



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”

TESIS DE POSGRADO  
“EFECTIVIDAD DE LAS SOLUCIONES HIPEROSMOLARES SOBRE LA  
RELAJACIÓN CEREBRAL EN CITORREDUCCIÓN DE GLIOMAS”

PARA OBTENER EL TÍTULO DE: NEUROANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:  
DR. JAIME NEGRETE ANDUCHO

ASESOR: DRA. LUISA PIEDAD MANRIQUE CARMONA  
DEPARTAMENTO DE NEUROANESTESIOLOGIA  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA  
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, AGOSTO 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.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

---

DR. PABLO LEÓN ORTIZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”

---

DRA. MARÍA ARELI OSORIO SANTIAGO  
JEFA DE SERVICIO DE NEUROANESTESIOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”

---

DRA. LUISA PIEDAD MANRIQUE CARMONA  
ASESOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROANESTESIOLOGIA  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”

## **DEDICATORIA:**

A mi madre María de Lourdes Anducho León, compañera, amiga y confidente, por su apoyo y amor incondicional durante toda mi formación, porque siempre han sido mi ejemplo a seguir al enseñarme el camino correcto, sin duda alguna este logro es también suyo, gracias por confiar y creer en mí.

A mi pareja Alma Delia Gutiérrez Méndez a quien amo sinceramente, por brindarme su confianza, serenidad, apoyo moral y sentimental en los momentos más difíciles durante éste difícil camino, a pesar de la distancia, gracias por tu paciencia.

A todos mis profesores, que a lo largo de mi vida han contribuido a mi preparación académica y personal, gracias por sus enseñanzas.

A mi familia que sé que nunca me abandona.

## **AGRADECIMIENTOS:**

A mi tutora Dra. Luisa Manrique, por su tiempo, apoyo y paciencia en todo el proceso de elaboración de este trabajo.

A mis compañeros residentes de Neuroanestesiología y Neurocirugía por su colaboración para realizar éste trabajo, sin ellos no hubiera sido posible.

A Dios, por guiarme, darme la sabiduría y el talento necesarios para permitirme llegar al final de esta etapa de mi vida.

Ser médico no solo es una profesión, es un arte, una pasión, una ilusión, un sueño con el que se nace y crece, es sacrificar tu tiempo, tu familia y a veces hasta tu propia salud por el beneficio de la de los demás aun sin conocerlos.

## INDICE

Resumen.....	5
Glosario.....	6
Introducción.....	7
Antecedentes.....	9
Planteamiento del problema.....	12
Justificación.....	13
Hipotesis.....	13
Objetivo.....	13
Universo de trabajo.....	14
Diseño.....	14
Criterios de inclusión.....	14
Criterios de exclusión.....	14
Criterios de eliminación.....	14
Material y métodos.....	15
Consideraciones éticas.....	16
Recursos.....	16
Análisis estadístico.....	16
Resultados.....	17
Discusión y análisis.....	33
Conclusiones.....	36
Anéxos.....	37
Imágenes.....	39
Bibliografía.....	40

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCION**

Los gliomas son tumores primarios del SNC que generan importante edema vasogénico, causado por alteración de la permeabilidad de la BHE, originando presión local y generalizada, el cerebro es susceptible al daño por retracción y movilización. El manejo Neuroanestésico durante la resección de estas lesiones requiere mantener la homeostasis cerebral, con medidas que proporcionen reducción de la PIC y relajación cerebral, mejorando la exposición quirúrgica y reduciendo la presión de retracción. Las soluciones salinas hipertónicas han demostrado mayor efectividad que el manitol sobre el edema cerebral. Los objetivos de éste estudio fueron comparar la calidad de tres esquemas de soluciones hiperosmolares sobre la relajación cerebral, valorar tiempo del efecto terapéutico, alteraciones hidroelectrolíticas y resultados sobre la morbimortalidad postquirúrgica.

### **MATERIAL Y METODOS**

Se incluyeron 34 pacientes programados para citorreducción de gliomas supratentoriales, aleatorizados en tres grupos para recibir solución hiperosmolar: grupo 1 SSH al 3% a 3.6 ml/kg; grupo 2 SSH al 17.7% a 0.3 ml/kg; grupo 3 manitol 20% a 3.5 ml/kg. Se registraron variables hemodinámicas y gasométricas.

### **DISCUSIÓN Y ANALISIS**

Encontramos mayor efectividad (50%) de la SSH 3% sobre la relajación cerebral proporcionando condiciones adecuadas posterior a la apertura de la duramadre con una sola dosis, el efecto diurético y las pérdidas hemáticas fueron similares en los tres grupos, la PAM, sodio, cloro y osmolaridad fueron mayores en los grupos de SSH; la PVC fue menor en el grupo de manitol y se mantuvo mejor estabilidad hemodinámica en éste grupo. Los pacientes que recibieron SSH 17.7% tuvieron mayor estancia en UCPA, no se presentaron complicaciones graves ni daño neurológico secundario.

### **CONCLUSIONES**

La SSH 3% tiene mayor efectividad sobre SSH 17.7% y manitol, es una alternativa segura y efectiva para la relajación cerebral intraoperatoria. No recomendamos como solución de primera elección a la SSH 17.7% ya que ha demostrado menor efectividad y mayor tasa de complicaciones.

## **GLOSARIO**

AQP: Acuaporinas

ASA: Escala de la American Society of Anesthesiologist

ATIV: Anestesia total intravenosa

BHE: Barrera hematoencefálica

CR: Coeficiente de refracción

LCR: Líquido cefalorraquídeo

PAM: Presión arterial media

PANI: Presión arterial no invasiva

PIC: Presión intracraneal

PPC: Presión de perfusión cerebral

RM: Resonancia magnética

SNC: Sistema Nervioso Central

SSH: solución salina hipertónica

TAC: Tomografía axial computarizada

TCE: Traumatismo craneoencefálico

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

## INTRODUCCIÓN

El edema cerebral puede definirse como un aumento en el contenido cerebral de agua de suficiente magnitud como para producir síntomas clínicos, se asocia a una amplia variedad de estados patológicos como las neoplasias, infecciones, traumatismos, isquemia, entre otros. Se clasifica en dos categorías de acuerdo a su etiología: edema citotóxico, caracterizado por una acumulación de líquido en el citosol de las neuronas como consecuencia de una alteración en la distribución de iones y osmolitos así como disminución en la osmolaridad plasmática. La composición química del líquido extravasado es una mezcla de plasma, líquido intersticial normal y productos de lesión tisular. El edema vasogénico es la forma más frecuente de edema extracelular, aparece como consecuencia de un aumento de la permeabilidad de los capilares cerebrales; los mecanismos de su producción comprenden la lesión estructural del endotelio cerebral, que produce una apertura de las uniones estrechas, un aumento de la pinocitosis o disrupción de las células; deterioro metabólico de los sistemas de transporte endotelial y la neovascularización por vasos anómalos que carecen de las características de la barrera hematoencefálica normal.

