



---

---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA**  
**MANUEL VELASCO SUAREZ**

TESIS  
**LIDOCAÍNA INTRAVENOSA EN EL TRATAMIENTO TRANSANESTÉSICO DEL  
EDEMA CEREBRAL CAUSADO POR GLIOMAS Y MENINGIOMAS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN NEUROANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA**

**Dr. Rubén Darío Mora Armenta**

**TUTOR DE TESIS**

**Dra. Luisa Piedad Manrique Carmona**  
ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUROANESTESIOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA  
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"

**Ciudad de México, Agosto 2016**





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. PABLO LEON ORTIZ**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**Dra. MARIA ARELI OSORIO SANTIAGO**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROANESTESIOLOGIA**

---

**Dra. LUISA PIEDAD MANRIQUE CARMONA**  
**ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUROANESTESIOLOGIA**

## INDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCION.....	5
MARCO TEORICO.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
JUSTIFICACION.....	16
OBJETIVOS.....	17
HIPOTESIS.....	17
METODOLOGIA.....	17
DESARROLLO DEL ESTUDIO .....	17
CRITERIOS.....	19
CRONOGRAMA.....	19
PROCEDIMIENTO ESTADISITICO.....	20
CONSIDERACIONES ETICAS.....	21
CONSIDERACIONES FINANCERAS.....	21
RESULTADOS .....	22
CONCLUSION.....	34
REFERENCIAS.....	42
ANEXOS.....	46

## RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA:

**Introducción:** Los tumores cerebrales desarrollan con frecuencia edema cerebral como resultado de la acumulación excesiva de líquido en el espacio intra y extra celular, lo cual da cuenta de la gran morbi-mortalidad asociada. El método más eficaz para integrar su diagnóstico es la resonancia magnética; aún no se cuenta con técnicas intraoperatorias para medir la magnitud de dicho edema, por lo cuál la observación objetiva de la relajación cerebral es un elemento útil para tomar medidas terapéuticas. Los efectos de la lidocaína, un anestésico local de amplio uso y bajo costo, se han correlacionado con el bloqueo de los mecanismos del edema cerebral a nivel intracelular.

**Pregunta de investigación:** ¿Cuál es el efecto de la infusión transanestésica de la lidocaína sobre el edema cerebral causado por gliomas y meningiomas?

**Objetivo:** Determinar el efecto de la perfusión continua de lidocaína sobre el edema cerebral causado por gliomas y meningiomas;

**Hipótesis:** La perfusión intravenosa de lidocaína disminuye el edema cerebral causado por gliomas y meningiomas

**Planteamiento del problema:** El edema cerebral perioperatorio representa un reto en el tratamiento de las lesiones intracraneales pues aumenta las complicaciones y la estancia hospitalaria.

**Justificación:** La evolución intra y postoperatoria es decisiva en la recuperación, en pacientes con gliomas y meningiomas, la presencia de edema cerebral influirá sobre la evolución en el perioperatorio. La detección y tratamiento oportunos impactarán favorablemente en el pronóstico. Contar con estrategias para tratar el edema cerebral en gliomas y meningiomas disminuirá las complicaciones y mejorará la evolución propiciando corta estancia hospitalaria.

**Diseño:** Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central contribuyen en gran medida a la morbimortalidad de todos los grupos de edad, cerca del 75% de los casos se diagnostican en personas sanas entre los 50 y los 70 años de edad.(1)

Según el “Central Brain Tumor Registry “(CBTRUS) 2014, en Estados Unidos, el 33.7% de los tumores del sistema nervioso central son malignos y se estima que para 2015 el glioblastoma represente el número más alto de casos de todos los tumores malignos (10,200 nuevos casos)

Por otro lado, dentro de los tumores no malignos, el meningioma ocupa el 53.7% de los casos y se estima que para 2015 se presentarán 10,520 nuevos casos.

El número total de muertes observadas en el grupo de pacientes con gliomas en el periodo de 2007-2011, fue de 69,789 para un promedio anual de 4.25 por 100,000 pacientes. (2)

En México, de acuerdo con los datos del INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía), los tumores malignos, las cardiopatías y la diabetes, son la primera causa de morbimortalidad en el país.(3)

Un estudio realizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía determinó que en el periodo de tiempo comprendido entre 1995-2001, los tumores malignos del encéfalo representaron la primera causa de muerte en esta institución, siendo el glioma la patología más frecuente, con tendencia al aumento en su incidencia; en el cuarto lugar se encontraron los tumores benignos de las meninges.(4)

La enfermedad maligna del sistema nervioso central representa una pérdida socioeconómica importante; los tratamientos intrahospitalarios y las complicaciones asociadas aumentan la estancia de los pacientes en los centros y su pronóstico a corto y largo plazo.

La presencia de edema peritumoral se relaciona estrechamente con las complicaciones perioperatorias, estancia prolongada en unidad de cuidados críticos, aumento de la estancia intrahospitalaria y número de secuelas.(5)

## MARCO TEORICO

### ***Fisiopatología del Edema cerebral de origen tumoral***

*Durante la génesis de los tumores cerebrales, tanto el daño vascular como el celular permiten la activación de la cascada inflamatoria; de éstas lesiones las neoplasias **primarias** del sistema nervioso central se ven acompañadas con gran frecuencia de una gran magnitud de edema cerebral.(6)*

El edema cerebral se ha definido como la acumulación excesiva de líquido en el espacio intra o extracelular y es, con mucha frecuencia, responsable de gran parte de la morbi-mortalidad asociada con tumores cerebrales y otras patologías (como trauma, hemorragia e infección)(7)

Es importante recalcar, que tanto los tumores benignos como los malignos producen algún grado de edema cerebral debido a la fisiopatología de su desarrollo y al daño en las uniones estrechas del endotelio de la barrera hematoencefálica (*BHE*); debido a esto y al hecho de que son refractarios a casi todas las modalidades de tratamiento, son un problema de salud a nivel mundial. (8, 9)

En el paciente que presenta un tumor del sistema nervioso central, los tipos de edema que se encuentran con mayor frecuencia son vasogénico y citotóxico; este fenómeno ocurre no solo por la fisiopatología *per se* de los tumores y las lesiones cerebrales, sino también como parte de la manipulación quirúrgica que inevitablemente propiciará inflamación local. (6, 10)

\* **Edema vasogénico:** El desarrollo de este tipo de edema está ligado directamente con una permeabilidad anormal de la *BHE* y se observa principalmente en los tumores primarios, en donde la microvasculatura es deficiente en las uniones estrechas lo que permite la fuga del plasma sanguíneo al espacio extracelular. (11)

El ingreso de productos sanguíneos al cerebro incrementa la presión oncótica y expone a las células a los productos tóxicos de la sangre. En relación con este fenómeno, el agente que ha sido más estudiado es el factor de crecimiento del

endotelio vascular endotelial (VEGF), que aumenta la permeabilidad y la proliferación capilar y permitiendo el escape de sustancias a través de las uniones estrechas de la barrera hematoencefálica.(12)

\* **Edema Citotóxico:** Se presenta cuando el daño al tejido restringe el intercambio intra-extracelular de fluidos y elementos. Varios fenómenos se presentan durante su desarrollo, en el que se destacan múltiples vías.

En este proceso, se ha involucrado al glutamato, que permite la entrada libre de sodio ( $\text{Na}^+$ ), cloruro y agua a las células, debido a la disfunción en la sodio-potasio-adenosin trifosfatasa; esto promueve la activación de intercambiadores de sodio, iones hidrogeno ( $\text{H}^+$ ) y bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ). (13) La aquaporina 4 parece jugar un papel fundamental en dicha entrada de agua a la célula. (14)

Igualmente, se ha descrito el influjo de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) en la célula, que promueve apoptosis y activa la cascada inflamatoria a través de la estimulación de genes tempranos c-fos y c-jun, provocando la liberación de citoquinas, radicales libres y proteasas.(15, 16)

Así mismo, el oxido nítrico (NO) tiene efectos tanto positivos como negativos a nivel intracelular; el NO puede actuar como vasodilatador, y como tóxico, a través de los aniones peroxinitrito.(17)

Algunos aminoácidos también están involucrados en la génesis del edema cerebral; la taurina actúa como regulador osmótico durante diversos trastornos neurológicos, perfilándose como un marcador para determinar la presencia de edema cerebral.(18)

\* **Lesión cerebral quirúrgica:** Las maniobras realizadas sobre el cerebro durante los procedimientos quirúrgicos tienen como resultado edema cerebral y/o hemorragia, tanto en el tejido sano como en el dañado. El endotelio vascular y las uniones estrechas inter-endoteliales se ven comprometidas, permitiendo el paso de proteínas al plasma desde el lecho vascular, dando como resultado edema vasogénico; el hinchamiento de las células produce secundariamente produce edema citotóxico.(19)

Se ha considerado a la apertura de la duramadre como un mecanismo que puede causar de manera súbita inflamación cerebral secundaria a los cambios de

presión entre el compartimiento intracraneal y el medio ambiente, siendo más evidente en los pacientes con tumores, hematomas ó edema pre-existente.(20)

Durante el periodo transoperatorio, la presencia de dicho edema peritumoral prequirúrgico y el originado por la manipulación directa del parénquima convierten al cerebro expuesto en una zona vulnerable; por tanto, el proceso de remoción del tejido dañado, se convierte en un reto para el cirujano, afectando directamente la evolución y el pronóstico del enfermo.

### ***Edema cerebral y tumores del sistema nervioso central***

Los **Gliomas** son la estirpe de tumores cerebrales que presenta mayor morbimortalidad relacionada con edema cerebral severo hasta en un 60% de los pacientes; éstas neoplasias provienen de células estromales del cerebro, específicamente de la macroglia y representan el 80% de los tumores cerebrales primarios malignos en el adulto. (21)

El edema cerebral relacionado con gliomas se debe a la disminución de la función de las uniones estrechas de la barrera hematoencefálica, al aumento de la pinocitosis endotelial y a la neurodegeneración (22)

El segundo grupo importante de neoplasias primarias que constituyen entre el 15 y 30% de todos los tumores intracraneales son los **Meningiomas**;(23) del 38 al 67% de estos casos presentan algún grado de edema peritumoral que produce síntomas clínicos y ponen al paciente en gran riesgo perioperatorio de complicaciones y mayor estancia hospitalaria.(24)

El mecanismo por el cuál se produce edema cerebral en este grupo de lesiones no está bien dilucidado y se han propuesto algunas teorías a este respecto (24-26)

1. Fenómeno secretorio-excretorio: Presencia de sustancias ricas en proteínas en el espacio perivascular (fuerza osmótica)
2. Por compresión cerebral: El tamaño del tumor produce isquemia y edema citotóxico subsecuente
3. Por compresión vascular: Por oclusión de venas cerebrales mayores o senos

venosos

4. Por comportamiento hidrodinámico: Debido a congestión intratumoral secundaria a la secreción de factores angiogénicos

Cualquiera que sea el mecanismo por el cual estos dos grupos de lesiones producen edema cerebral, es primordial lograr el diagnóstico temprano y contar con mejores estrategias de manejo encaminadas a la mejoría del pronóstico de los pacientes.

