidosis hiperclorémica y la hipernatremia sin embargo, la hipernatremia está estrechamente vinculada a la infusión de SSH y a la disfunción renal cuando no se respetan los rangos de osmolaridad (320 – 330 mOsm/L) y los niveles séricos de sodio (155 – 160mmol/L).²⁹

Schimetta publicó en 2002 una revisión de 9 años sobre la seguridad y las reacciones adversas de la SSH y demostraron que en el medio clínico por casi una década tiene un bajo potencial de complicaciones. El estudio de Froelich en 2010 sobre las complicaciones de utilizar SSH en pacientes neurocríticos, tales como TCE, hemorragia subaracnoidea (HSA) y accidente cerebrovascular (ACV), en la unidad de cuidados intensivos neuroquirúrgicos llegó a la conclusión de que la terapia con SSH no provoca una mayor incidencia de infecciones o tasas de trombosis venosa profunda (TVP).³⁰

Aunque se ha sugerido el riesgo de necrosis tubular aguda y de insuficiencia renal aguda en adultos al administrar terapia hiperosmolar con niveles de osmolaridad sérica mayor a 320 mOsm (nivel de seguridad de acuerdo a las guías de neurotrauma), la literatura reporta como nivel de seguridad una osmolaridad sérica de 346 mOsm. Sin embargo los pacientes pediátricos parecen tolerar bien niveles de osmolaridad sérica mucho más altos (360 mOsm) si están inducidos por una solución salina hipertónica. No está claro si este puede ser el mismo umbral para el manitol en poblaciones pediátricas.³¹

Una de las más grandes preocupaciones durante la osmoterapia para mantener la complianza cerebral es el estado hiperosmolar transitorio al que puede estar sometido el paciente pediátrico, que si bien en estudios previos se ha establecido tolera osmolaridades séricas mucho más altas que el adulto, no existen estudios a la fecha que hablen sobre otros agentes osmóticos diferentes a la SSH y su umbral de osmolaridad límite para prevención de complicaciones.³¹

En lo que respecta al sodio sérico Pérez Iranzo, encontró que pacientes con mayores natremias tenían una relación directa con elevación de niveles de creatinina postoperatoria además de que encontró PIC más elevadas asociadas también a hipernatremia. Así mismo reporta que no se encontró relación entre las

natremias y la necesidad de maniobras adicionales para el control de la PIC en el trans y postoperatorio.^{31, 32}

Por lo tanto cobra importancia el hecho de que existe un aumento del sodio sérico al inicio de la terapia osmótica con el uso de SSH, que con el manitol durante su efecto clínico inicial que provoca hiponatremia, sin embargo al término de su efecto osmótico puede provocar un efecto paradójico con aumento del sodio sérico, que por las pérdidas hídricas se ve en concentraciones aún más altas condicionando a un daño celular secundario, lo que no sucede con las SSH.³³

Son pocos los estudios comparativos entre manitol y SSH en el entorno estricto de la relajación cerebral transoperatoria en tumores y su balance electrolítico. No hay evidencia clase I que demuestre la superioridad de un agente sobre otro en el manejo del edema cerebral y la HIC de diferentes etiologías en pacientes neurocríticos. En el 2007 Rozet publicó un artículo prospectivo, aleatorizado y doble ciego que estudió el efecto de las soluciones de manitol versus SSH en cuarenta pacientes electivos encontrando que no hubo diferencia en la relajación cerebral, en la glucosa sanguínea, en la diferencia arteriovenosa cerebral de O₂ ni en el nivel de lactato entre los 2 agentes hiperosmolares. A pesar de las similitudes entre ambos, el grupo del manitol mostró de una manera más profunda un efecto diurético (p = 0,001) y un mayor balance hídrico negativo. Concluye diciendo que tanto el manitol como la SSH aumentan la osmolaridad del LCR y se asocian a iguales niveles de relajación cerebral, diferencia arteriovenosa de O₂ y lactato durante la craneotomía electiva. En 2011, Ching-Tang Wu publicó un estudio prospectivo aleatorizado y doble ciego en 50 pacientes en los que comparó el efecto de SSH al 3% versus manitol 20% para valorar la relajación cerebral en cirugía de tumores supratentoriales, concluyó que la SSH es una alternativa eficaz en humanos para disminuir la PIC sin reducir la presión venosa central y sin afectar de forma importante la osmolaridad sérica.^{33, 34}

En el mismo año Scalfani estudió los efectos del manitol y SSH en el flujo sanguíneo cerebral, en 8 pacientes con TCE se utilizó tomografía por emisión de positrones (PET) para medir FSC antes y 1 h después de la administración de cantidades equiosmolares de manitol 20% a 1 g/Kg y SSH 23,4% a 0,686 ml/kg. Encontró que ambos agentes son eficaces en la reducción de la PIC y en el

aumento PPC. No reporta una diferencia significativa entre los 2 agentes, pero la muestra fue muy pequeña, siendo imposible hacer una conclusión definitiva ³⁵.

En 2012 Kamel et al. hacen un metanálisis de todos los ensayos aleatorizados que compararon el manitol y la SSH para el tratamiento de edema cerebral. Encontraron 5 ensayos que incluyeron 112 pacientes que presentaron 184 episodios de PIC elevada. Señalaron que la ventaja en controlar la PIC con el uso de SSH fue de 1,16 veces a favor en comparación con el uso de manitol y que a su vez disminuyó la PIC con una media de 2mmHg más que con el uso del manitol. Ambos resultados fueron estadísticamente significativos. Concluyen diciendo que la SSH puede ser más eficaz que el manitol para el tratamiento de la elevación de la PIC y del edema cerebral, pero este metanálisis fue limitado por el pequeño número y tamaño de los ensayos elegibles. ^{35, 36}

La disponibilidad de los datos es imitada por las muestras pequeñas, métodos inconsistentes y pocos estudios aleatorizados prospectivos comparativos, y aunque ambos agentes son eficaces y tienen un perfil de riesgo razonable para el tratamiento del edema cerebral, en la actualidad varios ensayos demuestran que la SSH podría ser más eficaz en la reducción de la PIC y por más tiempo además de mantener la hemodinamia sistémica y cerebral, con menos efectos sobre el balance hidroelectrolítico, la osmolaridad sérica y la función renal de los pacientes sometidos a esta terapéutica. ³⁶