### Tumoraciones cerebrales

Los tumores del sistema nervioso central pueden originarse de las células gliales (astroglia, oligodendroglia, microglia), células ependimarias o plexos coroideos. Los gliomas representan aproximadamente 40 a 50% de todos los tumores primarios y el segundo lugar lo ocupan los meningiomas (20%), se subdividen de acuerdo a su linaje celular en astrocitomas (astrocitoma de bajo grado, astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme) y oligodendrogliomas (1). Los tumores del SNC crecen básicamente de tres formas: 1) por expansión, al aumentar su masa sólida; 2) por degeneración quística, lo que traduce en aumento del volumen tumoral; 3) por infiltración, es decir, afectando directamente la histología encefálica; esto ocurre básicamente en los tumores intraaxiales, sobre todo los gliomas (2). Asociado al crecimiento tumoral, se produce edema en la vecindad, a nivel de la sustancia blanca, edema vasogénico, también se postula la acción de sustancias tóxicas y metabólicas provenientes del metabolismo celular tumoral. Los gliomas son muy heterogéneos, infiltrativos y difusos, con diferentes grados de invasión, su crecimiento está estrechamente asociado con la formación de nuevos vasos y una complicación clínica grave es el desarrollo de edema cerebral vasogénico, lo que aumenta



drásticamente la presión intracraneal por fuga de la barrera hematoencefálica (3). El grado de malignidad está directamente relacionado con la proliferación endotelial, la formación vascular es muy defectuosa, lo que resulta en vasos con morfología y función anormal. Estudios histológicos muestran vasos con diámetros variables y distribución heterogénea, permeabilidad y lámina basal irregular. Uno de los argumentos más aceptados para explicar la formación de vasos ineficientes es la cantidad relativamente alta de factor de crecimiento endotelial vascular, así como la alteración en la expresión de las moléculas Acuaporinas (AQP) componentes de la barrera hematoencefálica que se encargan de facilitar el flujo de agua a través de las membranas celulares en respuesta a gradientes osmóticos. En las primeras etapas de desarrollo de glioma no hay aparente interrupción de la BHE; la vasculatura propia del tumor aún no se ha formado y la masa tumoral está formada por vasos cerebrales normales. Conforme proliferan las células tumorales, las células endoteliales derivadas de los vasos normales se separan de la estructura del vaso principal y forman nuevos sitios angiogénicos asociados con el sitio del tumor. Como estas células deben migrar cuando se forman nuevos vasos, alteran la estructura normal. Debido a que muchos tumores secretan moléculas diferentes que alteran el microentorno normal, la migración de células endoteliales se ve afectada, y este deterioro se refleja en la arquitectura vascular (4). El edema que rodea al tumor contribuye de forma significativa a la morbilidad, la cantidad de edema preoperatorio asociado al tumor puede predecir las complicaciones edematosas postoperatorias. La secuencia T2 de la RM es muy sensible para cuantificar el edema, pero en los gliomas es difícil de marcar el límite entre tumor y edema peritumoral. El edema se propaga más fácilmente por el espacio extracelular de la sustancia blanca que por el de la gris, debido a la menor resistencia al flujo de la primera. En los estudios de neuroimagen (mejor RM que TAC) es típico la forma “en dedos de guante” alrededor de la lesión e incluso el edema puede abarcar el hemisferio contralateral. En el postoperatorio inmediato puede ser un edema mixto (vasogénico, celular, excitotóxico, etc.) e incluso con cierto componente neuroinflamatorio. El edema ocasiona disrupción de la transmisión sináptica, altera la excitabilidad neuronal.

## ANTECEDENTES

### Tratamiento del edema cerebral

La efectividad de los solutos hiperosmolares depende de su “coeficiente de reflexión” (CR), el cual determina la relativa impermeabilidad de la barrera hematoencefálica a los solutos, donde 1 indica un soluto impermeable y 0 un soluto idealmente permeable. Debido a que el CR del sodio es de 1 y del manitol de 0.9, la SSH parece tener ventajas sobre el manitol (5, 6). El uso de SSH con un alto grado de CR es teóricamente más efectivo en la reducción de la presión intracraneal y conlleva un menor riesgo del llamado fenómeno de hipertensión de rebote después de disminuir la concentración plasmática de una solución hiperosmolar (7, 8). Estudios clínicos prospectivos recientes que comparan los efectos del manitol y las soluciones salinas hipertónicas sobre la presión intracraneal sugieren que ésta última no solo es efectiva, sino mejor que el manitol en el tratamiento de la hipertensión intracraneal (9). Una solución salina hipertónica es cualquier solución electrolítica que contenga una concentración de sodio mayor que 0.9%, que se encuentra en la solución salina normal. Existen dos clases, aquellas que solamente contienen cloro, como el único anión, y las que contienen otros aniones. Mientras que las soluciones hipertónicas drenan agua primariamente a través de las membranas celulares, en la mayoría del cuerpo, los efectos en la BHE son un caso especial. Ha existido un gran interés en el uso de SSH especialmente en pacientes politraumatizados con TCE asociado (la mayoría de los estudios se han referido a éste tipo de pacientes) y con shock hipovolémico valorando su resucitación con el uso de éstas soluciones. El edema cerebral durante el daño cerebral es causado por daño a la barrera hematoencefálica, disfunción de la permeabilidad capilar y acumulación de moléculas osmóticas en el intersticio, lo cual resulta en lisis, necrosis e isquemia. El principio de la deshidratación cerebral a través de la membrana capilar por el uso de un gran número de pequeñas partículas de solutos osmóticamente activas es el uso racional del manitol, en pacientes con daño cerebral. Tanto el manitol, como el sodio y el cloro mantienen una concentración a través de la BHE intacta y como consecuencia deshidrata el cerebro y reduce el volumen intracraneal. Un líquido ideal para resucitación sería aquel que resucita el sistema cardiovascular por incremento del índice cardíaco y de la presión arterial y al mismo tiempo proporcione protección cerebral. La solución salina hipertónica puede incrementar la PAM y reducir la PIC, lo cual lleva a un incremento de la PPC y previene la isquemia cerebral en pacientes

con alteraciones en la autorregulación por trauma cerebral. La infusión de soluciones hipertónicas causa un aumento en el gradiente osmótico que restituye el líquido hacia el espacio intravascular e intersticial del área intracelular debido a la permeabilidad de la barrera hematoencefálica al sodio y al manitol. Esto causa la contracción del tejido cerebral si la barrera hematoencefálica no se encuentra dañada y reduce la producción de LCR, además reduce la PIC. La solución hipertónica también restaura las concentraciones de sodio, retornando la función esencial de los cotransportadores neuronales de sodio (10). Los efectos sobre la microcirculación también parecen tener un papel importante, las soluciones hipertónicas deshidratan las células endoteliales y los eritrocitos incrementando el diámetro de los vasos y deformando los eritrocitos, llevando a una expansión del volumen plasmático con aumento del flujo sanguíneo. Las soluciones hipertónicas también reducen la adhesión leucocitaria en cerebros dañados. Se especula además que podría existir el establecimiento de una adecuada función de la membrana celular y de la autorregulación cerebral por mecanismos desconocidos, en presencia de lesión cerebral. Posterior a la apertura de la duramadre, la presión intracraneal es virtualmente cero, pero un cerebro “no relajado” puede complicar las condiciones de trabajo del neurocirujano (11, 12).

#### Efectos secundarios de las soluciones hiperosmolares

Muchos de los cambios observados son producidos por pérdida de agua intracelular. Los efectos secundarios más importantes se encuentran relacionados con el daño potencial causado por las anomalías en los electrolitos como son hipernatremia, hipercloremia e hiperosmolaridad. Las potenciales complicaciones neurológicas observadas incluyen confusión, letargia, convulsiones y coma, la contracción cerebral severa podría llevar a un hematoma subdural. La infusión de soluciones salinas hipertónicas conlleva el riesgo de mielinolisis pontina cuando son administradas en pacientes con hiponatremia crónica preexistente, por lo cual la hiponatremia debería ser excluida antes de la administración de éste tipo de soluciones. En individuos normales con normonatremia, la mielinolisis pontina no ha sido reportada con dosis de solución salina utilizada para reducir la PIC. No hay reportes de mielinolisis pontina asociada al uso de las SSH a pesar de su uso rápido en la resucitación de los pacientes en shock. Las soluciones hipertónicas también conllevan riesgo de agravar el edema pulmonar en pacientes con enfermedades cardíacas o pulmonares subyacentes (13). El uso de SSH en las cuales el cloro es el