### ***Diagnóstico del edema cerebral***

La presencia y la severidad del edema cerebral dependerá del origen de la lesión, de su cronicidad y de su localización. En el caso de las neoplasias cerebrales, la evaluación clínica y los estudios de gabinete son primordiales en el diagnóstico y la estimación del plan terapéutico.

Dentro de los estudios de imagen, la tomografía axial es parte del abordaje inicial pues permite observar la localización y la magnitud del daño. En este estudio, el edema se observa como señal hipodensa, pérdida de la sustancia blanca/gris y compresión de cisternas subaracnoideas; todos estos hallazgos son generales y no hablan del tipo de edema que está alrededor de la lesión.(27)

En la resonancia magnética, en secuencia T1 se evidencia el edema con señal hipointensa y en T2 la señal es hiperintensa. (28)

Es difícil estimar de manera objetiva la presencia y magnitud del edema durante el periodo transoperatorio; las técnicas de imagen dentro de quirófano aún siguen estando fuera de nuestro alcance, debido a la infraestructura hospitalaria, a su poca disponibilidad y/o a su costo.

Las maniobras descritas en la literatura para cuantificar o clasificar la presencia de edema de manera práctica durante la craneotomía implican la observación directa del cirujano y su percepción sobre la relajación ó sobre la inflamación cerebral; aún cuando son estimaciones subjetivas, muchos estudios han podido llegar de esta manera a conclusiones relevantes sobre complicaciones y

estrategias terapéuticas.

Las clasificaciones utilizadas para este fin no se encuentran protocolizadas y cada centro propone su propio esquema y puntos de corte.

Por ejemplo, en el Centro Médico de la Defensa Nacional de TaiPei, se realizó un estudio en 2010 que tuvo como objetivo evaluar un esquema de soluciones hipertónicas vs manitol para el tratamiento del edema cerebral utilizando una escala de 3 puntos; aquí, el cirujano determinaba si la relajación era adecuada (1 punto), blanda (2 puntos), y si observaba inmediatamente después de abrir la duramadre (3 puntos)(32)

En 2013, Quentin y cols, de la universidad de Montreal, publicaron un estudio en donde se compararon dos dosis diferentes de manitol sobre la relajación cerebral; la estimación de la relajación se realizó con una escala de 1 a 4 (1: perfectamente relajado, 2: satisfactoriamente relajado, 3: cerebro firme, 4: cerebro a tensión)(33)

En un estudio publicado en 2004 por la universidad de Arhus en Dinamarca, se correlacionó la medición de la Presión Intracraneal Subdural (PICSD) con el grado de inflamación cerebral y se pudo encontrar que, en un registro de PICSD mayor a 13 mmHg la inflamación cerebral ocurría con una probabilidad del 95% y con 26 mmHg la probabilidad de presentar inflamación cerebral severa es de 95% ( $p < 0.001$ ) (34)

## Tabla 1

Tabla 1

Grado de inflamación
Cerebro por debajo del nivel de la dura madre
Cerebro al nivel de la dura madre
Edema moderado (medido por arriba del nivel de la dura madre)*
Edema Severo (Inflamación pronunciada del cerebro)*

Mediciones objetivas hechas por el neurocirujano. \* Correlación con PIC >13mmHg OR 1.9 (95% IC 1.7-2.1)

Histológicamente el edema cerebral se observa como una acumulación de líquido extracelular con palidez del tejido manchado cuando hay hipoxia. El edema vasogénico se asocia a angiogénesis con proliferación microvascular y barrera hematoencefálica pobremente formada; por otro lado el edema citotóxico se

observa como inflamación cerebral secundaria al ingreso de agua y sodio hacia las neuronas, afectando primordialmente la materia gris. (35)

### ***Tratamiento del edema cerebral***

Entre más se conocen los detalles de la fisiopatología del edema cerebral más deficientes resultan las estrategias de tratamiento disponibles. Actualmente, las maniobras están encaminadas a solucionar de manera urgente la dinámica cerebral y a eliminar el exceso de agua en los espacios intra y extracelular.

Como ya se ha mencionado con anterioridad, durante el periodo perioperatorio coexisten el edema cerebral generado por la proliferación tumoral y el originado por la manipulación quirúrgica; estos cambios hacen que el tratamiento convencional sea insuficiente para lograr la relajación cerebral en los límites aceptables.

La falta de integridad de la BHE es uno de los principales obstáculos al momento de instalar las medidas terapéuticas pues muchos de los fármacos, como los esteroides, sólo actúan cuando no se encuentra afectada.(36).

Los esteroides han sido utilizados desde la década de los 50s en el tratamiento del edema cerebral, su propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antieméticas le han valido un papel importante en el tratamiento preoperatorio de los tumores intracraneales. Su mecanismo de acción principalmente se debe principalmente a la disminución de la permeabilidad capilar del endotelio afectado en las áreas tumorales.(37)

El uso de dichos corticosteroides sistémicos da lugar a numerosos efectos secundarios como hiperglicemia, resistencia a la insulina, inmunosupresión, falta de cicatrización y eventos tromboembólicos; todas ellas son condiciones que limitan su uso.(5)

Alan y cols de la Universidad de Cleveland, estudiaron el impacto de la administración preoperatoria de esteroides sobre la morbi-mortalidad en pacientes llevados a craniectomía por tumores malignos; estudiaron a 4407 pacientes provenientes de una base de datos prospectiva (ACS-NSQIP: American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program) y encontraron que el uso

de esteroides en estos pacientes está asociado con mayor readmisión hospitalaria y mayor mortalidad a 30 días (38)

Otra línea de tratamiento de rutina son los agentes osmóticos, los cuales han sido utilizados tradicionalmente con éxito variable, tiempo limitado y efectos secundarios.

El **manitol**, es un diurético cuyo efecto principal estriba en aumentar el gradiente osmótico a través de la BHE, ya sea íntegra ó dañada, promoviendo el transporte de agua desde el parénquima, disminuyendo el contenido de agua intracerebral y aumentando el volumen intravascular de manera aguda.(39)

Después de la administración de un bolo rápido intravenoso, el efecto directo es evidente sobre la reducción de la presión intracraneal (Evidencia II). (40)

Se han descrito importantes efectos secundarios aunados al uso de manitol, como insuficiencia renal aguda, anomalías hidroelectrolíticas, hipotensión y falla cardíaca con edema pulmonar.

Asimismo, se ha reportado un efecto de rebote sobre el aumento de la presión intracraneana, debido a la fuga de manitol hacia el parénquima, causando elevación de la osmolaridad cerebral y permitiendo el paso de agua del espacio intravascular hacia dicho parénquima.(41)

Una alternativa utilizada más ampliamente en la actualidad, son las **soluciones salinas hipertónicas** (concentración de cloruro de sodio por arriba de 2g/100ml). Su mecanismo de acción se debe a su efecto osmótico, es decir que se mantiene en el espacio intravascular permitiendo el movimiento de agua desde el parénquima cerebral hacia el vaso. En el caso de que la barrera hematoencefálica se encuentre intacta, ésta no permite el tránsito del cloruro de sodio, manteniendo el equilibrio del intersticio cerebral.(42)

La principal preocupación cuando se administran soluciones hipertónicas es que la elevada concentración de cloruro de sodio puede llevar a acidosis hiperclorémica y eventualmente, a la presencia de la temida mielinólisis pontina.

Otras complicaciones menos frecuentes son la deshidratación, arritmias, hemólisis y falla cardíaca con edema pulmonar. (43)

En un meta-análisis publicado en Cochrane en el 2014, se evaluó el efecto del

manitol vs solución salina hipertónica sobre la relajación cerebral en pacientes llevados a craniotomía (44). Sólo tres estudios aleatorizados controlados cumplieron con la metodología, dichos ensayos incluyeron 387 pacientes, se reportó mejoría en la relajación cerebral en 68 de 190 pacientes en el grupo de manitol y en 42 de 197 en el grupo de salina hipertónica (RR de inflamación cerebral 0.60, 95% IC 0.44-0.83,  $p=0.002$ ). Los autores resaltan que la poca cantidad de información no permite concluir la superioridad de un tratamiento sobre otro.

1

	<b>MECANISMO DE ACCIÓN</b>	<b>VENTAJAS</b>	<b>DESVENTAJAS</b>
Esteroides	Supresión de la generación de citoquinas: macrófago-granulocito, factor estimulante de colonias, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-2 y factor de necrosis tumoral- $\alpha$ (45)	Mejoría sintomática del edema cerebral. Límite de la formación de edema cerebral durante craniotomía (46)	Irritación gástrica, intolerancia a la glucosa, retraso en cicatrización, osteopenia, necrosis avascular, miopatía, retención de líquido, hipertensión, psicosis, hipoadrenalismo, hiperparatiroidismo, glaucoma (37)
Soluciones hiperosmolares	Supresión de la activación de neutrófilos, disminución de producción de factor de necrosis tumoral- $\alpha$ y de IL- $\beta$ (47)	Disminución evidente y rápida del edema cerebral (48)	Sobrecarga de volumen, hipernatremia severa, lesión renal, síndrome de desmielinización osmótica, edema cerebral de rebote, hemólisis sistémica e irritación local por la infusión (49)

*La resolución de la falla a nivel intracelular es primordial para obtener resultados duraderos y efectivos.*

Se han estudiado en modelos animales algunos captadores de radicales libres, agentes reguladores de aquaporinas, hormona liberadora de corticotropina, entre otros, aún sin estudios de eficiencia en humanos.(50, 51)

## **Clorhidrato de Lidocaína**

La molécula de lidocaína es una amina terciaria, lipofílica, que tiene como principal acción la de inhibir los canales de sodio bloqueando así la conducción nerviosa.

Cuando se administra por vía intravenosa altera las funciones cardíacas, esqueléticas y del músculo liso así como la transmisión de impulsos a nivel de los sistemas nerviosos central y periférico.