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado, en pacientes pediátricos sometidos de manera electiva para craneotomía, con el objetivo principal de comparar la frecuencia de disnatremias asociadas a terapia hiperosmolar con solución salina hipertónica 3% vs manitol 20% en el manejo transanestésico de complianza cerebral en el paciente pediátrico sometido a craneotomía, se incluyó a pacientes de sexo femenino o masculino, con edad escolar 5-12 años, estado físico de acuerdo a la clasificación de la ASA 2 y 3. Programados electivamente para realización de craneotomía, aquellos cuyo padre o tutor aceptó participar en el estudio bajo Consentimiento Informado firmado por el mismo. Los criterios de no inclusión fueron en aquellos que presentaron algún estado comórbido con afección directa al estado renal (insuficiencia renal crónica o aguda previa al evento quirúrgico, enfermedades concomitantes que afectaran la depuración de creatinina o endocrinopatías con efectos sobre el metabolismo del sodio sérico o urinario), con estados de choque (sepsis, cardiovascular, hipovolémico, distributivo, etc.), con proceso infeccioso agudo documentado (infección de vías respiratorias altas, de vías urinarias, infección gastrointestinal, etc.), sodio sérico menor de 130 o mayor de 150 mmol/L. Tratamiento con soluciones hiperosmolares en las 24 horas previas a la cirugía, los que presentaron reacciones anafilácticas o alérgicas en el tiempo del presente estudio a cualquier fármaco. Aquellos que no contaron con expediente clínico completo, o con falta de pruebas de laboratorio, con uso y consumo de analgésicos y de diuréticos. Los que presentaron complicaciones quirúrgicas y anestésicas durante el procedimiento. En los que se documentó los diagnósticos de Cerebro perdedor de sal, Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, diabetes insípida central, y por último los que se rehusaron a participar en el estudio. Se excluyeron aquellos con pérdida del expediente clínico o que cursaron con complicaciones propias del procedimiento o defunción del paciente ajenos al manejo quirúrgico o anestésico. Previa aceptación de los padres de paciente bajo carta de Consentimiento Informado firmada, con los criterios de inclusión establecidos. Se realizó un muestreo consecutivo con selección aleatorizada por método de ánforas cerrada y se determinó que tipo de terapia correspondió. Grupo 1: terapia con solución salina hipertónica 3% a dosis

de 3 ml/Kg de peso. Grupo 2: terapia con manitol 20% a dosis de 0.5 gr/Kg de peso. Se midió y registró por las muestras de gasometría arterial, el sodio, cloro, potasio, glucosa séricos y se calculó la osmolaridad sérica, preoperatorio, a los 30, 60 y 120 minutos, y a las 4, 6, 24 y 48 horas posteriores a la administración de la terapia hiperosmolar, además se registró la presión venosa central y uresis horaria en los mismos tiempos. Se registró el valor de creatinina sérica preoperatoria, a las 24 y 48 horas del postoperatorio, como medida de control se evaluó si se aplicó corrección para alteraciones electrolíticas, bicarbonato de sodio, y si se requirió coloides y hemoderivados en el transanestésico y en el posoperatorio inmediato. Aunque no fue parte del presente estudio se evaluó la eficacia de la terapia hiperosmolar aplicada en cada caso, a través de la escala de 4 puntos para la relajación cerebral, percibida por el cirujano que realizó la cirugía, en los siguientes tiempos: a la craneotomía, a 1, 2 horas y al cierre de cráneo.

La información se procesó con el software SPPSS, versión 19.0, IBM, Illinois, USA, 2010. El análisis estadístico fue realizado con T de Student para las variables cuantitativas y con exacta de Fisher para las cualitativas. El valor de $p \leq 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Un total de 56 pacientes pediátricos sometidos a craneotomía electiva fueron evaluados, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, divididos en 2 grupos de 28 cada uno, en el periodo comprendido del 1° de enero al 31 de agosto del 2014. Mediante una selección aleatorizada, al grupo 1: se administró terapia con solución salina hipertónica 3% a dosis de 3 ml/Kg de peso, grupo 2: terapia con manitol 20% a dosis de 0.5 gr/Kg de peso. Dentro de las características demográficas de la población en estudio se observó que el 67.85% de estos correspondían al sexo masculino y 32.14% al sexo femenino, no hubo diferencias estadísticas significativas entre los grupos con relación a sus datos demográficos. Ver tabla 1.

El rango de edad fue de los 5 a los 12 años, con un promedio de 7.46 ± 2.62 . El diagnóstico principal de nuestra población fue astrocitoma con reporte de 23 casos (41.07%), seguido de craneofaringioma con 17 casos (30.35%), y el menos frecuente germinoma con 3 casos (5.35%). Ver tabla 1.

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de las variables demográficas

		Grupo de estudio			Valor de p
		Total de la muestra (N=56)	Solución Salina hipertónica 3% (n=28)	Manitol 20% (n=28)	
Edad (años)		7.46 ± 2.62	7.46 ± 2.63	7.55 ± 2.68	0.862 ⁺
Talla (m)		1.20 ± 0.93	1.21 ± 0.09	1.21 ± 0.09	NS ⁺
Peso (Kg)		23.05 ± 5.14	23.05 ± 5.15	23.3 ± 5.22	0.991 ⁺
Área Sup. Corp. (m²)		0.86 ± 0.13	0.87 ± 0.14	0.87 ± 0.14	NS ⁺
Sexo:	Masculino	38 (67.85%)	22 (57.89%)	16 (42.10%)	0.076 ^{**}
	Femenino	18 (32.14%)	6 (33.33%)	12 (66.66%)	
Estado Físico:	ASA 2	26 (46.42%)	15 (57.69%)	11 (42.30%)	0.211 ^{**}
	ASA 3	30 (53.57%)	13 (43.33%)	17 (56.66%)	
Diagnósticos:	Astrocitoma	23 (41.07%)	12 (52.17%)	11 (47.82%)	0.861 ^{**}
	Craneofaringioma	17 (30.35%)	9 (52.94%)	8 (47.05%)	
	Ependimoma	9 (16.07%)	5 (55.55%)	4 (44.44%)	
	Glioma	4 (7.14%)	2 (50%)	2 (50%)	
	Germinoma	3 (5.35%)	1 (33.3%)	2 (66.66%)	

- Valores expresados en medias y desviación estándar para variables cuantitativas y en frecuencias y porcentaje para los cualitativos.
- Análisis estadístico: ⁺ T de Student, ^{**} Exacta de Fisher (IC 95%).
- Significancia estadística p≤0.05

El estado físico de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología, correspondió el 46.42% a un estado físico ASA 2 y un 53.57% a un estado físico ASA 3. Ver tabla 1.