único anión puede producir una ligera acidosis metabólica hiperclorémica, esto no es un problema grave, también puede suceder una alcalosis metabólica cuando el acetato o el lactato son mayores aniones con un descenso en el potasio sin ocasionar falla respiratoria a menos de que haya una severa enfermedad pulmonar asociada. Cambios en la circulación sistémica: después de la infusión de solución salina hipertónica las células endoteliales liberan prostaciclina y causan vasodilatación, previenen la isquemia por acumulación plaquetaria. El factor relajante derivado del endotelio y las endotelinas pueden ser liberadas del endotelio debido a las altas concentraciones de sodio (14, 15). La solución salina hipertónica estimula al volumen intravascular ya que conlleva a disminución en el “volumen sanguíneo intracerebral” a través de mecanismos autorregulatorios y causa vasoconstricción de los vasos cerebrales por reflejo. Éste reflejo puede causar un incremento en la PPC, el flujo sanguíneo cerebral y promover la microcirculación cerebral regional, resultado de la disminución en la viscosidad sanguínea. Estudios recientes en donde se compara la efectividad de la solución salina contra manitol han arrojado resultados no concluyentes. Wu et al. (16) compararon los efectos de 160 ml de solución salina hipertónica al 3 % y 150 ml de manitol al 20 % sobre la relajación cerebral. Su estudio sugiere que la solución salina hipertónica al 3 % proporcionó una mejor relajación; sin embargo, la estancia hospitalaria y la estancia en unidad de cuidados intensivos no difirieron significativamente. La dosis de manitol administrado en el estudio no se ajustó de acuerdo a la presión intracraneal preoperatoria, el efecto de ocupación de masa intracraneal, o el peso corporal del paciente. Además, la dosis de manitol fue menor que la dosis clínica de uso común. Por lo tanto, este estudio es de poca utilidad como guía clínica. Más recientemente Quentin et al. (17) realizaron un estudio controlado aleatorizado prospectivo y demostraron que una dosis única de 0.7 o 1.4 g/kg de manitol proporciona un grado de relajación cerebral similar en pacientes sometidos a craneotomía y resección del tumor. Sin embargo, un análisis más detallado estadístico que tomó en cuenta el desplazamiento de la línea media preoperatoria indica que la dosis alta arrojó un resultado mejor. El estudio indicó que el efecto del manitol en la relajación cerebral puede ser dependiente de la dosis si se toma el aumento de la presión intracraneal preoperatoria en consideración; sin embargo, se necesitan más estudios para verificar esta sugerencia. El manitol se recomienda como la primera opción de fármacos hiperosmóticos para tratar el aumento de la PIC y disminuir la tensión del cerebro durante la cirugía intracraneal. Sin embargo las dosis de manitol para la relajación óptima del cerebro siguen siendo controvertidas, especialmente en pacientes con incremento

preoperatorio de la PIC. Una dosis de rutina común se elige con frecuencia para un procedimiento quirúrgico dado, independientemente del tamaño de la lesión y el efecto de masa que resulta. Peng et al. (18) estudiaron dosis de 0.7, 1.0 y 1.4 g/kg, en pacientes sometidos a cirugía de tumores supratentoriales, sin embargo sus resultados aún no han sido publicados. Los principales efectos secundarios del manitol incluyen disfunción renal y cardíaca, el efecto diurético puede causar desequilibrio hidroelectrolítico, hipotensión y disminución de las concentraciones plasmáticas de sodio, potasio y cloro (19). Los pacientes con insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, desequilibrio electrolítico previo, hipertensión crónica, enfermedad coronaria y diabetes a menudo tienen disfunción renal sin manifestaciones clínicas. El manitol puede exacerbar esta disfunción y conducir a daño renal (20). La precarga cardíaca y la presión venosa central aumentan de 5 a 15 min después de la administración de manitol. Una revisión de la base de datos Cochrane (21), realizada en varias bibliografías sobre el uso de manitol y solución salina hipertónica para la relajación cerebral durante la craneotomía, sugiere que la solución salina hipertónica reduce significativamente el riesgo de tensión dural durante la craneotomía, la estancia en la UCI y la estancia hospitalaria son comparables. Sin embargo, la mayoría de los estudios no omite datos importantes como mortalidad y resultados a largo plazo, efectos adversos y la calidad de vida de los pacientes. Dostal et al. (22) compararon el efecto de manitol y solución salina hipertónica en una dosis equiosmolar basándose en la osmolaridad del manitol, administraron la solución al momento de la incisión de la piel y valoraron la relajación cerebral con una escala subjetiva por parte del neurocirujano (1=perfectamente relajado, 2=satisfactoriamente relajado, 3=cerebro firme, 4=cerebro abultado) en base a sus resultados mencionan que la solución hipertónica proporciona mejor relajación cerebral, menor efecto diurético y menor aumento de la PVC; con resultados similares en cuanto a la estancia hospitalaria.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía el uso de soluciones salinas hiperosmolares es una práctica cotidiana para el Neuroanestesiólogo y el Neurocirujano como tratamiento del edema cerebral trans y postoperatorio, sin embargo actualmente no existe un protocolo estandarizado para su uso adecuado, desconociéndose las dosis óptimas necesarias para lograr el efecto deseado así como sus principales efectos adversos a corto plazo (postoperatorio inmediato), es por tanto necesario la realización de un estudio que nos brinde dicha información.

## **JUSTIFICACIÓN**

El tratamiento óptimo del volumen intravascular para mantener una adecuada presión de perfusión, así como la disminución del edema cerebral son algunas de las metas durante el tratamiento del paciente neuroquirúrgico. En el cerebro la barrera hematoencefálica es impermeable al sodio y al cloro, su presencia hace que la osmolaridad sea el determinante principal para el movimiento del agua a través de esa barrera; siendo el factor más importante para el intercambio del agua entre el espacio intravascular y el espacio intersticial cerebral, es de suponerse que la administración de soluciones hiperosmolares, disminuyan el edema cerebral. El manejo del edema cerebral es fundamental en neuroanestesia ya que es una medida neuroprotectora, las soluciones hiperosmolares son un elemento indispensable con el que contamos para mejorar las condiciones del tejido cerebral, ya que reducen la compresión quirúrgica, hipoperfusión local e isquemia, optimizando el aporte de oxígeno y glucosa al tejido encefálico ayudando al mantenimiento de la homeostasis. Nosotros comparamos dos esquemas de soluciones hipertónicas en concentraciones al 3% y 17.7% respectivamente tratando de investigar los efectos de ésta última. El manitol a pesar de presentar varios efectos indeseables continúa siendo el standard de primera línea, por tal motivo en éste estudio incluimos un tercer grupo de pacientes a los que se les administró manitol 20% a 0.7 gr/kg, el cálculo de las dosis de las soluciones hipertónicas se realizó de forma que fueran equiosmolares con el manitol (1 ml = 1.099 mOsm/L) para evitar sesgos en lo posible.

## **HIPOTESIS**

La solución salina hipertónica al 17.7% administrada en bolo tiene mayor efectividad sobre la relajación cerebral intraoperatoria y proporciona mejores condiciones quirúrgicas que la solución salina hipertónica al 3% y que el manitol 20%.

## **OBJETIVOS**

Principal:

Comparar la calidad de tres diferentes esquemas de soluciones hiperosmolares sobre la relajación cerebral

Secundarios:

Valorar el tiempo del efecto terapéutico (relajación cerebral)

Comparar la estabilidad hidroelectrolítica de los tres esquemas de soluciones

Comparar resultados a corto y mediano plazo sobre la morbimortalidad postquirúrgica

Evaluar la satisfacción del neurocirujano en cuanto a las condiciones quirúrgicas proporcionadas

Evaluación del estado neurológico del paciente durante el periodo postquirúrgico inmediato

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Lugar: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Área; quirófanos

Duración: 1 de febrero al 31 de julio 2015

Universo de Estudio: pacientes programados electivamente para citorreducción de glioma (astrocitoma, glioblastoma, oligodendrogliomas)

Unidades de Observación: Integración de tres grupos de estudio, grupo 1 solución salina hipertónica al 3%, grupo 2 solución salina hipertónica al 17.7%, grupo 3 manitol 20%.