Tiene un perfil farmacológico estable y seguro en dosis de 2-5 mg/kg/hora. Tiene un inicio de acción rápido con una duración de entre 30 y 60 minutos, se metaboliza en el hígado y su principal vía de excreción es renal.(52)

Estas características le han valido para que sea ampliamente utilizada como coadyuvante de la anestesia general por vía intravenosa, permitiendo conservar la estabilidad hemodinámica y reducir las dosis tanto de anestésicos inhalados como intravenosos y opiodes.(53)

## **Efectos intracelulares de la Lidocaína**

Es en este contexto donde los anestésicos locales cobran interés; a pesar de haber sido utilizados en los quehaceres diarios de la práctica médica por más de un siglo (por sus conocidas propiedades como anestésico y antiarítmico), se sigue investigando su comportamiento a nivel intracelular.

Se han descrito importantes efectos en cicatrización, antitrombosis, hiperreactividad bronquial, remisión de hipo, tinitus y los eventos sobre el cerebro han sido ampliamente estudiados tanto *in vivo* como *in vitro*.(54)

Los efectos de la lidocaína a nivel neuronal se han estudiado en modelos en animales, mostrando diferentes efectos:

- Inhibición en la liberación de aminoácidos excitatorios(55)
- Incremento de  $Ca^{2+}$  intracelular durante la isquemia cerebral(55)
- Inhibición de receptores de rianodina en el retículo endoplásmico(56)
- Depresión de la actividad sináptica en el hipocampo(57)
- Disminución de concentración extracelular de aminoácidos excitatorios (55, 58)

- Barredor de radicales libres hidroxilo y especies dioxígeno (59)
- Disminución de la transmisión sináptica (57, 60)
- Reducción del metabolismo en un 15-20% durante la isquemia cerebral (60)
- Adyuvante en la neuroprotección inducida por hipotermia (60)
- Disminución del tamaño del infarto en modelos de isquemia (61)
- Inhibición de la liberación de citocromo c y la activación de caspasa-3 (61)

*Se puede observar que muchos de los eventos que son inhibidos por el efecto de la lidocaína a nivel celular son aquellos que propician el desarrollo del edema cerebral.*

Los estudios clínicos, relacionados con las propiedades neuroprotectoras de la lidocaína han centrado su metodología en términos de la disfunción cognitiva perioperatoria. Los reportes más destacados son los realizados por Mitchell y cols (62), en un primer estudio en 1999 reportó una menor frecuencia de déficit cognitivo en el grupo tratado con infusión de lidocaína. Diez años después, este mismo grupo de investigadores realizó un estudio similar; en esta ocasión, con 25 semanas de seguimiento, sin datos estadísticamente significativos a favor de la lidocaína, por lo que se atribuyó un error tipo I al estudio previo (63)

Mathew y cols. (64) tampoco pudieron detectar un efecto neuroprotector en un grupo de pacientes llevados a cirugía cardíaca a quienes se realizó evaluación neuropsicológica.

Aún cuando la bibliografía es amplia con respecto a los efectos de la lidocaína sobre la célula, la revisión efectuada para este protocolo no arroja ningún estudio encaminado a medir la efectividad clínica de la lidocaína sobre el edema producido por tumores en el cerebro.

### ***Evaluación clínica del estado funcional del paciente***

Se han descrito diversas escalas para evaluar el estado físico y funcional de los pacientes con tumores cerebrales para valoración inicial y de seguimiento, las más utilizadas son la escala pronóstica de Glasgow(65), Karnofsky (66) y la escala modificada de Rankin(67). **Anexo I**

## **Perspectiva**

Es evidente la necesidad de contar con métodos diagnósticos precoces y tratamientos efectivos y de bajo costo.

En la actualidad, la disponibilidad de estrategias farmacológicas para la terapéutica de edema cerebral son limitadas

La lidocaína en infusión es utilizada de manera rutinaria como coadyuvante en la administración de la anestesia general. Su perfil farmacocinético y farmacodinámico está ampliamente conocido, además de que su costo es muy bajo.

Introducir la lidocaína, en el armamento disponible para el tratamiento del edema cerebral representaría una estrategia útil y disponible en cualquier centro neuroquirúrgico.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

- El edema cerebral perioperatorio representa un reto en el tratamiento de las lesiones intracraneales.
- Los pacientes que presentan algún grado de edema cerebral durante el periodo perioperatorio, cursan con mayor estancia en la unidad de cuidados críticos y por ende con estancia hospitalaria prolongada
- Las estrategias disponibles en el tratamiento del edema cerebral durante el perioperatorio están encaminadas únicamente al alivio transitorio del edema, no se cuenta con medidas que actúen a largo plazo.
- Las líneas de tratamiento actualmente utilizadas, tienen una cantidad destacada de efectos secundarios que entorpecen la evolución
- Tanto las complicaciones, como la estancia hospitalaria aumenta los costos de la enfermedad tanto para los enfermos como para las instituciones

## **3. JUSTIFICACIÓN**

- La evolución intra y postoperatoria es decisiva en la recuperación de pacientes con gliomas y meningiomas.
- La detección y tratamiento oportunos impactarán favorablemente en el pronóstico.
- Es indispensable contar con maniobras encaminadas a la resolución de la disfunción intracelular causada por el edema cerebral a fin de evitar apoptosis y proteger a la célula a largo plazo
- El manejo multimodal del edema cerebral durante el perioperatorio, disminuirá las complicaciones, estancia en unidades críticas, estancia hospitalaria y gastos.

## **4. OBJETIVO GENERAL**

Se determinará el efecto de la perfusión continua de lidocaína sobre el edema cerebral causado por gliomas y meningiomas.

## **5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Evaluar el grado de relajación cerebral según la observación del cirujano
- Medir en escala milimétrica la distancia entre la tabla interna y el parénquima cerebral
- Evaluar la presencia de edema en el tejido tumoral por histopatología
- Definir la relación entre el índice de edema preoperatorio y escalas clínicas pronósticas
- Medir el tiempo de estancia en unidad de cuidado crítico
- Medir el tiempo de estancia hospitalaria

## **6. HIPÓTESIS**

El edema cerebral causado por gliomas y meningiomas es disminuido por la infusión intravenosa de lidocaína durante el transanestésico.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **a. DISEÑO**

Ensayo clínico controlado, doble ciego

### **b. POBLACIÓN Y MUESTRA**

Pacientes que ingresen a quirófano con diagnóstico presuntivo de glioma ó meningioma.

### **c. CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Diagnóstico presuntivo de glioma ó meningioma
- Ayuno de 8 horas mínimo
- Estar programado para cirugía
- Aceptar participar en el estudio

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Alergia conocida lidocaína
- Enfermedades de la conducción cardíaca
- Insuficiencia hepática ó renal
- Haber recibido tratamiento para edema cerebral (soluciones hipertónicas, manitol y/o esteroides)
- Resección tumoral previa
- Estatus epiléptico convulsivo

#### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Sangrado masivo con choque hipovolémico transoperatorio
- Necesidad de tratamiento con solución hipertónica, manitol y/o esteroides en el transoperatorio
- Diagnóstico confirmatorio de patología diferente a glioma ó meningioma

**Se trata de un estudio piloto, por lo tanto el tamaño de la muestra se calculará al haber reclutado a los primeros 20 pacientes.**

#### **d. LUGAR DE REALIZACIÓN:**

Quirófanos centrales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

#### **e. MEDICIONES**

**PERIODO PREOPERATORIO:** *(Desde la evaluación preoperatoria al ingreso a quirófano)*

*Se abordaro a todos los pacientes que cuenten con sospecha de diagnóstico de glioma ó meningioma, se les explicaro a detalle el objetivo del estudio y se les invito a participar. Una vez que aceptaron, se obtuvo la firma de consentimiento informado.*

**PERIODO TRANSOPERATORIO** (Al inicio del monitoreo no invasivo y hasta el final de la cirugía)

1. Al ingreso a quirófano se verifico que el paciente no haya sido tratado con soluciones hipertónicas/esteroides/manitol
2. Los pacientes se asignaran de manera aleatoria a dos grupos:  
**Grupo A:** Lidocaína al 2%, 50 ml, en una jeringa para bomba de perfusión continua.  
**Grupo B:** Solución Salina normal 0.9%, 50 ml, en una jeringa para bomba de perfusión continua  
**\* Se entrego de un kit con jeringa prellenada de la solución que correspondia a cada grupo y una línea para conexión intravenosa** (Enfermera de anestesiología)
3. A todos los pacientes: monitoreo no invasivo de rutina (Electrocardiografía continua, Saturación de Oxígeno, Presión arterial no invasiva)
4. A todos los pacientes: inducción anestésica estandarizada para los dos grupos de pacientes: Propofol 100-200 µg/kg, Fentanilo: 3-5 µg/kg, Rocuronio 1-1.2 mg/kg.
5. A todos los pacientes: Intubación orotraqueal, colocación de catéter venoso central, catéter periférico de alto flujo y sonda urinaria
6. Se programo la bomba para infusión continua del fármaco a una concentración de 20 mg/ml y se inicio la perfusión intravenosa a según el parámetro farmacocinético de Lidocaína:  
**\*Concentración plasmática (µg/ml)x<sup>Ψ</sup>Aclaramiento (ml/kg/min)**  
**\*Ventana terapéutica: 0.5-5 µg/ml, <sup>Ψ</sup>Aclaramiento: 9.85 ml/kg/min**
7. Medición de variables hemodinámicas: Presión arterial invasiva, frecuencia cardíaca, Saturación de oxígeno, presión venosa central, balance hídrico.
8. Clasificación del aspecto del parénquima cerebral antes de la apertura de la dura madre, durante la resección del tumor, hemostasia, cierre y antes de la colocación del colgajo óseo. (Medición hecha por el Neurocirujano).
9. Se hizo una medición en milímetros tomando como referencia la tabla externa

y el parénquima. (Medición hecha por el Neurocirujano).