Se evaluó y registró por estudios de laboratorio preoperatorios y muestras de gasometría arterial en ambos grupos el sodio, cloro, potasio, glucosa séricos y se calculó la osmolaridad sérica, en los diferentes tiempos: preoperatorio, a los 30, 60 y 120 minutos, y a las 4, 6, 24 y 48 horas, posteriores a la terapia hiperosmolar obteniéndose los siguientes resultados: respecto al sodio y cloro se redujeron significativamente con el uso de manitol 20%, respecto a las concentraciones basales, siendo más evidente a los 30 y 120 minutos, con un valor de $p < 0.0001$. Ver tabla 2 y Gráficas 1, 2. Caso contrario con las concentraciones de potasio sérico que aumentaron posterior a la administración de manitol 20%, siendo mayor a los 30 minutos y disminuyendo hacia las 4 horas posteriores a la terapia hiperosmolar $p < 0.0001$. Ver tabla 1 y gráfica 3.

Para ambos grupos la glucosa y osmolaridad sérica basales fueron en promedio 82.64 ± 6.14 mg/dL y 293.88 ± 4.38 mOsm/L respectivamente, con significativos cambios a los 30 y 120 minutos después del término de la perfusión de manitol 20% con una $p < 0.0001$. Ver tabla 3 y gráfica 4, 5. Cabe destacar que los electrolitos séricos, la glucosa y osmolaridad sérica no sobrepasaron, ni disminuyeron de los valores máximos permitidos para la terapia hiperosmolar pero la disminución del sodio, el cloro y el incremento del potasio con el uso de manitol 20% fue estadísticamente significativo, cambios que pueden observarse en las gráficas correspondientes ya mencionadas en párrafos anteriores.

La PVC basal promedio para los dos grupos fue de 7.25 ± 0.91 el grupo de SSH3% tuvo una mejor presión venosa central en todos los tiempos de medición, manteniéndose incluso en el postoperatorio, con una diferencia significativa $p < 0.0001$. Ver tabla 4 y gráfica 6. El grupo de manitol 20% presentó una uresis horaria significativamente mayor en los tiempos estudiados que con el uso de SSH 3% $p < 0.0001$, aunque cabe destacar que en ambos grupos se mantuvo en límites normales. Ver tabla 4 y gráfica 7.

La creatinina sérica promedio obtenida durante el preoperatorio fue de 0.63 ± 0.10 mg/dL, para ambos grupos, aumentó significativamente hacia las 24 y 48 horas de la terapia con manitol 20%, mientras que en el grupo de SSH3% no tuvo cambios significativos, $p < 0.0001$. Ver tabla 5.

Respecto a la reposición de electrolitos séricos esta fue significativamente mayor en aquellos pacientes sometidos a terapia con manitol 20%, $p < 0.0001$. Ver tabla 6. Caso contrario en la reposición de bicarbonato de sodio que fue mayor en el grupo de SSH3% con $p < 0.02$. Ver tabla 6. La reposición de coloides, hemoderivados y el uso de ventilación mecánica en el postoperatorio no tuvo diferencias estadísticamente significativas. Ver tablas 6 y 7.

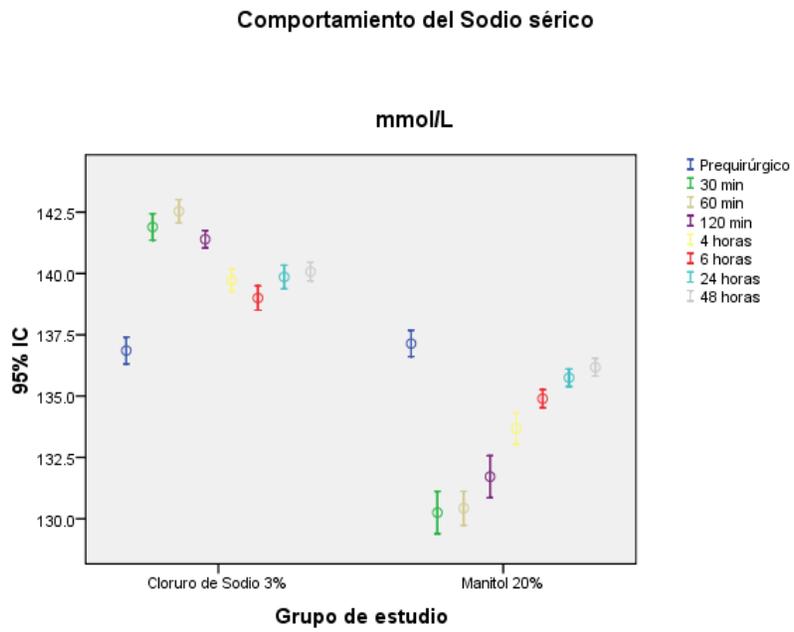
Aunque no fue parte del presente estudio, la relajación cerebral se evaluó por el neurocirujano que realizó la craneotomía, y que no conocía cuál era la terapia hiperosmolar que se usó, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ninguno de los dos agentes hiperosmolares, por consiguiente las dosis utilizadas durante este estudio para ambos, son efectivas para generar relajación cerebral en procedimientos neuroquirúrgicos electivos. Ver tabla 8.