Método de Muestreo: Integración de forma aleatorizada a uno de los 3 grupos

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado, longitudinal, simple ciego.

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

Pacientes programados para resección de Glioma (astrocitoma, glioblastoma, oligodendrogliomas) de forma electiva

Sodio sérico entre 130-150 mEq/l

Edema cerebral prequirúrgico demostrado por un estudio radiológico (IRM o TAC)

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Historia de enfermedad renal o insuficiencia cardíaca

Tratamiento con soluciones hiperosmolares (salina hipertónica o manitol) en 24 horas previas

Alteraciones metabólicas (diabetes insípida, síndrome de cerebro perdedor de sal o secreción inadecuada de hormona antidiurética)

Niveles de sodio <130 mEq/l o >150 mEq/l

### **CRITERIOS DE ELIMINACION**

Elevación de sodio > 160 mEq/L

Edema cerebral refractario al tratamiento (sin respuesta posterior a la segunda dosis de soluciones hiperosmolares)

Inestabilidad hemodinámica transoperatoria

## MATERIAL Y MÉTODOS

La inducción anestésica se realizó con fentanil/sufentanil, propofol y rocuronio a dosis requeridas por paciente, laringoscopia e intubación orotraqueal a los 4 minutos posteriores, se inició ventilación mecánica controlada con volumen corriente 6-8 ml/hr, FiO<sub>2</sub> 60-80%, I:E 1:2, flujo de gas fresco 1-2 L/min, FR 10-12 r/min para mantener normocapnia. El mantenimiento anestésico fue con ATIV (propofol, fentanil/sufentanil), mezcla de gases oxígeno/aire, se colocó bloqueo de escalpe con anestésico local, catéter venoso central (yugular o subclavio), acceso arterial (radial o pedio) y sonda urinaria, se tomó de gasometría arterial basal y de acuerdo al grupo asignado aleatoriamente se administró la dosis de fármaco correspondiente al momento de la incisión de la piel durante un tiempo de 20 minutos y a través del catéter venoso central:

Grupo 1: solución salina hipertónica 3%, 3.6 ml/kg peso ideal

Grupo 2: solución salina hipertónica 17.7%, 0.6 ml/kg peso ideal

Grupo 3: manitol 20%, 3.5 ml/kg peso ideal

El neurocirujano valoró el grado de relajación cerebral posterior a la apertura de la duramadre mediante la escala (Fig. 1), si otorgaba una puntuación de 3 o 4 posterior a la apertura de la duramadre se administró una segunda dosis fármaco, se tomó gasometría arterial y química sanguínea 3 elementos a los 60 minutos de haber administrado la primera dosis de solución de estudio y nuevo control de gasometría arterial y química sanguínea a los 60 minutos en caso de haber administrado una segunda dosis, se valoró nuevamente el grado de relajación cerebral posterior a la segunda dosis.

Grado	Características
1	De 1 a 5 mm, por debajo de la tabla interna, perfectamente relajado
2	Sobre la tabla interna, satisfactoriamente relajado
3	De 1 a 5 mm. sobre la tabla interna, cerebro firme
4	A más de 5 mm. sobre la tabla interna, cerebro abultado

Fig. 1: Escala para medir la relajación cerebral posterior a la apertura dural



## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio contó con la aprobación del Comité Local de Investigación del hospital, se llevó a cabo de acuerdo a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 2008, que guía las recomendaciones para la investigación biomédica en seres humanos, las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, 2002 y el Examen Nacional de Ética para la Investigación Biomédica con seres humanos, 2007.

## **CONSIDERACIONES FINANCIERAS**

El financiamiento se realizó con recursos propios del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, y de los propios de los investigadores.

## **RECURSOS HUMANOS**

Investigadores y asesor; que laboran en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”

## **RECURSOS MATERIALES**

Fármacos anestésicos (Fentanil, sufentanil, propofol, rocuronio), equipo y bomba de infusión electrónica, soluciones intravenosas (manitol, NaCl 0.9%, NaCl 3%), ampulas de NaCl 17.7%, hojas de papel, plumas, máquina de anestesia, electrodos precordiales, baumanómetro, sensor de presiones invasivas, computadora con programas de Word, Excel y SPSS.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó estadística descriptiva para los cálculos de las frecuencias, los porcentajes y las medidas de resumen de tendencia central y de dispersión. La normalidad de las variables cuantitativas continuas se verificó con el estadístico de Kolmogorov-Smirnov; las pruebas de hipótesis de efectuaron con chi cuadrada para comparar proporciones, análisis de varianza para comparar tres o más medias o, en su caso, se optó por la prueba de Kruskal-Wallis; las comparaciones de las medidas repetidas temporales se reportan con el estadístico Traza de Hotelling y se efectuaron utilizando la medida basal como covariable. Para rechazar las hipótesis nulas en todos los casos se estableció como valor crítico un error alfa de 0.05.

## RESULTADOS

Se estudiaron a un total de 34 pacientes, de los cuales 15 (44.1%) correspondieron al sexo masculino y 19 (55.9%) al femenino (fig. 1). Obsérvese (Fig. 2) que los pacientes de 21-30 años de edad, 31-40 y 61-70 representaron los de mayor porcentajes.