10. Al momento del cierre de la duramadre se suspendió la perfusión del fármaco.

11. Se hizo procedimiento de rutina de emersión y extubación del paciente.

**PERIODO POSTOPERATORIO INMEDIATO** *(Al ingresar al unidad de cuidados postquirúrgicos hasta 24 horas)*

- Se midieron variables hemodinámicas (ya descritas previamente)
- Se evaluaron las escalas clínicas siguientes: Rankin y Escala pronóstica de Glasgow

**PERIODO POSTOPERATORIO MEDIATO** *(Al ingresar al piso de hospitalización y hasta el alta domiciliaria)*

12. Medición de escalas: Rankin y Escala pronóstica de Glasgow

## **f. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se analizó la información con el programa de análisis de datos Statistical Package for Social Sciences SPSS V 21.0. Análisis de covarianza para evaluar la asociación de las variables clínicas con los biomarcadores y con el índice de edema

## 8. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con la Ley General de Salud (Publicación diario oficial de la federación 04/2010) y la Declaración de Helsinki: El presente estudio es considerado como de riesgo mínimo por tratarse de un medicamento coadyuvante del procedimiento anestésico, ampliamente probado en el campo y con rangos de seguridad en la dosis.

La información obtenida en la revisión de los expedientes clínicos, el interrogatorio de pacientes, análisis de resonancia magnética y análisis de muestras sanguíneas, será anónimo y no podrá relacionarse con el nombre del paciente, se asignaran números a cada caso reclutado a fin de garantizar la confidencialidad de cada paciente.

**Consentimiento informado en Anexo II**

## 9. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

Se utilizarán los recursos que se emplean en la hospitalización de rutina

## 10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>SEMESTRE</b>	<b>ACTIVIDAD</b>
<b>PRIMERO</b>	Consolidación y revisión de protocolo por tutor y coautores. Registro en investigación clínica
<b>SEGUNDO</b>	Iniciar protocolo de investigación. Recabar datos
<b>TERCERO</b>	Analizar datos obtenidos
<b>CUARTO</b>	Preparar los datos para su publicación

## 11. RESULTADOS

Fueron analizados 24 pacientes de los cuales 10 fueron del sexo femenino y 14 del sexo masculino lo cual representaban el 41% y 58% respectivamente con un rango de edades de 15 a 70 años con una media de 41 y una moda de 27 años (grafico 1, 2)

De los 24 casos analizados están distribuidos según diagnostico en partes iguales de 12 gliomas y 12 meningiomas, los grupos de control y lidocaína de igual forma son 12 respectivamente

Se realizó una valoración de relajación cerebral visual la cual fue calificada por el neurocirujano mediante la escala descrita por RASMUSSEN (34) con una modificación, esta fue realizada en 4 tiempos, después de la craniectomía, en la apertura de la dura madre, antes, durante la resección y al término de esta. Comparando ambos grupos control y lidocaína se encontró una tendencia a la mejoría a partir de la 3ra evaluación relajación cerebral con una p 0.26 vs 0.77 y 0.79 aunque sin significancia estadística. (Tabla 23-29)

Además de la relajación cerebral se valoraron escalas pronosticas de RANKIN, KARNOSFSY Y GLASGOW OUTCOME, pre quirúrgico, a las 24 y 48 hrs del postoperatorio analizando resultados entre ambos grupos no se encontró resultados significativos así como ninguna relación entre la relajación cerebral en el trans-operatorio y la capacidad funcional del paciente a las 24 y 48 hrs. (Tabla 16-22)

En el total de pacientes se logró en 9 de ellos (37%) una perfecta relajación cerebral, en 13 (54%) una satisfactoria relajación, 1 no se alcanzó bajo ningún método la relajación cerebral (4%)

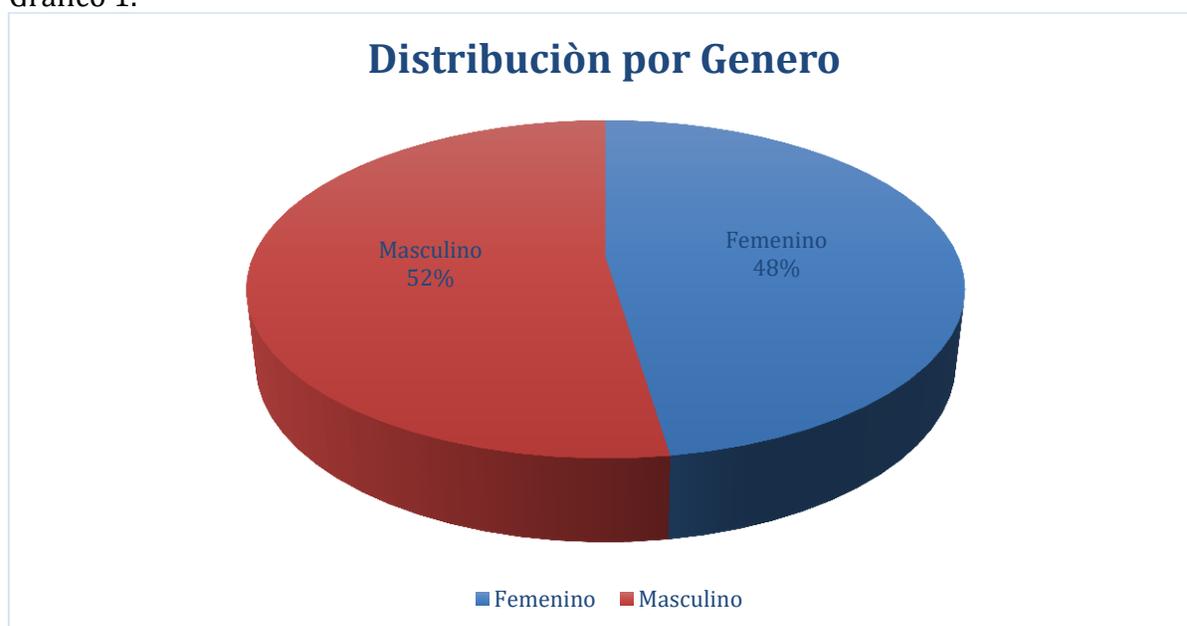
En cuanto estrategias anti edema si se encontró una resultados significativo en el grupo lidocaína vs control, en la que los pacientes del grupo control requirieron estrategia adicional coadyuvante para alcanzar la relajación cerebral deseada 83%(10) grupo control vs 41% (5) grupo lidocaína con una p 0.04 que resulta significativa.

Tabla 1.

Distribución por Género					
Genero	Frecuencia	%	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
Femenino	10	41.67%	45.85%	18.91%	80.53%
Masculino	11	58.33%	100,00%	28.21%	67,18%
Total	24	100,00%	100,00%		

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Grafico 1.



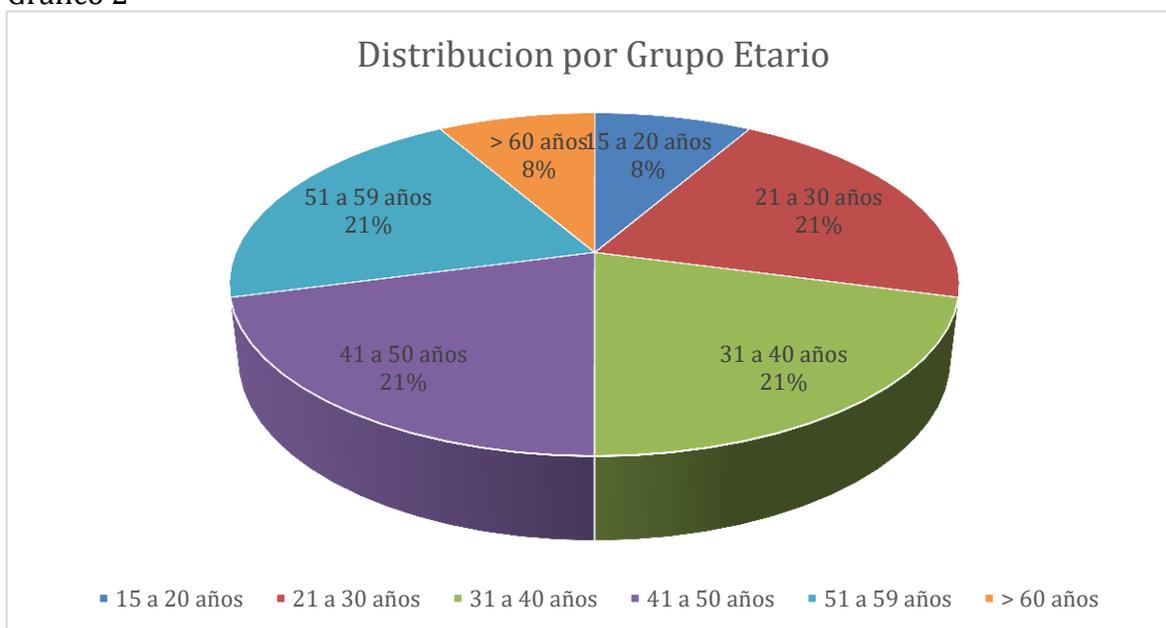
Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 2.

Distribución por Grupo Etario					
Grupos Etarios	Frecuencia	%	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
15 a 20 años	2	8,33%	16,67%	1,03%	27,00%
21 a 30 años	5	20,83%	37,50%	7,13%	42,15%
31 a 40 años	5	20,83%	58,33%	7,13%	42,15%
41 a 50 años	5	20,83%	79,17%	7,13%	42,15%
51 a 59 años	5	20,83%	100,00%	7,13%	42,15%
> 60 años	2	8,33%	8,33%	1,03%	27,00%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>		

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Grafico 2



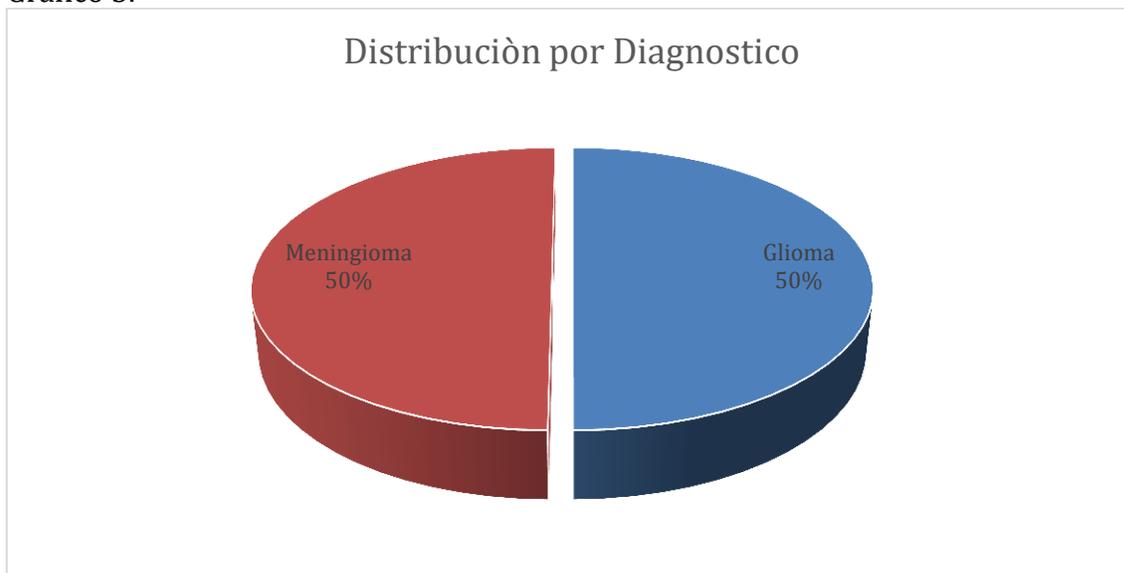
Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 3.