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de las variables electrolitos séricos

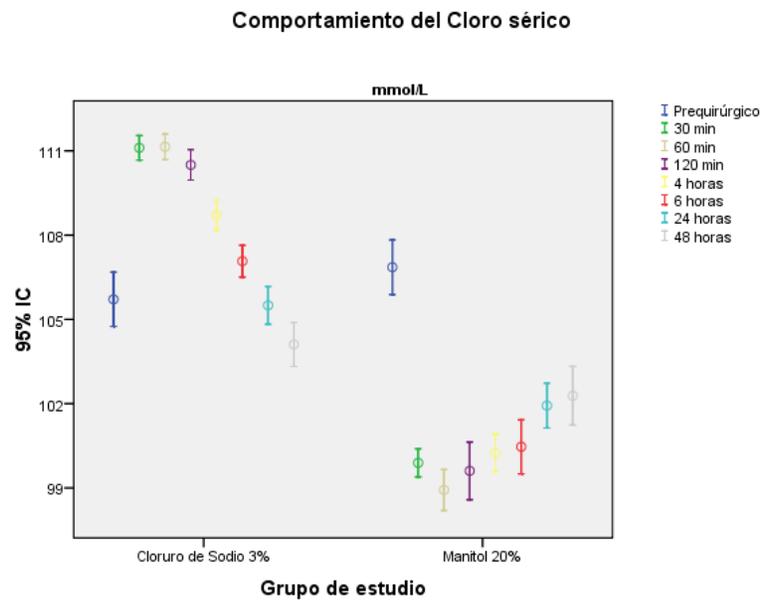
Tiempo de medición	SODIO SERICO (mmol/L)				CLORO SERICO (mmol/L)				POTASIO SERICO (mmol/L)			
	Total de la muestra (N=56)	Grupo de estudio		Valor de p	Total de la muestra (N=56)	Grupo de estudio		Valor de p	Total de la muestra (N=56)	Grupo de estudio		Valor de p
		SSH 3% (n=28)	Manitol 20% (n=28)			SSH 3% (n=28)	Manitol 20% (n=28)			SSH 3% (n=28)	Manitol 20% (n=28)	
Preoperatorio	137.00±1.38	136.86±1.40	137.14±1.38	0.44	106.29±2.54	105.71±2.49	106.86±2.5	0.093	3.71±0.14	3.68±0.11	3.73±0.17	0.247
30 min	136.07±6.15	141.89±1.39	130.25±2.238	<0.0001	105.50±5.78	111.11±1.13	99.89±1.28	<0.0001	4.07±0.26	3.85±0.13	4.28±0.17	<0.0001
60 min	136.48±6.29	142.54±1.232	130.43±1.794	<0.0001	105.04±6.35	111.14±1.77	98.93±1.88	<0.0001	4.09±0.30	3.86±0.15	4.32±0.22	<0.0001
120 min	136.55±5.16	141.39±0.916	137.14±2.209	<0.0001	105.05±5.88	110.50±1.40	99.61±2.64	<0.0001	4.10±0.30	3.85±0.14	4.35±0.19	<0.0001
4 horas	136.70±3.36	139.71±1.182	133.68±1.657	<0.0001	104.48±4.54	108.71±1.38	100.25±1.71	<0.0001	3.98±0.31	3.79±0.14	4.17±0.32	<0.0001
6 horas	136.95±2.35	139.00±1.277	134.89±0.956	<0.0001	103.77±3.89	107.07±1.46	100.46±2.48	<0.0001	3.92±0.17	3.81±0.12	4.02±0.14	<0.0001
24 horas	137.80±2.33	139.86±1.239	135.75±0.928	<0.0001	103.71±2.60	105.50±1.73	101.93±2.05	<0.0001	3.92±0.16	3.82±0.09	4.02±0.15	<0.0001
48 horas	138.13±2.18	140.07±0.979	136.18±0.945	<0.0001	103.20±2.53	104.11±2.02	102.29±2.69	<0.0001	3.91±0.16	3.83±0.15	3.99±0.12	<0.0001

- Valores expresados en medias y desviaciones estándar
- Análisis estadístico: T de Student
- Significancia estadística p≤0.05

Gráfica 1



Gráfica 2



Gráfica 3

Comportamiento del Potasio sérico

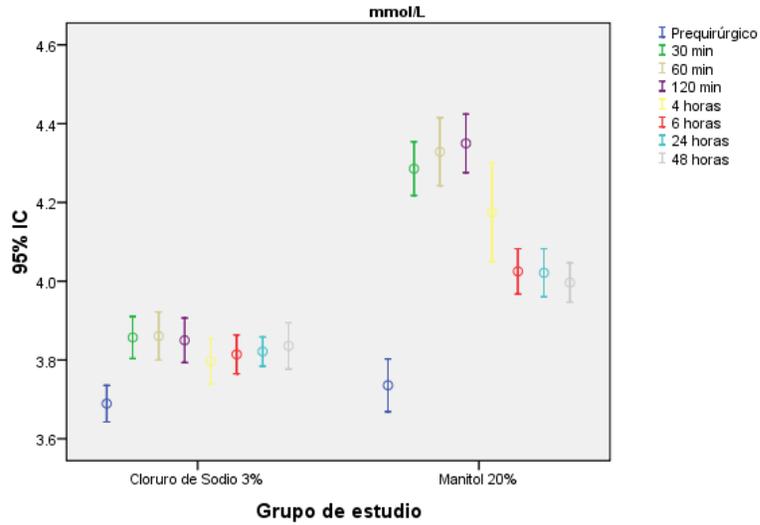
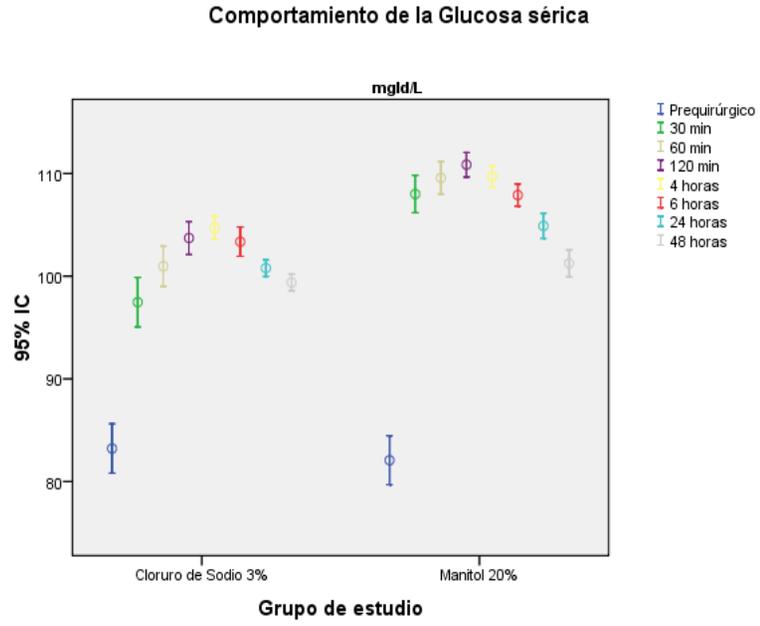