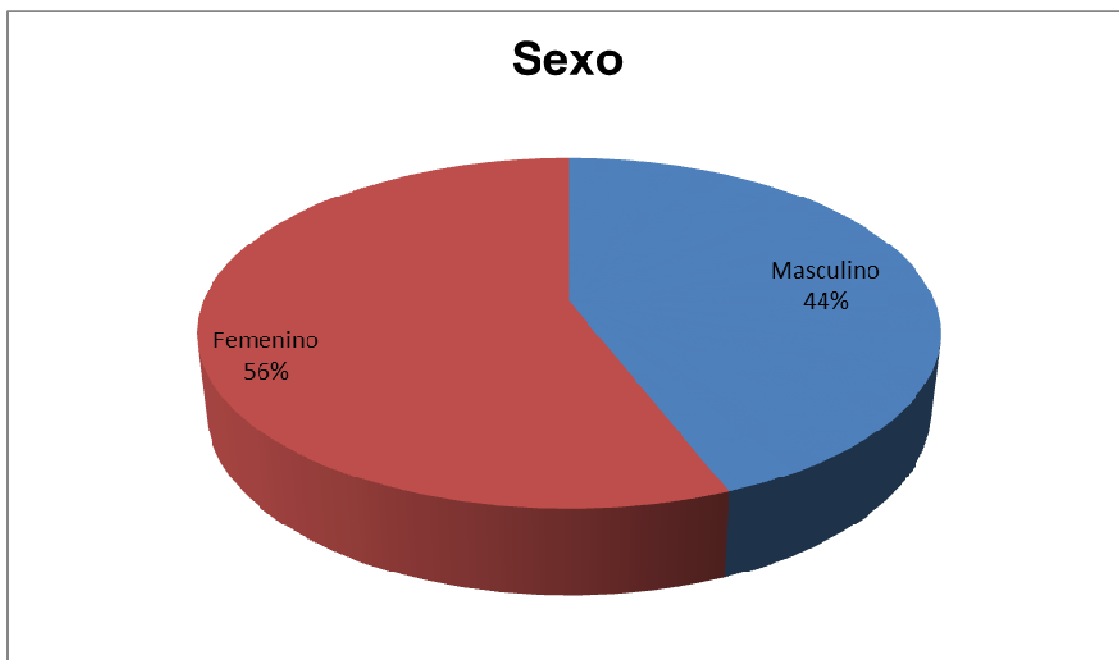


Figura 1. Distribución porcentual por sexo

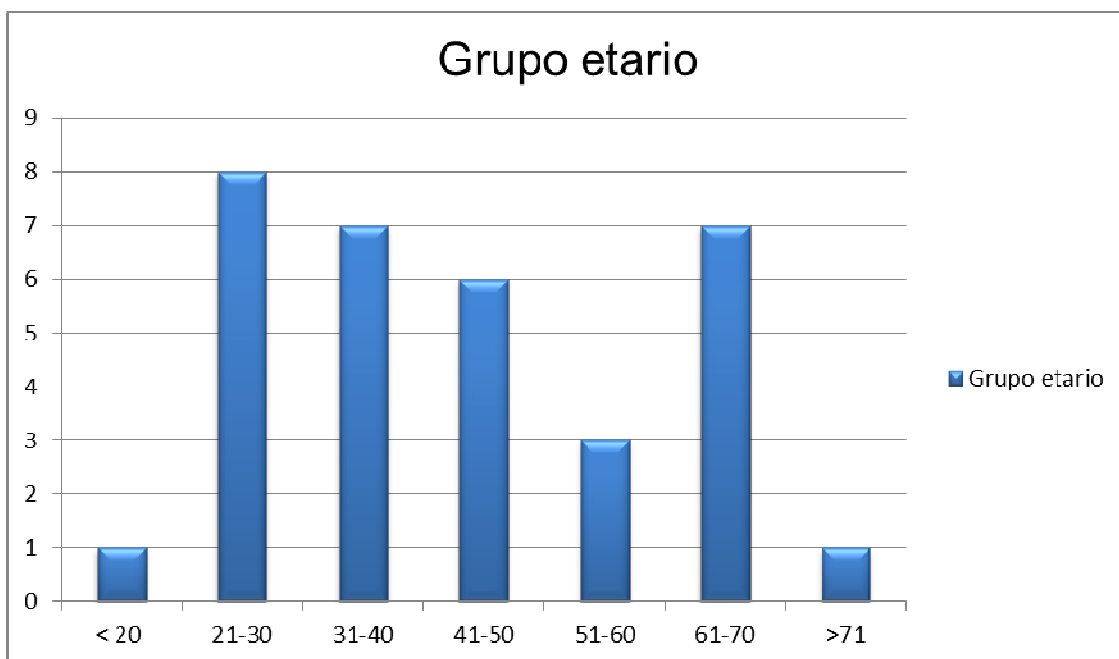


Figura 2. Distribución por grupo etario

Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos de acuerdo al grupo por tipo de solución administrada, 12 (35.3%) para el grupo de SSH 3%, 11 (32.4%) para SSH 17.7% y 11 (32.4%) para Manitol 20%. Excepto en la distribución de pacientes por sexo con una mayor proporción del sexo femenino en el grupo con SSH 3% y en el de SSH 17.7% ( $p = 0.02$  chi cuadrada), los grupos fueron comparables en todas las variables del estado basal (tabla 1).

Tabla 1. Comparabilidad de los grupos de tratamiento en el estado basal

Variables	Tratamiento			Valor de p
	SSH 3% (n = 12)	SSH 17.7% (n = 11)	Manitol 20% (n = 11)	
Sexo Femenino	10 (83.3%)	6 (54.5%)	3 (27.3%)	0.02
<50 años	4 (33.3%)	3 (27.3%)	5 (45.5%)	0.66
IMC				
Normal	5 (41.7%)	2 (18.2%)	4 (35.4%)	0.19
Sobrepeso	1 (8.3%)	5 (45.5%)	5 (45.5%)	
Obesidad	6 (50.0%)	4 (36.4%)	2 (18.2%)	
ASA2	7 (58.3%)	6 (54.5%)	7 (63.6%)	0.90
ASA3	4 (33.3%)	4 (36.4%)	4 (36.4%)	
Localización Tumoral:				
Frontal	3 (25%)	5 (45.5%)	5 (45.5%)	0.44
Parietal	2 (16.7%)	4 (36.4%)	2 (18.2%)	
Temporal	3 (25%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	
Otros	4 (33.3%)	0	2 (18.2%)	
Lateralidad:				
Derecho	9 (75%)	4 (36.4%)	6 (54.5%)	0.17
Izquierdo	3 (25%)	7 (63.6%)	5 (45.5%)	

Exceptuando la escala de Glasgow (Kolmogorov-Smirnov 2.44,  $p = 0.0001$ ), las demás variables numéricas tenían distribución normal en el estado basal. Véase (tabla 2) que no había diferencias en el Glasgow (comparación de medias hechas con la prueba de Kruskal-Wallis,  $p = 0.32$ ) ni en las variables hemodinámicas, gasométricas y metabólicas (comparación de medias con ANOVA de un factor).

Tabla 2. Comparabilidad de los grupos de tratamiento en el estado basal

Variable	Grupo	n	Media	Desviación típica	Valor de p
Glasgow	SSH 3%	12	14.83	.389	0.32
	SSH 17.7%	11	13.91	1.921	
	Manitol 20%	11	14.82	.405	
	Total	34	14.53	1.187	
PAM basal	SSH 3%	12	82.50	13.866	0.91
	SSH 17.7%	11	79.45	16.795	
	Manitol 20%	11	81.00	19.565	
	Total	34	81.03	16.346	
PVC basal	SSH 3%	12	7.33	4.697	0.94
	SSH 17.7%	11	6.91	2.663	
	Manitol 20%	11	7.00	1.732	
	Total	34	7.09	3.232	
pH basal	SSH 3%	12	7.4133	.04097	0.16
	SSH 17.7%	11	7.3745	.05716	
	Manitol 20%	11	7.3982	.04490	
	Total	34	7.3959	.04924	
PaCO2 basal	SSH 3%	12	31.367	5.0148	0.19
	SSH 17.7%	11	35.473	5.5859	
	Manitol 20%	11	33.355	5.3990	
	Total	34	33.338	5.4409	
PaO2 basal	SSH 3%	12	144.400	55.5083	0.17
	SSH 17.7%	11	192.773	67.5074	
	Manitol 20%	11	166.600	56.0872	
	Total	34	167.232	61.3877	
HCO3 basal	SSH 3%	12	19.892	2.6092	0.91
	SSH 17.7%	11	20.282	2.3366	
	Manitol 20%	11	20.191	1.8593	
	Total	34	20.115	2.2362	
BE basal	SSH 3%	12	-3.733	2.2829	0.67
	SSH 17.7%	11	-4.564	2.6409	
	Manitol 20%	11	-4.127	1.6620	
	Total	34	-4.129	2.1926	

Glucosa basal	SSH 3%	12	105.42	22.633	0.54
	SSH 17.7%	11	114.65	19.742	
	Manitol 20%	11	107.20	19.746	
	Total	34	108.98	20.576	
Lactato basal	SSH 3%	12	1.342	.7845	0.38
	SSH 17.7%	11	1.773	.8199	
	Manitol 20%	11	1.409	.7382	
	Total	34	1.503	.7814	
Na basal	SSH 3%	12	140.97	3.193	0.44
	SSH 17.7%	11	139.73	3.165	
	Manitol 20%	11	139.64	1.748	
	Total	34	140.14	2.784	
K basal	SSH 3%	12	3.09	.552	0.39
	SSH 17.7%	11	3.37	.484	
	Manitol 20%	11	3.36	.648	
	Total	34	3.27	.565	
Cl basal	SSH 3%	12	102.00	5.187	0.62
	SSH 17.7%	11	102.00	3.661	
	Manitol 20%	11	100.55	2.979	
	Total	34	101.53	4.024	
Osmolaridad basal	SSH 3%	12	292.16	5.611	0.56
	SSH 17.7%	11	290.45	5.106	
	Manitol 20%	11	290.09	3.885	
	Total	34	290.94	4.881	
Urea basal	SSH 3%	12	28.150	13.5885	0.70
	SSH 17.7%	11	27.036	10.4142	
	Manitol 20%	11	30.845	7.4338	
	Total	34	28.662	10.6642	
Creatinina basal	SSH 3%	12	.617	.2290	0.61
	SSH 17.7%	11	.609	.1814	
	Manitol 20%	11	.691	.2300	
	Total	34	.638	.2118	

En cuanto a las variables de tiempo de cirugía, la PCV final y el sangrado total (tabla 3), no se observaron diferencias significativas.