Distribución por Diagnóstico					
Diagnostico	Frecuencia	%	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
Glioma	12	50,00%	50,00%	29,12%	70,88%
Meningioma	12	50,00%	100,00%	29,12%	70,88%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>		

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Grafico 3.



Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 4.

Distribución de la 1er Valoración de la Escala de Relajación Cerebral					
1er ERC GRADO	Frecuencia	%	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
Sin valoración	1	4,17%	4,17%	0,11%	21,12%
Perfectamente Relajado	5	20,83%	25,00%	7,13%	42,15%
Satisfactoriamente Relajado	12	50,00%	75,00%	29,12%	70,88%
Cerebro Firme	6	25,00%	100,00%	9,77%	46,71%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>		

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 5.

<b>Distribución de la 2da Valoración de la Escala de Relajación Cerebral</b>					
<b>2da ERC GRADO</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>Cum. Percent</b>	<b>Exact 95% LCL</b>	<b>Exact 95% LCL</b>
Sin valoración	1	4,17%	4,17%	0,11%	21,12%
Perfectamente Relajado	4	16,67%	20,83%	4,74%	37,38%
Satisfactoriamente Relajado	8	33,33%	54,17%	15,63%	55,32%
Cerebro Firme	9	37,50%	91,67%	18,80%	59,41%
Cerebro Inflamado	2	8,33%	100,00%	1,03%	27,00%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>		

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 6.

<b>Distribución de la 3er Valoración de la Escala de Relajación Cerebral</b>					
<b>3er ERC GRADO</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>Cum. Percent</b>	<b>Exact 95% LCL</b>	<b>Exact 95% LCL</b>
Sin valoración	1	4,17%	4,17%	0,11%	21,12%
Perfectamente Relajado	7	29,17%	33,33%	12,62%	51,09%
Satisfactoriamente Relajado	5	20,83%	54,17%	7,13%	42,15%
Cerebro Firme	9	37,50%	91,67%	18,80%	59,41%
Cerebro Inflamado	2	8,33%	100,00%	1,03%	27,00%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>		

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 7.

<b>Distribución de la 4ta Valoración de la Escala de Relajación Cerebral</b>					
<b>4ta ERC GRADO</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>Cum. Percent</b>	<b>Exact 95% LCL</b>	<b>Exact 95% LCL</b>
Sin valoración	1	4,17%	4,17%	0,11%	21,12%
Perfectamente Relajado	9	37,50%	41,67%	18,80%	59,41%
Satisfactoriamente Relajado	13	54,17%	95,83%	32,82%	74,45%
Cerebro Firme	1	4,17%	100,00%	0,11%	21,12%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>		

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 8.

Valoración de Kargnosky					
Kargnosky	Frecuencia	%	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
Actividad Normal con Esfuerzo	5	20,83%	20,83%	7,13%	42,15%
Capaz de Cuidarse	6	25,00%	45,83%	9,77%	46,71%
Lleva a cabo actividad normal	6	25,00%	70,83%	9,77%	46,71%
Moribundo	1	4,17%	75,00%	0,11%	21,12%
Normal	5	20,83%	95,83%	7,13%	42,15%
Requiere Atención Ocasional	1	4,17%	100,00%	0,11%	21,12%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>		

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 9.

Valoración de Kargnosky a las 24 Horas					
Kargnosky	Frecuencia	%	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
Actividad normal con esfuerzo	6	25,00%	25,00%	9,77%	46,71%
Capaz de cuidarse	4	16,67%	41,67%	4,74%	37,38%
Incapaz, necesita ayuda	1	4,17%	45,83%	0,11%	21,12%
Lleva a cabo actividad normal	3	12,50%	58,33%	2,66%	32,36%
Moribundo	7	29,17%	87,50%	12,62%	51,09%
Necesita ayuda importante	1	4,17%	91,67%	0,11%	21,12%
Requiere atención ocasional	2	8,33%	100,00%	1,03%	27,00%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>		

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 10.

Valoración de Kargnosky a las 48 Horas					
Kargnosky a las 48 Horas	Frecuencia	%	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
Actividad normal con esfuerzo	5	20,83%	20,83%	7,13%	42,15%
Capaz de cuidarse	5	20,83%	41,67%	7,13%	42,15%
Gravemente enfermo	1	4,17%	45,83%	0,11%	21,12%
Incapaz necesita ayuda	1	4,17%	50,00%	0,11%	21,12%
Lleva a cabo actividad normal	4	16,67%	66,67%	4,74%	37,38%
Moribundo	7	29,17%	95,83%	12,62%	51,09%
Totalmente incapaz	1	4,17%	100,00%	0,11%	21,12%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>		

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 11.

<b>Valoración de Ranking</b>					
<b>Ranking</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>Cum. Percent</b>	<b>Exact 95% LCL</b>	<b>Exact 95% LCL</b>
Incapacidad grave	1	4,17%	4,17%	0,11%	21,12%
Incapacidad leve	12	50,00%	54,17%	29,12%	70,88%
Incapacidad moderada	2	8,33%	62,50%	1,03%	27,00%
Sin incapacidad importante	8	33,33%	95,83%	15,63%	55,32%
Sin síntomas	1	4,17%	100,00%	0,11%	21,12%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>		

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 12.

<b>Valoración de Rankin a las 24 Horas</b>					
<b>Rankin a las 24 Horas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>Cum. Percent</b>	<b>Exact 95% LCL</b>	<b>Exact 95% LCL</b>
Incapacidad grave	4	16,67%	16,67%	4,74%	37,38%
Incapacidad leve	7	29,17%	45,83%	12,62%	51,09%
Incapacidad moderada	2	8,33%	54,17%	1,03%	27,00%
Sin incapacidad importante	4	16,67%	70,83%	4,74%	37,38%
Sin síntomas	7	29,17%	100,00%	12,62%	51,09%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>		

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 13.

<b>Valoración de Rankin a las 48 Horas</b>					
<b>Rankin a las 48 Horas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>Cum. Percent</b>	<b>Exact 95% LCL</b>	<b>Exact 95% LCL</b>
Incapacidad leve	8	33,33%	33,33%	15,63%	55,32%
Incapacidad grave	2	8,33%	41,67%	1,03%	27,00%
Incapacidad moderada	1	4,17%	45,83%	0,11%	21,12%
Postrado en cama	2	8,33%	54,17%	1,03%	27,00%
Sin incapacidad importante	4	16,67%	70,83%	4,74%	37,38%
Sin síntomas	7	29,17%	100,00%	12,62%	51,09%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>		

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Tabla 14.

<b>Valoración de la Escala de Glasgow Pronostica PreQx vs Grupos</b>						
<b>Grupos</b>	<b>Media</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Min</b>	<b>Mediana</b>	<b>Max</b>	<b>Moda</b>
Control	4.08	0.9	2	4	5	4
Lidocaina	4.41	0.66	3	4.5	5	5
Diferencia entre Grupos			IC al 95%		T valor	p
0.33			0.004 a 0.333		1.02	0.31

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 15.

<b>Valoración de la Escala de Glasgow Pronostica a las 24 horas vs Grupos</b>						
<b>Grupos</b>	<b>Media</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Min</b>	<b>Mediana</b>	<b>Max</b>	<b>Moda</b>
Control	3	1.9	0	4	5	4
Lidocaina	2.58	1.97	0	3.5	5	4
Diferencia entre Grupos			IC al 95%		T valor	p
0.41			1.22 a 2.06		0.52	0.6

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 16.

<b>Valoración de la Escala de Glasgow Pronostica a las 48 horas vs Grupos</b>						
<b>Grupos</b>	<b>Media</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Min</b>	<b>Mediana</b>	<b>Max</b>	<b>Moda</b>
Control	2.91	1.88	0	3.5	5	4
Lidocaina	2.5	1.97	0	3.5	5	4
Diferencia entre Grupos			IC al 95%		T valor	p
0.416			1.21 a 2.05		0.52	0.6

Tabla 17.

<b>Valoración de la Escala de Kargnosky PreQx vs Grupos</b>						
<b>Grupos</b>	<b>Media</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Min</b>	<b>Mediana</b>	<b>Max</b>	<b>Moda</b>
Control	83.33	12.3	70	80	100	70
Lidocaina	77.41	24.79	9	85	100	90
Diferencia entre Grupos			IC al 95%		T valor	p
5.91			10.65 a 22.48		0.74	0.46

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 18.

<b>Valoración de la Escala de Kargnosky a las 24 horas vs Grupos</b>						
<b>Grupos</b>	<b>Media</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Min</b>	<b>Mediana</b>	<b>Max</b>	<b>Moda</b>
Control	53.33	33.39	0	70	80	80
Lidocaína	50	39.54	0	65	90	0
Diferencia entre Grupos			IC al 95%		T valor	p
3.33			12.65	a 34.31	0.22	0.82

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 19.

<b>Valoración de la Escala de Kargnosky a las 48 horas vs Grupos</b>						
<b>Grupos</b>	<b>Media</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Min</b>	<b>Mediana</b>	<b>Max</b>	<b>Moda</b>
Control	50.83	35.02	0	70	90	0
Lidocaína	49.16	40.77	0	70	90	0
Diferencia entre Grupos			IC al 95%		T valor	p
1.66			3.51	a 33.51	0.1	0.91

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 20.

<b>Valoración de la Escala de Rankin PreQx vs Grupos</b>						
<b>Grupos</b>	<b>Media</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Min</b>	<b>Mediana</b>	<b>Max</b>	<b>Moda</b>
Control	2	0.85	1	2	4	2
Lidocaina	1.5	0.79	0	1.5	3	1
Diferencia entre Grupos			IC al 95%		T valor	p
0.5			0.1	a 1.91	1.48	0.15

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 21.