Tabla 3. Estadísticos descriptivos de las variables glucosa y osmolaridad séricas

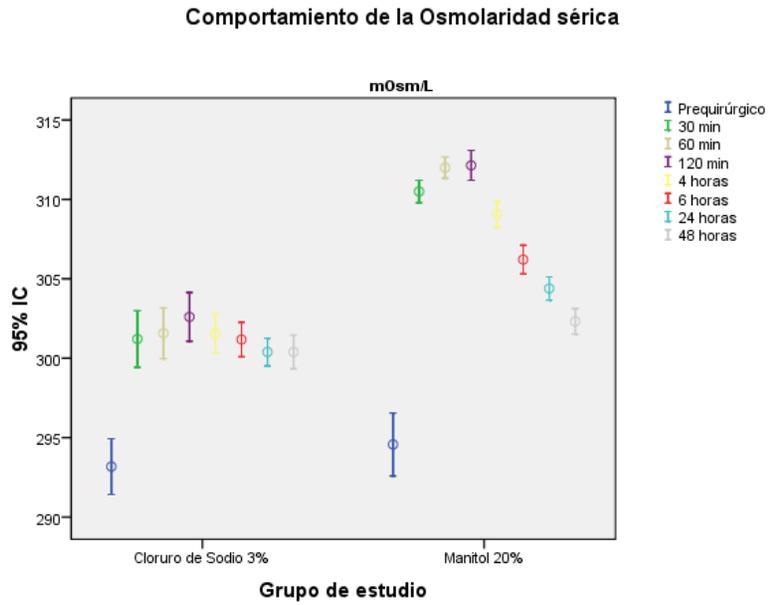
Tiempo de medición	GLUCOSA SERICA (mmol/L)				OSMOLARIDAD SERICA (mmol/L)			
	Grupo de estudio				Grupo de estudio			
	Total de la muestra (N=56)	SSH 3% (n=28)	Manitol 20% (n=28)	Valor de p	Total de la muestra (N=56)	SSH 3% (n=28)	Manitol 20% (n=28)	Valor de p
Preoperatorio	82.64±6.14	83.21±6.19	82.07±6.14	0.49	293.88±4.38	293.18±4.53	294.57±5.10	0.28
30 min	102.73±7.62	97.46±6.22	108.00±4.69	<0.0001	305.86±5.82	301.21±4.60	310.50±1.81	<0.0001
60 min	105.27±6.29	100.96±5.04	109.57±4.09	<0.0001	306.79±6.11	301.57±4.10	312.00±1.72	<0.0001
120 min	107.29±5.09	103.71±4.12	110.86±3.06	<0.0001	307.38±5.80	302.61±3.95	312.14±2.43	<0.0001
4 horas	107.21±3.74	104.71±2.85	109.71±2.72	<0.0001	305.32±4.62	301.57±3.20	309.07±2.05	<0.0001
6 horas	105.62±3.95	103.36±3.66	107.89±2.79	<0.0001	303.70±3.59	301.18±2.80	306.21±2.31	<0.0001
24 horas	102.84±3.35	100.79±2.07	104.89±3.13	<0.0001	302.39±2.88	300.39±2.25	304.39±1.89	<0.0001
48 horas	100.32±2.93	99.39±2.09	101.25±3.36	<0.016	301.36±2.59	300.39±2.74	302.32±2.07	<0.004

- Valores expresados en medias y desviaciones estándar
- Análisis estadístico: T de Student
- Significancia estadística p≤0.05
- NS = No significativo

Gráfica 4



Gráfica 5



Gráfica 6

Comportamiento de la Presión Venosa Central

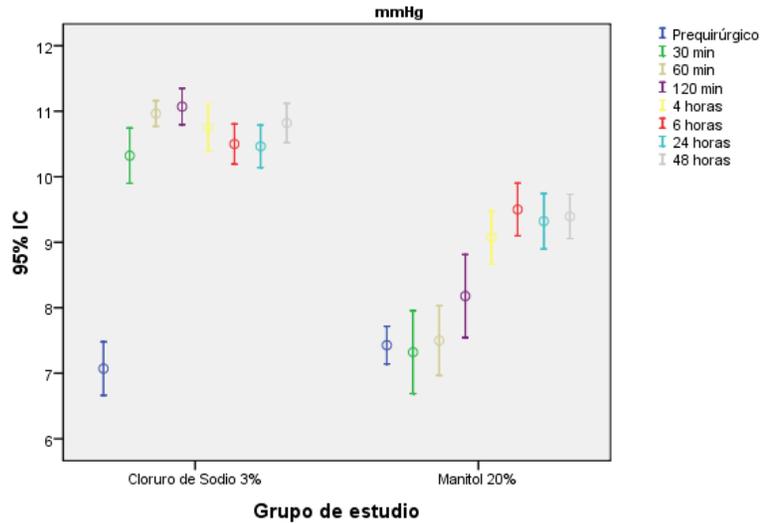


Tabla 4. Estadísticos descriptivos de las variables presión venosa central y uresis horaria