Tabla 3. Comparabilidad de los grupos de tratamiento

Variable	Grupo	N	Media	Desviación típica	Valor de p
Tiempo de cirugía	SSH 3%	12	319.17	101.418	0.83
	SSH 17.7%	11	306.36	107.403	
	Manitol 20%	11	294.55	86.961	
	Total	34	307.06	96.547	
PVC al final de la cirugía	SSH 3%	12	4.92	3.965	0.48
	SSH 17.7%	11	6.64	3.802	
	Manitol 20%	11	5.36	2.541	
	Total	34	5.62	3.482	
Sangrado total	SSH 3%	12	840.00	514.711	0.60
	SSH 17.7%	11	722.73	454.072	
	Manitol 20%	11	654.55	346.738	
	Total	34	742.06	439.757	

Al medir el efecto de cada solución sobre el grado de relajación cerebral en la primera administración (Gráfico 1) no se observó diferencia significativa ( $p = 0.43$ , chi cuadrada); sin embargo, nótese claramente que la solución SSH 3% logró una eficacia del 50% al obtener relajación satisfactoria (grado 1-2); mientras que el Manitol 20% logró 33% y la SSH 17.7% sólo alcanzó 17% (Figura 3).

Gráfico 1. Grados de relajación en la primera administración

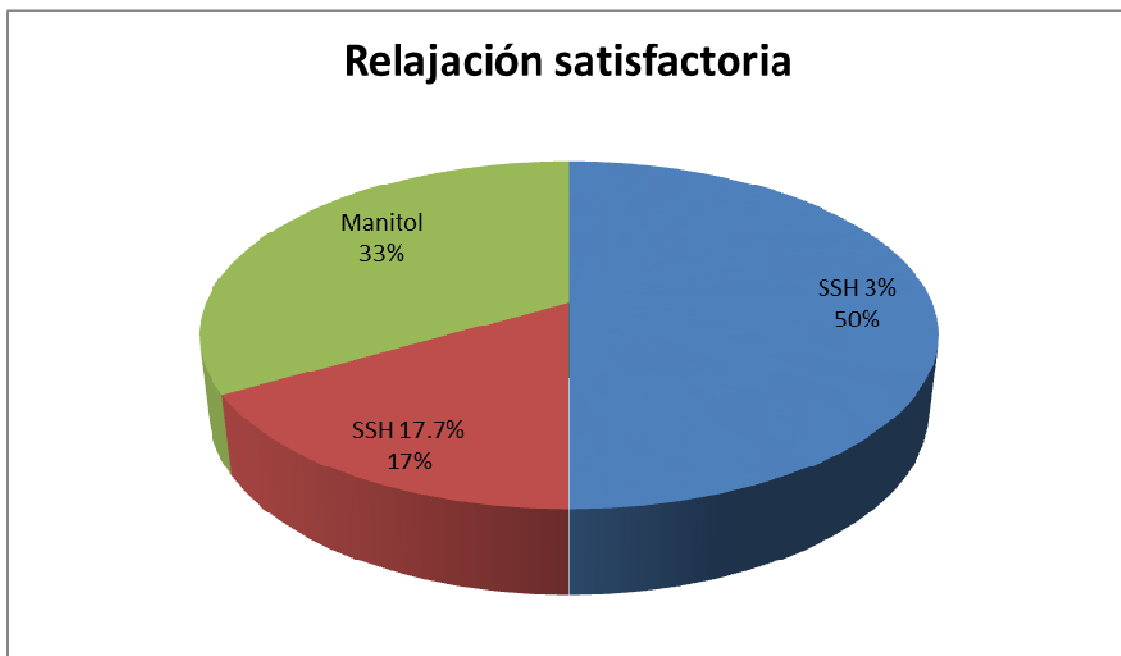
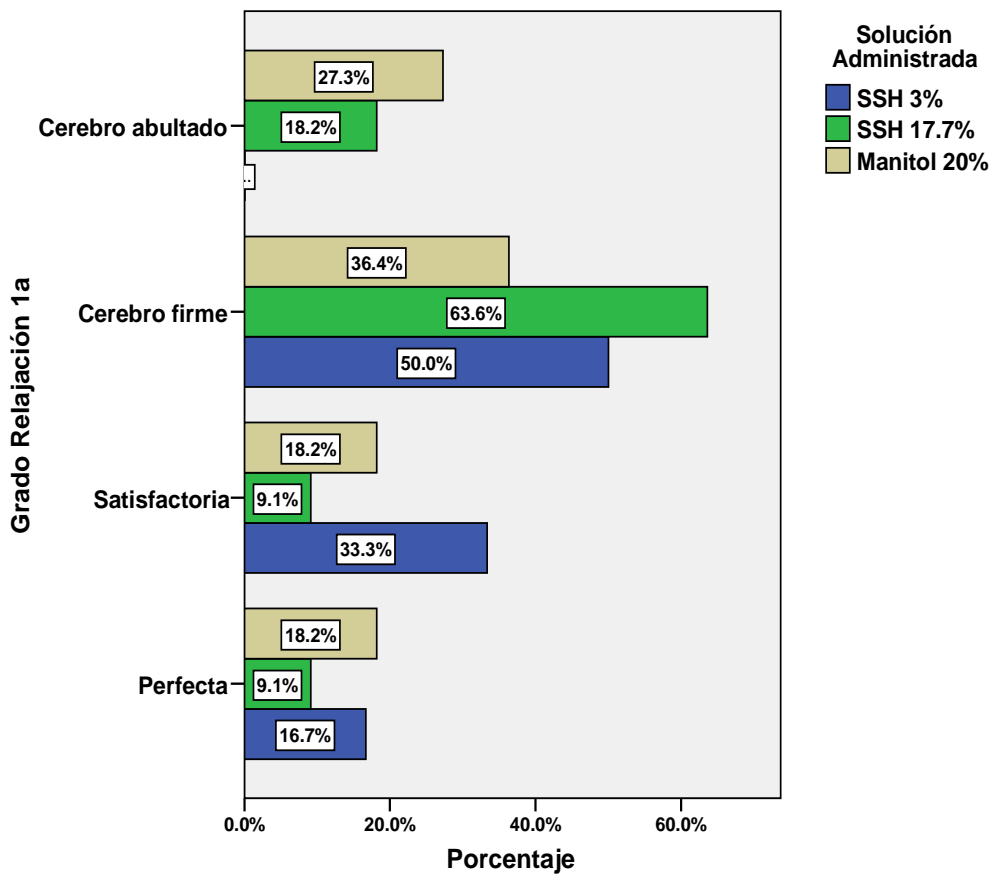
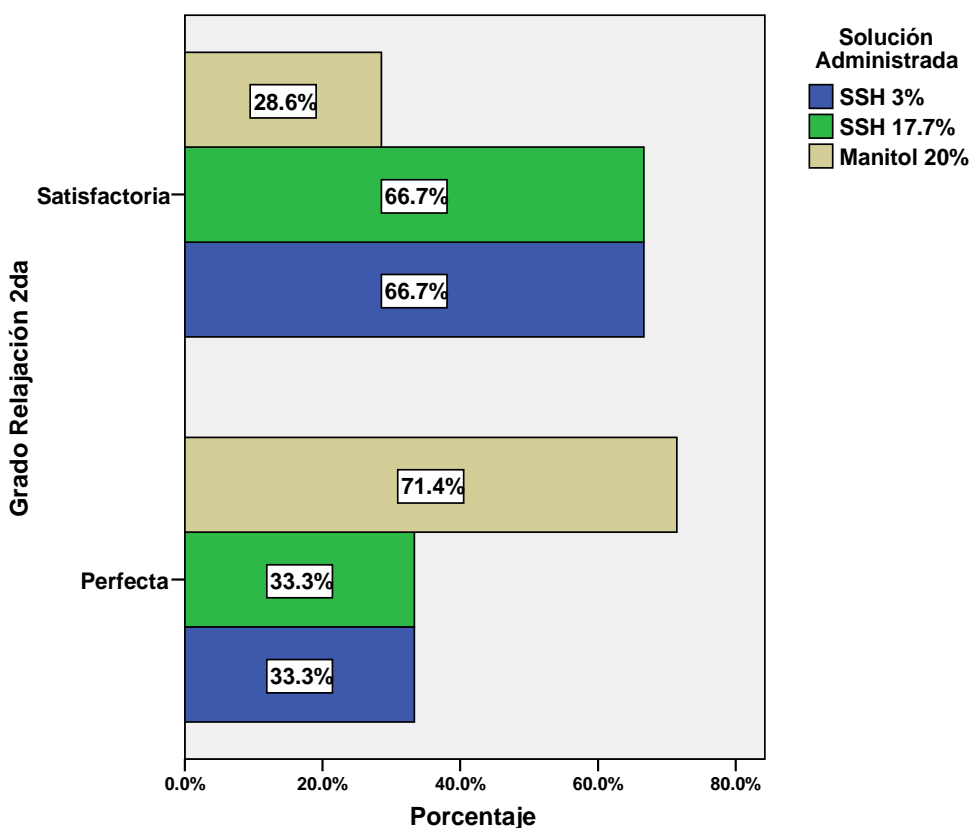