<b>Valoración de la Escala de Rankin a las 24 horas vs Grupos</b>						
<b>Grupos</b>	<b>Media</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Min</b>	<b>Mediana</b>	<b>Max</b>	<b>Moda</b>
Control	53.33	33.39	0	70	80	80
Lidocaina	50	39.54	0	65	90	0
Diferencia entre Grupos			IC al 95%		T valor	p
3.33			2.65	a 34.31	0.22	0.82

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 22.

<b>Valoración de la Escala de Rankin a las 48 horas vs Grupos</b>						
<b>Grupos</b>	<b>Media</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Min</b>	<b>Mediana</b>	<b>Max</b>	<b>Moda</b>
Control	50.83	35.02	0	70	90	0
Lidocaína	49.16	40.77	0	70	90	0
Diferencia entre Grupos			IC al 95%		T valor	p
1.66			3.51 a 33.84		0.1	0.9

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 23.

<b>Distribución de la Categoría de Acuerdo a la Escala de Relajación Cerebral vs Grupos</b>			
<b>1er ERC</b>	<b>Grupos</b>		<b>Total</b>
	<b>Control</b>	<b>Lidocaína</b>	
Sin valoración	0	1	1
Perfectamente Relajado	2	3	5
Satisfactoriamente Relajado	7	5	12
Cerebro Firme	3	3	6
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>24</b>
<b>Chi-square</b>	<b>df</b>	<b>Probability</b>	
1,5333	3	0,6746	

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 24.

<b>1er Valoración de la Escala de Relajación Cerebral vs Grupos</b>						
<b>Grupos</b>	<b>Media (mm)</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Min</b>	<b>Mediana</b>	<b>Max</b>	<b>Moda</b>
Control	0	1.45	-2	0	2	0
Lidocaina	2	2.87	-3	0	3	0
Diferencia entre Grupos			IC al 95%		T valor	p
0.16			-1,41 a 1.07		-0,27	0,78

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 25.

<b>Distribución de la Categoría de Acuerdo a la Escala de Relajación Cerebral vs Grupos</b>			
<b>2do ERC</b>	<b>Grupos</b>		<b>Total</b>
	<b>Control</b>	<b>Lidocaína</b>	
Sin valoración	0	1	1
Perfectamente Relajado	1	3	4
Satisfactoriamente Relajado	5	3	8
Cerebro Firme	5	4	9
Cerebro Inflamado	1	1	2
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>24</b>
<b>Chi-square</b>	<b>df</b>	<b>Probability</b>	
2,6111	4	0,6249	

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 26.

<b>2do Valoración de la Escala de Relajación Cerebral vs Grupos</b>						
<b>Grupos</b>	<b>Media (mm)</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Min</b>	<b>Mediana</b>	<b>Max</b>	<b>Moda</b>
Control	1,16	1,74	-2	1	4	0
Lidocaina	0,91	2,39	-3	1,5	5	2
Diferencia entre Grupos			IC al 95%		T valor	p
0,25			-1,52 a		2,02	0,29
					0,29	0,77

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 27.

<b>Distribución de la Categoría de Acuerdo a la Escala de Relajación Cerebral vs Grupos</b>			
<b>3er ERC</b>	<b>Grupos</b>		<b>Total</b>
	<b>Control</b>	<b>Lidocaína</b>	
Sin valoración	0	1	1
Perfectamente Relajado	3	4	7
Satisfactoriamente Relajado	2	3	5
Cerebro Firme	5	4	9
Cerebro Inflamado	2	0	2
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>24</b>
<b>Chi-square</b>	<b>df</b>	<b>Probability</b>	
3,454	4	0,4849	

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 28.

<b>3er Valoración de la Escala de Relajación Cerebral vs Grupos</b>						
<b>Grupos</b>	<b>Media (mm)</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Min</b>	<b>Mediana</b>	<b>Max</b>	<b>Moda</b>
Control	1,41	2,67	-2	2	6	-2
Lidocaína	0,33	1,87	-2	0	4	-1
Diferencia entre Grupos			IC al 95%		T valor	p
1,08			-0,87 a		3,04	1,14 0,26

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 29.

<b>Distribución de la Categoría de Acuerdo a la Escala de Relajación Cerebral vs Grupos</b>			
<b>4ta ERC</b>	<b>Grupos</b>		<b>Total</b>
	<b>Control</b>	<b>Lidocaína</b>	
Sin valoración	0	1	1
Perfectamente Relajado	4	5	9
Satisfactoriamente Relajado	8	5	13
Cerebro Firme	0	1	1
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>24</b>
Chi-square	df	Probability	
2,8034	3	0,4229	

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 30.

<b>4ta Valoración de la Escala de Relajación Cerebral vs Grupos</b>						
<b>Grupos</b>	<b>Media (mm)</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Min</b>	<b>Mediana</b>	<b>Max</b>	<b>Moda</b>
Control	-1,16	1,78	-3	-0,5	0	0
Lidocaina	-0,66	2,24	-4	0	2	0
Diferencia entre Grupos			IC al 95%		T valor	p
1			-0,84 a		3,56	1,23 0,28

Fuente: Departamento de Neuro-anestesia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 31.

ESTRATEGIA ANTIEDEMA							
		Casos					
		Válido		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
GRUPOS	SIN TRATAMIENTO	9	100.0%	0	0.0%	9	100.0%
	SSH	14	100.0%	0	0.0%	14	100.0%
	MANITOL	1	100.0%	0	0.0%	1	100.0%

Tabla 32.

ESTRATEGIA ANTI EDEMA					
		ESTRATEGIA ANTI EDEMA			Total
		SIN TRATAMIENTO	SSH	MANITOL	
GRUPOS	LIDOCAINA	7	4	1	12
	CONTROL	2	10	0	12
Total		9	14	1	24

## 12. CONCLUSIONES

Tomando en conjunto, los resultados en este estudio encontramos a la lidocaína como una buena alternativa de tratamiento anti edema cerebral causado por gliomas y meningiomas con una tendencia a la mejoría marcada después de la apertura de la dura madre sin embargo sin resultados estadísticamente significativos, la cual podría deberse al número de pacientes estudiados y a las maniobras anti-edema adicionales, lo que si podemos concluir es que la lidocaína como tratamiento trans-anestésico para disminuir el edema en gliomas y meningiomas disminuye la necesidad de tratamiento coadyuvante con agentes hiper-osmolares

Las escalas de valoración de capacidad funcional RANKIN, KARNOFSKY Y GLASGOW OUTCOME, según nuestros resultados no alcanzan a dar un pronóstico certero a las 24 y 48 hrs muy probablemente debido a brevedad entre el acto quirúrgico y las valoraciones por lo que es factible que requiera más valoraciones a mediano y largo plazo.

El personal de Neuroanestesiología mediante diferentes estrategias de tratamiento anti edema logró alcanzar en ambos grupos la relajación cerebral adecuada para facilitar la resección.

En comparación a la literatura menos reciente (RASMUSSEN 2004) (34) se describe que la presentación de inflamación cerebral que impide la resección de la tumoración es de 30% muy por encima de nuestros resultados que fue de 4% y aún por debajo de la literatura más actual que se describe entre el 5 y 6%(J. Li 2016) lo que habla de un buen manejo Neuro-anestésico.

## 13. **APÉNDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **Consentimiento Informado Lugar y Fecha**

Protocolo: **LIDOCAÍNA INTRAVENOSA EN EL TRATAMIENTO TRANSANESTESICO DEL EDEMA CEREBRAL CAUSADO POR GLIOMAS Y MENINGIOMAS**

Nombre del Investigador Principal: Luisa Piedad Manrique Carmona  
Dirección del Sitio de Investigación: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877. Colonia la Fama. CP 14269  
Número de Teléfono durante el día: 56063822 Ext 1050

### **Introducción**

A través de este documento queremos hacerle una invitación a participar voluntariamente en un estudio de investigación clínica. Tiene como objetivo determinar el efecto de la perfusión continua de lidocaína sobre el edema cerebral causado por gliomas y meningiomas.

Antes de que usted acepte participar en este estudio, se le presenta este documento de nombre "Consentimiento Informado", que tiene como objetivo comunicarle de los posibles riesgos y beneficios para que usted pueda tomar una decisión informada.

El consentimiento informado le proporciona información sobre el estudio al que se le está invitando a participar, por ello es de suma importancia que lo lea cuidadosamente antes de tomar alguna decisión y si usted lo desea, puede comentarlo con quien desee (un amigo, un familiar de confianza, etc.) Si usted tiene preguntas puede hacerlas directamente a su médico tratante o al personal del estudio quienes le ayudarán a resolver cualquier inquietud.

Una vez que tenga conocimiento sobre el estudio y los procedimientos que se llevarán a cabo, se le pedirá que firme esta forma para poder participar en el estudio. Su decisión es voluntaria, lo que significa que usted es totalmente libre de ingresar o no en el estudio. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y sin tener que explicar las razones sin que esto signifique una disminución en la calidad de la atención médica que se le provea, ni deteriorará la relación con su médico. Si decide no participar, usted puede platicar con su médico sobre los cuidados médicos regulares. Su médico puede retirarlo o recomendarle no participar en caso de que así lo considere.

### **Propósito del Estudio**

El edema cerebral durante la cirugía representa un reto en el tratamiento de las lesiones del cerebro. El propósito de este estudio es ver si el medicamento llamado lidocaína que usamos de manera rutinaria en los pacientes es útil en el tratamiento de este edema

### **¿Cuántos pacientes participaran en el Estudio?**

En este estudio participarán todos los pacientes que tengan sospecha diagnóstica de gliomas ó meningiomas

### **¿Cuánto Durará la Participación?**

La participación empezará desde el momento en que le realicen la resonancia magnética diagnóstica y hasta el alta hospitalaria

### **Procedimientos del Estudio**

- Toma de muestras sanguíneas
- Resonancia magnética
- Evaluación clínica

## **Responsabilidades del Paciente**

Aportar información veraz en el momento de la entrevista y en las evaluaciones subsecuentes

## **Riesgos**

En todo momento se hará vigilancia estrecha del paciente, los riesgos que pudieran presentarse dependerán directamente de la evolución natural de la enfermedad durante el periodo que se encuentre en tratamiento quirúrgico. Aunque es raro puede haber efectos secundarios a la administración de lidocaína (reacción alérgica, salpullido de piel, disminución de la frecuencia cardíaca o presión arterial)

Este estudio no limita las medidas terapéuticas de urgencia que tuviesen que ser tomadas si se ameritan, ni evita los tratamientos y maniobras que se realizan de rutina.