Tiempo de medición	PVC (mmHg)				URESIS HORARIA (ml/Kg/h)			
	Total de la muestra (N=56)	Grupo de estudio		Valor de p	Total de la muestra (N=56)	Grupo de estudio		Valor de p
		SSH 3% (n=28)	Manitol 20% (n=28)			SSH 3% (n=28)	Manitol 20% (n=28)	
Preoperatorio	7.25±0.91	7.07±1.05	7.43±0.74	0.14	1.66±0.15	1.62±0.11	1.69±0.17	0.10
30 min	8.82±2.04	10.32±1.09	7.32±1.63	<0.0001	2.18±0.35	1.95±0.17	2.41±0.34	<0.0001
60 min	9.23±2.02	10.96±0.50	7.50±1.37	<0.0001	2.33±0.38	2.01±0.15	2.66±0.24	<0.0001
120 min	9.63±1.92	11.07±0.71	8.18±1.63	<0.0001	2.41±0.44	2.01±0.18	2.81±0.21	<0.0001
4 horas	9.91±1.29	10.75±0.92	9.07±1.05	<0.0001	2.37±0.42	2.05±0.23	2.69±0.31	<0.0001
6 horas	10.00±1.04	10.50±0.79	9.50±1.03	<0.0001	2.33±0.44	2.00±0.20	2.67±0.34	<0.0001
24 horas	9.89±1.12	10.46±0.83	9.32±1.09	<0.0001	2.17±0.33	1.94±0.21	2.39±0.26	<0.0001
48 horas	10.11±1.09	10.82±0.77	9.39±0.87	<0.0001	2.11±0.30	1.90±0.21	2.32±0.22	<0.0001

- Valores expresados en medias y desviaciones estándar
- Análisis estadístico: T de Student
- Significancia estadística p≤0.05
- NS = No significativo

Gráfica 7

Comportamiento de la Uresis horaria

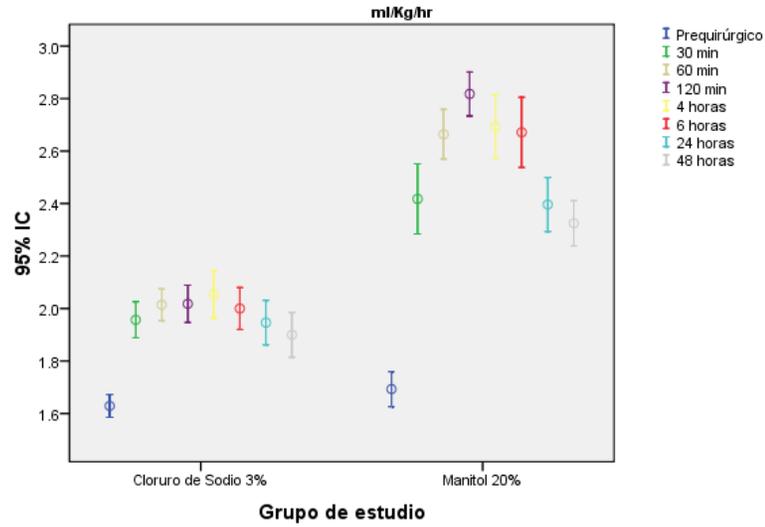


Tabla 5. Estadísticos descriptivos de las variable creatinina sérica

Tiempo de medición	CREATININA SERICA (mg/dl)			
	Total de la muestra (N=56)	Grupo de estudio		Valor de p
		SSH 3% (n=28)	Manitol 20% (n=28)	
Preoperatorio	0.63±0.10	0.60±0.08	0.66±0.10	0.01
24 horas	0.84±0.16	0.72±0.11	0.97±0.10	<0.0001
48 horas	0.87±0.15	0.73±0.09	1.00±0.07	<0.0001

- Valores expresados en medias y desviaciones estándar
- Análisis estadístico: T de Student
- Significancia estadística p≤0.05
- NS = No significativo

Tabla 6. Estadísticos descriptivos de las variables reposición de electrolitos séricos, reposición de bicarbonato y reposición de coloides

	REPOSICION DE ELECTROLITOS SERICOS				REPOSICION DE BICARBONATO DE SODIO				REPOSICION DE COLOIDES			
	Grupo de estudio				Grupo de estudio				Grupo de estudio			
	Total de la muestra (N=56)	SSH 3% (n=28)	Manitol 20% (n=28)	Valor de p	Total de la muestra (N=56)	SSH 3% (n=28)	Manitol 20% (n=28)	Valor de p	Total de la muestra (N=56)	SSH 3% (n=28)	Manitol 20% (n=28)	Valor de p
Presente	25 (44.64%)	1 (4%)	24 (96%)	<0.0001++	20 (35.71%)	14 (70%)	6 (30%)	<0.02++	2 (3.57%)	1 (50%)	1 (50%)	NS
Ausente	31 (55.35%)	27 (87.09%)	4 (12.90%)		36 (64.28%)	14 (38.88%)	22 (61.11%)		54 (96.42%)	27 (50%)	27 (50%)	

- Valores expresados en medias y desviación estándar para variables cuantitativas y en frecuencias y porcentaje para los cualitativos.
- Análisis estadístico: * T de Student, ** Exacta de Fisher (IC 95%).
- Significancia estadística p≤0.05

Tabla 7. Estadísticos descriptivos de las variables reposición de hemoderivados y uso de ventilación mecánica postquirúrgica.

	REPOSICION DE HEMODERIVADOS				VENTILACION MECANICA POSTQUIRURGICA			
	Grupo de estudio				Grupo de estudio			
	Total de la muestra (N=56)	SSH 3% (n=28)	Manitol 20% (n=28)	Valor de p	Total de la muestra (N=56)	SSH 3% (n=28)	Manitol 20% (n=28)	Valor de p
Presente	2(3.57%)	1(50%)	1(50%)	NS	3 (5.35%)	0	3 (100%)	NS
Ausente	54(96.42%)	27(50%)	27(50%)		53 (94.64%)	28(52.83%)	25(47.16%)	

- Valores expresados en medias y desviación estándar para variables cuantitativas y en frecuencias y porcentaje para los cualitativos.
- Análisis estadístico: * T de Student, ** Exacta de Fisher (IC 95%).
- Significancia estadística p≤0.05

Tabla 8. Estadísticos descriptivos de las variable relajación cerebral mediante escala de 4 puntos