Figura 3. Porcentaje de relajación satisfactoria

Al no tener un grado de relajación adecuado, 22 pacientes (64.7%) recibieron una segunda dosis de la solución, 50% de los casos tratados con SSH 3%, 81.9% de aquellos con SSH 17.7% y 63.6% de los tratados con Manitol 20%. Después de la segunda administración, aunque la diferencia siguió sin ser significativa ( $p = 0.24$  chi cuadrada) es evidente (gráfico 2) que Manitol 20% terminó con una mayor proporción de relajación adecuada (71.4%) y ambas SSH quedaron exactamente iguales con 33.3% de relajación perfecta (grado 1) y satisfactoria (grado 2).

Gráfico 2. Grados de relajación en la segunda administración



Se presentó una tasa de complicaciones de 17.6% (6 pacientes) de los cuales 17% fueron para Manitol 20%, 33% para SSH 3% y la más alta para SSH 17.7% con 50% (Figura 4) pero sin diferencias significativas ( $p = 0.53$  chi cuadrada). Véase (Figura 5) que la mayoría de los pacientes sólo requirieron un día de estancia en recuperación: 83.3% los tratados con SSH 3%, 72.7% los tratados con SSH 17.7% y 81.9% con Manitol 20%, pero adviértase que hasta el 27.3% de los tratados con SSH 17.7% estuvieron dos días y 8.3% de los tratados con SSH 3% hasta 3 ( $p = 0.54$  chi cuadrada).



Figura 4. Complicaciones por grupos

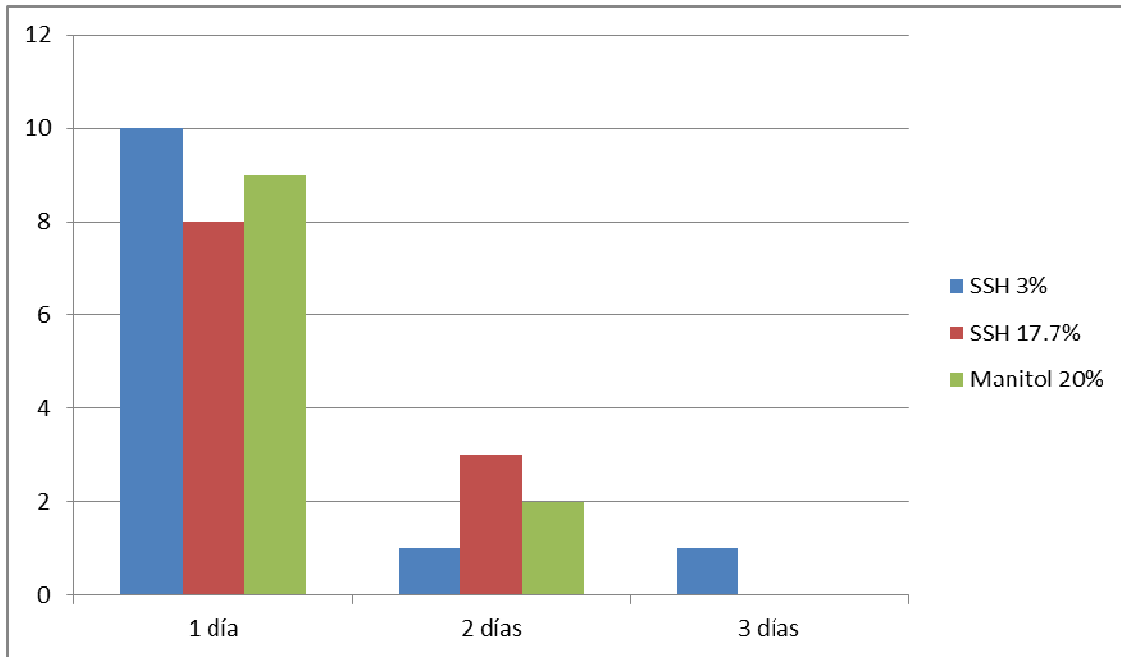
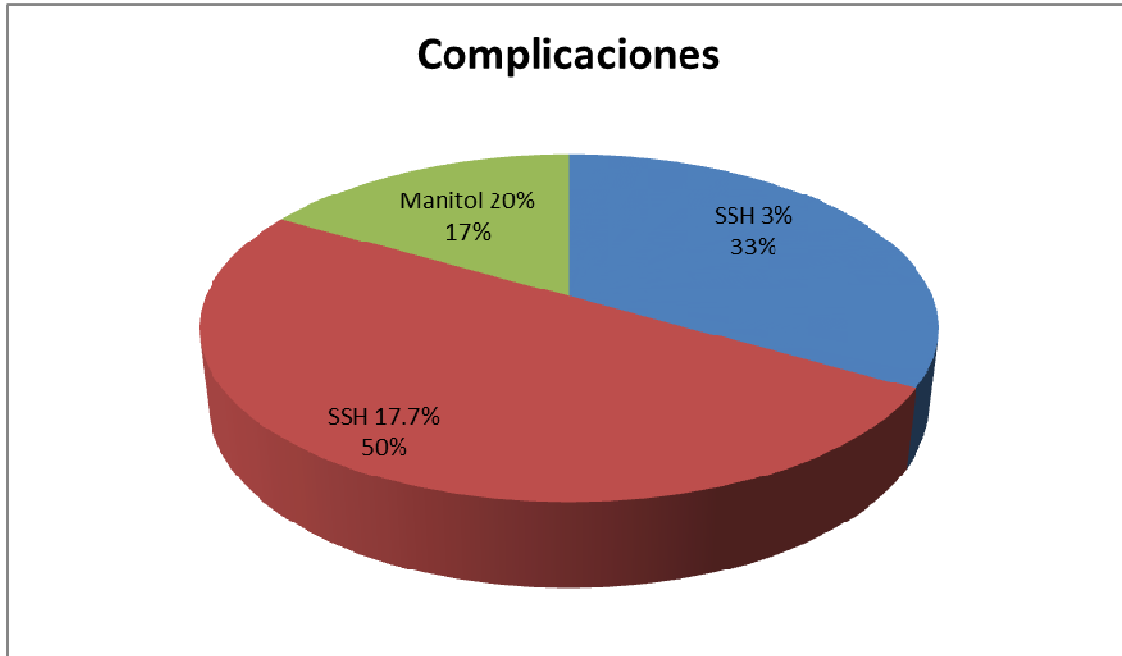