## **Beneficios**

Los beneficios serán que contribuya con la medición y evaluación de una característica de un fármaco de la que de ser comprobada su utilidad, disminuirá la inflamación que pueda rodear su tumor

## **Compensación por lesiones**

Si usted experimenta una lesión relacionado con la investigación (reacción alérgica a la lidocaína ó efectos secundarios conocidos como salpullido en la piel, disminución de la frecuencia cardíaca ó presión arterial) se le proporcionará tratamiento médico de emergencia sin costo para usted. Esto aplica desde el momento que usted acepta participar en el estudio firmando el presente documento, hasta el momento en que termine su participación en el proyecto o usted retire su consentimiento.

De ninguna manera el firmar esta forma de consentimiento anula sus derechos legales ni libera a los investigadores, patrocinador o instituciones participantes de su responsabilidad legal y profesional.

## **¿Participar en el estudio es voluntario?**

Sí. Participar en este estudio de investigación es decisión de usted. Usted puede decidir no participar o cambiar de opinión y después retirarse (abandonar). No habrá ninguna penalidad y usted no perderá ningún beneficio que reciba ahora o que tenga derecho a recibir.

Le diremos si tenemos información nueva que pueda hacerlo cambiar de opinión acerca de su participación en este estudio de investigación. Si usted desea salirse, deberá decirnos. Nos aseguraremos de que usted pueda terminar el estudio de la manera más segura. También le hablaremos sobre la atención de seguimiento, si fuera necesaria.

El médico del estudio del estudio pueden decidir retirarlo del estudio sin su consentimiento si:

- Usted no sigue las instrucciones del equipo del estudio;
- El médico decide que el estudio no es lo mejor para usted;
- El estudio es interrumpido por el patrocinador del estudio, el Consejo de Revisión Institucional (CRI) o el Comité de Ética en Investigación (CEI), un grupo de personas que revisan la investigación para proteger sus derechos, o por una agencia regulatoria;

## **Costo de la participación**

No habrá ningún costo por su participación en este estudio.

Usted será responsable por el costo de su atención médica habitual, incluidos los procedimientos y/o medicamentos no relacionados con el estudio que su médico del estudio o su médico de cabecera requieran durante el estudio como parte de su atención médica habitual.

## **¿Me pagarán por participar en este estudio?**

No recibirá ningún pago por participar en este estudio.

## **Si participo en este estudio de Investigación, ¿Cómo se Protegerá mi privacidad?**

Con su consentimiento, su médico familiar (médico general) será informado que usted decidió participar en este estudio de investigación.

Los registros obtenidos mientras usted participa en este estudio, así como los registros de salud relacionados, permanecerán estrictamente confidenciales en todo momento. Sin embargo, tendrán que estar disponibles para los miembros del Comité de Ética en Investigación y las Autoridades Médicas Regulatorias.

Al firmar la forma de consentimiento usted otorga este acceso para el estudio actual y cualquier investigación posterior que pueda llevarse a cabo utilizando esta información. Sin embargo, el Investigador del estudio tomará las medidas necesarias para proteger su información personal, y no incluirá su nombre en ningún formato, publicaciones o divulgación futura. Si se retira del estudio, no obtendremos más información personal acerca de usted, pero podremos continuar utilizando la información ya recopilada.

Usted no será identificado en ninguno de los reportes o publicaciones que resulten de este estudio.

## **SUS DERECHOS NO SON AFECTADOS BAJO NINGUNA LEY DE PROTECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.**

### **¿A quién podré contactar si tengo preguntas o acerca de mis derechos?**

Antes de que usted firme este documento deberá preguntar acerca de cualquier cosa que no haya entendido. El equipo del estudio responderá sus preguntas antes, durante y después del estudio. Si usted piensa que su pregunta no ha sido contestada completamente o si no entiende la respuesta por favor continúe preguntando hasta que esté satisfecho.

Si tiene alguna preocupación o queja acerca de este estudio o sobre cómo se está realizando, por favor no dude en discutir sus preocupaciones con la Dra. Luisa Manrique Carmona quien estará disponible para contestar sus preguntas en el teléfono: 5556063822 Ext 1050

**No firme este formato a menos que usted haya tenido la oportunidad de hacer preguntas y de que haya obtenido respuestas satisfactorias a todas sus preguntas.**

### **FIRMAS:**

**Marcar con una X si se cumplió con lo que se menciona.**

He sido informado acerca del estudio y tuve mi primer diálogo con el médico del estudio o el personal de la investigación acerca de dicha información el Fecha \_\_\_\_\_ a la hora \_\_\_\_\_.

He leído y entendido la información en este documento de consentimiento informado.

He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas fueron contestadas a mi satisfacción.

Consiento voluntariamente participar en este estudio. No renuncio a ninguno de mis derechos legales al firmar este documento de consentimiento.

Nombre del participante:

Firma del Participante:

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

\_\_\_\_\_  
Hora

\_\_\_\_\_  
Nombre del representante legalmente autorizado

\_\_\_\_\_  
Parentesco

\_\_\_\_\_  
Firma del representante  
legalmente autorizado

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

### **Persona que Obtiene el Consentimiento**

\_\_\_\_\_  
Nombre de la persona que condujo el Proceso del consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

### 13. VARIABLES

Nombre	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>			
Edema Cerebral	Acumulación excesiva de líquido en el espacio intra o extracelular del parénquima cerebral	Presente/ausente	Cualitativa
Índice de Edema Cerebral Preoperatorio	$(V_{E-T})/(V_T)$ (donde V=Volumen, E=Edema, T=Tumor)	Adimensional, según tamaño del tumor y edema presente	Cuantitativa
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>			
Edema cerebral	Medición del aspecto del cerebro por observador con escala	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Perfectamente relajado</li> <li>2. Satisfactoriamente relajado</li> <li>3. Cerebro Firme</li> <li>4. Cerebro inflamado</li> </ol>	Cualitativa categórica
Edema cerebral	Tinción hematoxilina-eosina del tejido tumoral	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Presente</li> <li>2. Ausente</li> </ol>	Cuantitativa Dicotómica
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>			
Descripción de desenlace neurológico a corto plazo	Escala Pronóstica de Glasgow	<ol style="list-style-type: none"> <li>1= Muerte</li> <li>2= Estado vegetativo (incapaz de interactuar con el medio que le rodea)</li> <li>3= Discapacidad severa (puede obedecer órdenes; incapaz de vivir independientemente)</li> <li>4= Discapacidad moderada (capaz de vivir independientemente; incapaz de volver al</li> </ol>	Cualitativa Ordinal

		trabajo o escuela 5= Buena recuperación (capaz de volver al trabajo ó escuela)	
Medición de la capacidad de cumplir tareas diarias	Escala de Karnofsky	<p><b>100:</b> Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad.</p> <p><b>90:</b> Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.</p> <p><b>80:</b> Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad. <b>70:</b> Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.</p> <p><b>60:</b> Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo.</p> <p><b>50:</b> Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.</p> <p><b>40:</b> Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día.</p> <p><b>30:</b> Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo.</p> <p><b>20:</b> Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.</p> <p><b>10:</b> Moribundo.</p> <p><b>0:</b> Fallecido</p>	Cualitativa Ordinal
Valoración global de la	Escala Modificada	0 = Sin síntomas 1 = Sin incapacitan	Cualitativa Ordinal

discapacidad de un individuo	de Rankin	importante 2 = Incapacidad leve 3 = Incapacidad moderada 4 = Incapacidad moderadamente severa 5 = Incapacidad severa 6 = Muerte	
Días de Estancia en Recuperación	Tiempo necesario para la recuperación postquirúrgica	Tiempo de estancia transcurrido desde el ingreso a recuperación hasta el egreso del área (horas/días)	Cuantitativa
Días de Estancia Intrahospitalaria	Tiempo transcurrido desde el ingreso al hospital y hasta el egreso del mismo	Tiempo en horas/días desde el ingreso a cama hospitalaria, hasta alta domiciliaria	Cuantitativa

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer IAfRo. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 2012 [Available from: <http://www.iarc.fr>.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol*. 2014;16 Suppl 4:iv1-63.
3. INEGI.  
1. <http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/defunciones.aspx?tema=P> [
4. Jiménez-Marcial ME, Velásquez-Pérez L. [Morbidity at the Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, 1995-2001]. *Gac Med Mex*. 2004;140(2):155-62.
5. Alan N, Seicean A, Seicean S, Neuhauser D, Benzel EC, Weil RJ. Preoperative steroid use and the incidence of perioperative complications in patients undergoing craniotomy for definitive resection of a malignant brain tumor. *J Clin Neurosci*. 2015;22(9):1413-9.
6. Sherchan P, Kim CH, Zhang JH. Surgical brain injury and edema prevention. *Acta Neurochir Suppl*. 2013;118:129-33.
7. Weil RJ OE. Cerebral Edema. *Youmans Neurological Surgery*. 1. 6th ed2011. p. 162-8.
8. Papadopoulos MC, Saadoun S, Binder DK, Manley GT, Krishna S, Verkman AS. Molecular mechanisms of brain tumor edema. *Neuroscience*. 2004;129(4):1011-20.
9. Newton HB R-CA. Overview of Brain Tumor Epidemiology and Histopathology. *Handbook of Brain Tumor Chemotherapy*2006. p. 3-20.
10. Weingart JD BH. Basic Principles of Cranial Surgery for Brain Tumors. In: Winn HR, editor. *Youmans Neurological Surgery*. 4. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2011. p. 1261-6.
11. Abbott NJ. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J Anat*. 2002;200(6):629-38.
12. Merrill MJ, Oldfield EH. A reassessment of vascular endothelial growth factor in central nervous system pathology. *J Neurosurg*. 2005;103(5):853-68.
13. Stover JF, Morganti-Kosmann MC, Lenzlinger PM, Stocker R, Kempinski OS, Kossmann T. Glutamate and taurine are increased in ventricular cerebrospinal fluid of severely brain-injured patients. *J Neurotrauma*. 1999;16(2):135-42.
14. Chu H, Xiang J, Wu P, Su J, Ding H, Tang Y, et al. The role of aquaporin 4 in apoptosis after intracerebral hemorrhage. *J Neuroinflammation*. 2014;11(1):184.
15. Lukic-Panin V, Kamiya T, Zhang H, Hayashi T, Tsuchiya A, Sehara Y, et al. Prevention of neuronal damage by calcium channel blockers with antioxidative effects after transient focal ischemia in rats. *Brain Res*. 2007;1176:143-50.
16. Michael DB, Byers DM, Irwin LN. Gene expression following traumatic brain injury in humans: analysis by microarray. *J Clin Neurosci*. 2005;12(3):284-90.
17. Mohammadi MT, Shid-Moosavi SM, Dehghani GA. Contribution of nitric oxide synthase (NOS) in blood-brain barrier disruption during acute focal cerebral ischemia in normal rat. *Pathophysiology*. 2012;19(1):13-20.
18. Pérez-Neri I B-CJ, Ramírez-Bermúdez J, García-López R, Ojeda-López C, Mendez-Rosito D, Ramírez-Abascal M, Márquez-Flores MA, Nente F, Avendaño J,