Tiempo de medición	Escala de 4 puntos			
	Total de la muestra (N=56)	Grupo de estudio		Valor de p
		SSH 3% (n=28)	Manitol 20% (n=28)	
Relajación perfecta	39 (69.64%)	19 (48.71%)	20 (51.28%)	0.77++
Relajación satisfactoria	17 (30.35%)	9 (52.94%)	8 (47.05%)	

- Valores expresados en frecuencias y porcentaje. n (%)
- Análisis estadístico: + X^2 (IC 95%). /++ Exacta de Fisher
- Significancia estadística $p \leq 0.05$
- NS = No significativo

DISCUSIÓN

Las disnatremias consecuencia del uso de agentes osmóticos como terapia hiperosmolar para el manejo clínico del edema cerebral, es uno de los eventos adversos importantes pocas veces estimado por el médico anesthesiólogo, sin embargo el adecuado manejo de la complianza cerebral favorece la disminución de la presión intracraneal y por lo tanto un mejor flujo sanguíneo cerebral.^{7, 8}

Gondim y García-Morales mostraron en sus investigaciones efectos adversos con el uso del manitol destacando la hiponatremia, la hipocloremia, la hiperkalemia, la acidosis y la sobrecarga de volumen asociado con edema pulmonar. En el presente estudio encontramos disminución estadísticamente significativa en las concentraciones de sodio y cloro asociados al uso de manitol, en los diferentes tiempos de medición con un valor de $p < 0.0001$, respecto al potasio incremento importante respecto al basal, siendo más evidente a los 30, 60 y 120 minutos posteriores a la administración de manitol $p < 0.0001$.^{10, 12} En el 2007, Rozet et al. publicaron un artículo prospectivo, aleatorizado y doble ciego que estudió el efecto de las soluciones equiosmolar de manitol versus SSH en la relajación cerebral intraoperatoria y su balance electrolítico, para cirugía de tumores supratentoriales, fosa posterior, malformación arteriovenosa y aneurismas con y sin HSA, fueron divididos en 2 grupos. Encontraron que no hubo diferencia en la relajación cerebral, en la glucosa sanguínea, en la diferencia arteriovenosa cerebral de O_2 ni en el nivel de lactato entre los 2 agentes hiperosmolares. A pesar de las similitudes entre ambos, el grupo del manitol mostró de una manera más profunda un efecto diurético ($p = 0,001$) y un mayor balance hídrico negativo. En el caso de nuestro estudio encontramos que el uso de SSH 3% permite un mejor manejo de la presión venosa central y la uresis horaria manteniéndose en valores óptimos, caso contrario con el uso de manitol 20% en el que obtuvimos un incremento importante de la tasa urinaria y valores en límites inferiores de la presión venosa central con un valor de $p < 0.0001$.¹⁴

En 1997 Gemma et al. informaron que la SSH y el manitol proporcionan satisfactoria relajación cerebral en pacientes sometidos a craneotomía electiva; este estudio fue realizado con diferentes procedimientos neuroquirúrgicos y las

dosis del manitol y SSH que usaron no fueron equiosmolares. Durante nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas para la relajación cerebral con ambos agentes osmóticos.¹⁵

Mortazavi et al. en 2012 realizó un estudio comparativo entre manitol y SSH, en el entorno estricto del manejo de la complianza cerebral en tumores, y concluyó que la SSH es una alternativa eficaz en humanos para disminuir la PIC sin reducir la PVC ni la osmolaridad sérica, en el presente trabajo no tuvimos cambios significativos en la osmolaridad sérica con el uso de SSH 3% como agente osmótico, pero sin en el caso del manitol al 20% con incremento importante respecto al valor inicial $p < 0.001$.¹⁶

El problema más común asociado al uso de la SSH, bien sea en dosis repetida o en infusión continua, es la hipernatremia aunque cabe señalar que esta es dependiente de la concentración utilizada y la dosis administrada, dentro del presente estudio fue en un solo bolo a dosis mínima establecida, respetando el rango de osmolaridad y los niveles séricos de sodio.¹⁷

La SSH produce menos diuresis osmótica, manteniendo así más estable la hemodinamia sistémica y cerebral del paciente neurocrítico, ya que no solo disminuye la PIC y mantiene la PPC, sino que además aumenta la $P_{t}bO_2$. Muchos de los problemas aún no se han aclarado, por lo que se necesitan investigaciones adicionales para demostrar definitivamente la superioridad de estos agentes hiperosmolares y así realizar protocolos con dosis y concentraciones adecuadas con terapia de primera línea en el control de la complianza cerebral.^{18, 19}

Las guías de la AHA aún vigentes muestran que la osmoterapia está dentro de las medidas médicas agresivas para el tratamiento de los pacientes deteriorados con edema cerebral. La disponibilidad de los datos es imitada por las muestras pequeñas, métodos inconsistentes y pocos estudios aleatorizados prospectivos comparativos, y aunque ambos agentes son eficaces y tienen un perfil de riesgo razonable para el tratamiento del edema cerebral y de la complianza cerebral, en la actualidad varios ensayos demuestran que la SSH podría ser más eficaz en la reducción de la PIC y por más tiempo. La SSH mantiene la hemodinamia sistémica y cerebral.^{20, 21}

CONCLUSIONES

La frecuencia de disnatremias asociadas a terapia hiperosmolar con solución salina hipertónica 3% es menor comparada con manitol 20% en el manejo transanestésico de complianza cerebral en el paciente pediátrico sometido a craneotomía.

Con la administración de solución salina hipertónica 3% no se presentan incrementos importantes en la glucosa y osmolaridad sérica, permite un mejor manejo de la presión venosa central, sin repercusión en la función renal de los pacientes sometidos a este agente osmótico.

Como dato adicional se evaluó la apreciación de la complianza cerebral entre ambos tratamientos siendo los dos equipolentes.

Por lo tanto la administración de solución salina hipertónica al 3% como terapia hiperosmolar no produce alteraciones importantes sobre la natremia y favorece un adecuado manejo de la complianza cerebral, en el paciente sometido a craneotomía electiva, lo que ofrece al derechohabiente del IMSS una mejor oferta terapéutica disminuyendo los riesgos.

BIBLIOGRAFIA:

1. Starke Robert. The Role of Hypertonic Saline in Neurosurgery. *World Neurosurgery* 2014;17:117-30
2. Llorente Gisela. Manitol versus solución salina hipertónica en neuroanestesia. *Revista colombiana de Anestesiología*. 2014;43:29-39
3. Torre Healy A. Hyperosmolar therapy for intracranial hypertension. *Neurocrit Care*.2012; 17:117-30.
4. Hays AN, Lazaridis C, Neyens R. Osmotherapy: use among neurointensivists. *Neurocrit Care*. 2011; 14:222-8.
5. Thongrong Cattleya. Current Purpose and Practice of Hypertonic Saline in Neurosurgery: A Review of the Literature. *World Neurosurgery* 2014; 55:550-3.
6. Sorani MD, Manley GT. Dose – response relationship of mannitol and intracranial pressure: A meta-analysis. *J Neurosurg*. 2008, 108:80-7.
7. Ziai WC, Toung TJ, Bhardwaj A. Hypertonic saline: First – line therapy for cerebral edema? *J Neurol Sci*. 2007; 261:157-66.
8. Smith QR, Rapoport SI. Cerebrovascular permeability coefficients to sodium, potassium and chloride. *J Neurochem*.1986; 46:1732–42.
9. Wakai A, Roberts I, Schierhout G. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*.2007 Jan 24; 1.CD001049.
10. Sorani MD, Morabito D, Rosenthal G, Giacomini KM, Manley GT. Characterizing the dose-response relationship between mannitol and intracranial pressure in traumatic brain injury patients using a high-frequency physiological data collection system. *J Neurotrauma*. 2008; 25:291–8.

11. Anderson P. Use of mannitol during neurosurgery: Inter patient variability in the plasma and CSF levels. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988; 35:643–9.13.
12. Rudehill A. Pharmacokinetics and effects of mannitol on hemodynamics blood and cerebrospinal fluid electrolytes and osmolality during intracranial surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.*1993; 5:4–12.14.
13. Muizelaar JP. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg.*1983; 59:822–8.15.
14. Burke AM, Quest DO, Chien S, Cerri C. The effects of mannitol on blood viscosity. *J Neurosurg.* 1981; 55:550–3.16.
15. Smith QR, Rapoport SI. Cerebrovascular permeability coefficients to sodium, potassium and chloride. *J Neurochem.*1986; 46:1732–42.17.
16. Mendelow AD, Teasdale GM, Russell T, Flood J, Patterson J, Murray GD. Effect of mannitol on cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in human head injury. *J Neurosurg.* 1985; 63:43–8.
17. Francony G. F, Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the. *Crit Care Med.* 2008; 19:795-99.
18. Huang S.J, Efficacy and safety of hypertonic saline solutions. *Surgical Neurology,* 2006; 8:539-46.
19. Oddo M, Effect of Mannitol and Hypertonic Saline on Cerebral Oxygenation in Patients with Severe Traumatic Brain Injury and Refractory Intracranial Hypertension. *J. Neurol. Neurosurg.*2009; 5:822-8.
20. Orliaguet, G. A, Management of critically ill children with traumatic brain injury. *Pediatric Anesthesia.* 2008; 59:455-61.

21. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation. *J Neurotrauma*, 2007:S7-S13.
22. Chatterjee N, Efficacy of different hypertonic solutes in the treatment of refractory intracranial hypertension in severe head injury patients: A comparative study of 2ml/kg 7.5% hypertonic saline and 2ml/kg 20% mannitol. *Indian Journal of Neurotrauma*, 2007; 55:101-108.
23. Ichai C, Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injury-injured patients. *Intensive Care Med*, 2009;46:471-79.
24. Corso CO, Okamoto S, Leiderer R, Messmer K. Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cells swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock. *J Surg Res*. 1998; 80:210–20.55.
25. Rizoli SB, Rhind SG, Shek PN, Inaba K, Filips D, Tiene H. The immunomodulatory effects of hypertonic saline resuscitation in patients sustaining traumatic hemorrhagic shock: a randomized, controlled, double blinded trial. *Ann Surg*.2006; 243:47–57.56.
26. Pascual JL, Khwaja KA. Hypertonic saline resuscitation attenuates neutrophil lung sequestration and transmigration by diminishing leukocyte-endothelial interactions in a two-hit model of hemorrhagic shock and infection. *J Trauma*. 2003;54:121–30
27. Schimetta W. Safety of hypertonic hyperoncotic solutions-A survey from Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2002; 114:89–95.58.

28. Soupart A, Penninckx R. Brain myelinolysis following hypernatremia in rats. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996; 55:106–13.
29. James HE. Methodology for the control of intracranial pressure with hypertonic mannitol. *Acta Neurochir (Wien).* 1980; 51:161–72.
30. Scafani MT, Dhar R. Effect of osmotic agents on regional cerebral blood flow in traumatic brain injury. *J Crit Care.* 2012; 27, 526.e7-12.61.
31. Kamel H, Navi B, Nakagawa K, Hemphill JC. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment intracranial pressure: a meta-analysis of randomized trial. *Crit Care Med.* 2011;39:554–9
32. Morley E, Mannitol for Traumatic Brain Injury: Searching for the Evidence. *Annals of Emergency Medicine.* 2008;46: 296-98
33. Myburgh J, Saline or Albumin for Fluid Resuscitation in Patients with Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med.* 2007; 46: 874-84.
34. Pascual J, Resuscitation of Hypotensive Head-Injured Patients: Is Hypertonic Saline the Answer? *The American surgeon.* 2009; 63:253-59.
35. Rangel Leonardo, Management of Intracranial Hypertension. *Neurol Clin,* 2008; 26: 521-41.
36. White H, The role of hypertonic saline in neurotrauma. *European Journal of Anesthesiology,* 2008; 16: 104-109.

ANEXOS

Escala de Relajación Cerebral

1. Relajación perfecta
 2. Relajación satisfactoria
 3. Cerebro firme
 4. Cerebro edematizado.
-