- Montes S, Gómez-Amador JL, Moreno-Jiménez S, Soto-Hernández JL, Rios C. Taurina es un marcador de pronóstico, complicaciones y supervivencia de pacientes con diferentes trastornos neurológicos. *Arch Neurocienc*. 2011;16(SII):22-4.
19. Nag S, Manias JL, Stewart DJ. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema. *Acta Neuropathol*. 2009;118(2):197-217.
  20. Bundgaard H, Cold GE. Studies of regional subdural pressure gradients during craniotomy. *Br J Neurosurg*. 2000;14(3):229-34.
  21. Dubois LG, Campanati L, Righy C, D'Andrea-Meira I, Spohr TC, Porto-Carreiro I, et al. Gliomas and the vascular fragility of the blood brain barrier. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:418.
  22. Kröll S, El-Gindi J, Thanabalasundaram G, Panpumthong P, Schrot S, Hartmann C, et al. Control of the blood-brain barrier by glucocorticoids and the cells of the neurovascular unit. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1165:228-39.
  23. Fathi AR, Roelcke U. Meningioma. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(4):337.
  24. Hou J, Kshetry VR, Selman WR, Bambakidis NC. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas: the emergence of vascular endothelial growth factor-directed therapy. *Neurosurg Focus*. 2013;35(6):E2.
  25. Tamiya T, Ono Y, Matsumoto K, Ohmoto T. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas: effects of radiological and histological factors. *Neurosurgery*. 2001;49(5):1046-51; discussion 51-2.
  26. Bartek J, Sjøvik K, Förander P, Solheim O, Gulati S, Weber C, et al. Predictors of severe complications in intracranial meningioma surgery: a population-based multicenter study. *World Neurosurg*. 2015.
  27. Bruzzone MG, D'Incerti L, Farina LL, Cuccarini V, Finocchiaro G. CT and MRI of brain tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;56(2):112-37.
  28. Di Costanzo A, Trojsi F, Giannatempo GM, Vuolo L, Popolizio T, Catapano D, et al. Spectroscopic, diffusion and perfusion magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla in the delineation of glioblastomas: preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res*. 2006;25(3):383-90.
  29. Horská A, Barker PB. Imaging of brain tumors: MR spectroscopy and metabolic imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2010;20(3):293-310.
  30. Kan P, Liu JK, Wendland MM, Shrieve D, Jensen RL. Peritumoral edema after stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas and molecular factors that predict its development. *J Neurooncol*. 2007;83(1):33-8.
  31. Hsieh CT, Tsai JT, Chang LP, Lin JW, Chang SD, Ju DT. Peritumoral edema after stereotactic radiosurgery for meningioma. *J Clin Neurosci*. 2010;17(4):529-31.
  32. Wu JY, Prentice H. Role of taurine in the central nervous system. *J Biomed Sci*. 2010;17 Suppl 1:S1.
  33. Quentin C, Charbonneau S, Moumdjian R, Lallo A, Bouthilier A, Fournier-Gosselin MP, et al. A comparison of two doses of mannitol on brain relaxation during supratentorial brain tumor craniotomy: a randomized trial. *Anesth Analg*. 2013;116(4):862-8.
  34. Rasmussen M, Bundgaard H, Cold GE. Craniotomy for supratentorial brain tumors: risk factors for brain swelling after opening the dura mater. *J Neurosurg*. 2004;101(4):621-6.

35. Yachnis AT, Rivera-Zengotita ML. Cerebral edema. In: Inc. E, editor. *Neuropathology*. Philadelphia: Saunders; 2014. p. 2-3.
36. Sandercock PA, Soane T. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(9):CD000064.
37. Bebawy JF. Perioperative steroids for peritumoral intracranial edema: a review of mechanisms, efficacy, and side effects. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2012;24(3):173-7.
38. Gründe PO, Romner B. Osmotherapy in brain edema: a questionable therapy. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2012;24(4):407-12.
39. 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(1):43-8.
40. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S14-20.
41. McManus ML, Soriano SG. Rebound swelling of astroglial cells exposed to hypertonic mannitol. *Anesthesiology*. 1998;88(6):1586-91.
42. Fink ME. Osmotherapy for intracranial hypertension: mannitol versus hypertonic saline. *Continuum (Minneap Minn)*. 2012;18(3):640-54.
43. Froelich M, Ni Q, Wess C, Ougorets I, Härtl R. Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1433-41.
44. Prabhakar H, Singh GP, Anand V, Kalaivani M. Mannitol versus hypertonic saline for brain relaxation in patients undergoing craniotomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD010026.
45. Nicolaidis NC, Galata Z, Kino T, Chrousos GP, Charmandari E. The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids*. 2010;75(1):1-12.
46. Bell BA, Smith MA, Kean DM, McGhee CN, MacDonald HL, Miller JD, et al. Brain water measured by magnetic resonance imaging. Correlation with direct estimation and changes after mannitol and dexamethasone. *Lancet*. 1987;1(8524):66-9.
47. Huang LQ, Zhu GF, Deng YY, Jiang WQ, Fang M, Chen CB, et al. Hypertonic saline alleviates cerebral edema by inhibiting microglia-derived TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ -induced Na-K-Cl Cotransporter up-regulation. *J Neuroinflammation*. 2014;11:102.
48. Lazaridis C, Neyens R, Bodle J, DeSantis SM. High-osmolarity saline in neurocritical care: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1353-60.
49. Bhardwaj A. Osmotherapy in neurocritical care. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7(6):513-21.
50. Hauger RL, Risbrough V, Brauns O, Dautzenberg FM. Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2006;5(4):453-79.
51. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggeli C, Huang YH, Bergles DE, et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*. 2005;433(7021):73-7.

52. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog.* 2012;59(2):90-101; quiz 2-3.
53. Farag E, Ghobrial M, Sessler DI, Dalton JE, Liu J, Lee JH, et al. Effect of perioperative intravenous lidocaine administration on pain, opioid consumption, and quality of life after complex spine surgery. *Anesthesiology.* 2013;119(4):932-40.
54. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology.* 2000;93(3):858-75.
55. Liu K, Adachi N, Yanase H, Kataoka K, Arai T. Lidocaine suppresses the anoxic depolarization and reduces the increase in the intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration in gerbil hippocampal neurons. *Anesthesiology.* 1997;87(6):1470-8.
56. Chen J, Adachi N, Liu K, Nagaro T, Arai T. Improvement of ischemic damage in gerbil hippocampal neurons by procaine. *Brain Res.* 1998;792(1):16-23.
57. Schurr A, Spears B, Reid KH, West CA, Edmonds HL, Rigor BM. Lidocaine depresses synaptic activity in the rat hippocampal slice. *Anesthesiology.* 1986;64(4):501-3.
58. Fujitani T, Adachi N, Miyazaki H, Liu K, Nakamura Y, Kataoka K, et al. Lidocaine protects hippocampal neurons against ischemic damage by preventing increase of extracellular excitatory amino acids: a microdialysis study in Mongolian gerbils. *Neurosci Lett.* 1994;179(1-2):91-4.
59. Das KC, Misra HP. Lidocaine: a hydroxyl radical scavenger and singlet oxygen quencher. *Mol Cell Biochem.* 1992;115(2):179-85.
60. Astrup J, Sørensen PM, Sørensen HR. Inhibition of cerebral oxygen and glucose consumption in the dog by hypothermia, pentobarbital, and lidocaine. *Anesthesiology.* 1981;55(3):263-8.
61. Lei B, Popp S, Capuano-Waters C, Cottrell JE, Kass IS. Lidocaine attenuates apoptosis in the ischemic penumbra and reduces infarct size after transient focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience.* 2004;125(3):691-701.
62. Mitchell SJ, Pellett O, Gorman DF. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(4):1117-24.
63. Mitchell SJ, Merry AF, Frampton C, Davies E, Grieve D, Mills BP, et al. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations: a follow-up study. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(3):820-5.
64. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, Grocott HP, Glower DD, Laskowitz DT, et al. Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. *Stroke.* 2009;40(3):880-7.
65. Opara JA, Małecka E, Szczygiel J. Clinimetric measurement in traumatic brain injuries. *J Med Life.* 2014;7(2):124-7.
66. Kirkman MA, Borg A, Al-Mousa A, Haliasos N, Choi D. Quality-of-Life after Anterior Skull Base Surgery: A Systematic Review. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2014;75(2):73-89.
67. Pegoli M, Mandrekar J, Rabinstein AA, Lanzino G. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2015;122(2):414-8.

## 18. ANEXO I

### ESCALAS CLÍNICAS

#### *Escala Pronóstica de Glasgow*

Grado	Descripción
1	Muerte
2	Estado vegetativo (incapaz de interactuar con el medio que le rodea)
3	Discapacidad severa (puede obedecer órdenes; incapaz de vivir independientemente)
4	Discapacidad moderada (capaz de vivir independientemente; incapaz de volver al trabajo o escuela)
5	Buena recuperación (capaz de volver al trabajo o escuela).

#### *Escala de Funcional de Karnofsky*

Actividades	Puntuación
Normal.	100
Llevar a cabo una actividad normal con signos o síntomas leves.	90
Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos o síntomas.	80
Capaz de cuidarse, incapaz de actividad normal o trabajo activo.	70
Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.	60
Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.	50
Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.	40
Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.	30
Gravemente enfermo. Tratamiento activo necesario.	20
Moribundo, irreversible.	10
Muerto.	0

#### *Escala Modificada de Rankin*

0.	Sin síntomas.	
1.	Sin incapacidad importante	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2.	Incapacidad leve	Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de ver por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3.	Incapacidad moderada	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma.
4.	Incapacidad moderadamente severa	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua.
5.	Incapacidad severa	Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6.	Muerte	