Figura 5. Días de estancia en recuperación según la solución administrada

Las variables potencialmente confusoras podrían ser lado del tumor, el género, el estado físico ASA y el Glasgow del paciente. Como se puede apreciar (tabla 4) los porcentajes de pacientes que alcanzaron grados de relajación completa/satisfactoria en la primera

administración no se diferenciaron de manera importante entre los grupos cuando el tumor fue del lado izquierdo ( $p = 0.91$ ) pero si se encontró tendencia a diferenciarse significativamente cuando fue del lado derecho, nótese que con SSH3% el éxito de relajación completa/satisfactoria fue de 55.6% mientras que con SSH17.7% fue nulo y con Manitol fue de 33.3% ( $p = 0.15$ ). Por el género, las diferencias no fueron importantes en el masculino ( $p = 0.73$ ), pero en el femenino el mayor porcentaje de éxito con relajación completa/satisfactoria correspondió a Manitol 20% con el 66.7% de las pacientes y 60% para las tratadas con SSH 3% contra sólo 16.7% para las tratadas con SSH 17.7% ( $p = 0.18$ ): En cuanto al estado físico ASA, en los pacientes ASA 1 y 2 no fue notable la diferencia de proporciones de éxito entre los grupos ( $p = 0.62$ ), pero en los ASA 3 y 4 el grado de relajación completa/satisfactoria sólo se presentó en el grupo tratado con SSH 3% en el 40% de los casos ( $p = 0.12$ ). Finalmente, todos los pacientes con relajación completa/satisfactoria tuvieron una media de Glasgow de 15.0 independientemente del grupo de tratamiento ( $p = 1.0$ ); en cambio, entre los casos de fallo el grupo tratado con SSH 17.7% tenía el Glasgow más bajo con una media de 13.6 +/- 0.3 puntos contra 14.6 +/- 0.4 de los tratados con SSH 3% y 14.7 +/- 0.4 de los tratados con Manitol 20% ( $p = 0.13$ ). En todos estos casos es probable la presencia de errores beta por baja potencia estadística dado que la muestra es relativamente pequeña para los contrastes.

Tabla 4. Factores potencialmente confusores relacionados con el efecto de la relajación cerebral y el tipo de solución administrada: porcentaje de relajación cerebro firme/abultado (FA) y perfecto/satisfactorio (PS), para Glasgow corresponde a media (DS).

Variable		Grupo						p
		SSH 3%		SSH 17.7%		Manitol 20%		
		FA	PS	FA	PS	FA	PS	
Lado	Derecho	44.4	55.6	100	0	66.7	33.3	0.15
	Izquierdo	66.7	33.3	71.4	28.6	60	40	0.91
Género	Femenino	40	60	83.3	16.7	33.3	66.7	0.18
	Masculino	100	0	80	20	75	25	0.73
ASA	3-4	60	40	100	0	100	0	0.12
	1-2	42.9	57.1	66.7	33.3	42.9	57.1	0.62
Glasgow		14.6 (0.4)	15.0 (0.4)	13.6 (0.3)	15.0 (0.8)	14.7 (0.4)	15.0 (0.5)	

Respecto a las variables hemodinámicas, hidroelectrolíticas y metabólicas sólo se observaron diferencias significativas en su evolución temporal en PAM, PVC, Cloro, Sodio y Osmolaridad (tabla 5).

Tabla 5. Comportamiento de las medias de las variables hemodinámicas y de equilibrio hidroelectrolítico que tuvieron diferencias entre los tratamientos

Variables	Grupos			P intergrupos	p interacción evolución*grupos
	SSH3%	SSH17.7%	Manitol20%		
	PAM				
Basal	78.2 (covariable)				
15 min	88.6 (4.6)	80.3 (3.7)	71.2 (4.2)	0.03	0.041
30 min	87.6 (4.4)	75.1 (3.6)	73.3 (4.0)	0.06	
60 min	84.9 (4.4)	71.4 (3.6)	75.3 (4.0)	0.09	
120 min	78.5 (4.5)	80.4 (3.7)	72.8 (4.1)	0.39	
p intragrupo	0.07	0.11	0.81		
	PVC				
Basal	7.09 (covariable)				
15 min	7.76 (0.8)	5.72 (0.6)	6.98 (0.7)	0.18	0.028
30 min	7.72 (0.9)	5.30 (0.7)	8.26 (0.8)	0.03	
60 min	7.30 (1.2)	5.39 (1.0)	6.65 (1.1)	0.49	
120 min	4.35 (1.1)	6.49 (0.9)	4.69 (1.0)	0.30	
p intragrupo	0.19	0.38	0.017		
	Cloro				
Basal	101.59 (covariable)				
60 min	108.9 (1.6)	105.7(1.2)	101.0(1.4)	0.007	0.047
120 min	111.6 (1.8)	107.1 (1.4)	100.3 (1.6)	0.001	
24 horas	105.7 (1.7)	105.0 (1.3)	101.2 (1.5)	0.128	
p intragrupo	0.001	0.016	0.85		
	Sodio				
Basal	139.86 (covariable)				
60 min	143.7 (1.5)	143.2 (1.2)	138.3 (1.3)	0.024	0.27
120 min	145.5 (1.3)	144.3 (1.0)	138.1 (1.8)	0.001	
24 horas	141.5 (1.3)	141.8 (1.0)	139.6 (1.1)	0.367	
p intragrupo	0.09	0.006	0.77		
	Osmolaridad				
Basal	290.0 (covariable)				
60 min	296.3 (2.9)	296.1 (2.3)	287.6 (2.6)	0.049	0.28
120 min	299.6 (2.4)	299.1 (2.0)	287.8 (2.6)	0.002	
24 horas	294.2 (3.4)	293.8 (2.8)	293.1 (3.1)	0.971	
p intragrupo	0.07	0.003	0.78		

Véase (tabla 5, gráficos 3), a partir del valor basal tomado como covariable de ajuste (78.2 mmHg), que la PAM disminuyó a los 15 minutos en el grupo de Manitol 20% y de ahí se mantuvo relativamente estable hasta los 120 minutos ( $p = 0.81$  análisis intragrupo con la prueba de Friedman para muestras relacionadas); en cambio, en el grupo de SSH 3% la PAM basal aumentó a los 15 minutos, luego disminuyó hasta llegar al valor basal a los 120 minutos ( $p = 0.07$  análisis intragrupo); en el grupo SSH 17.7% la evolución fue un tanto errática ya que la basal subió a los 15 minutos luego disminuyó a los 30 y 60 minutos pero volvió a subir a los 120 ( $p = 0.11$  análisis intragrupo). Por otra parte, nótese que comparados con el grupo de Manitol 20% las medias de la PAM fueron significativamente mayores en los grupos con SSH a los 15 minutos ( $p = 0.03$  análisis inter-grupo con ANOVA) y a los 30 minutos ( $p = 0.06$ ) aunque a los 60 minutos el grupo de SSH 17.7% tuvo una mayor disminución de la PAM ( $p = 0.09$  comparados con los otros grupos). En general de acuerdo con el estadístico Traza de Hotelling el cruce observado de los valores medios de la PAM al evolucionar entre los grupos fue significativo ( $p = 0.041$ ).

### Medias marginales estimadas de PAM

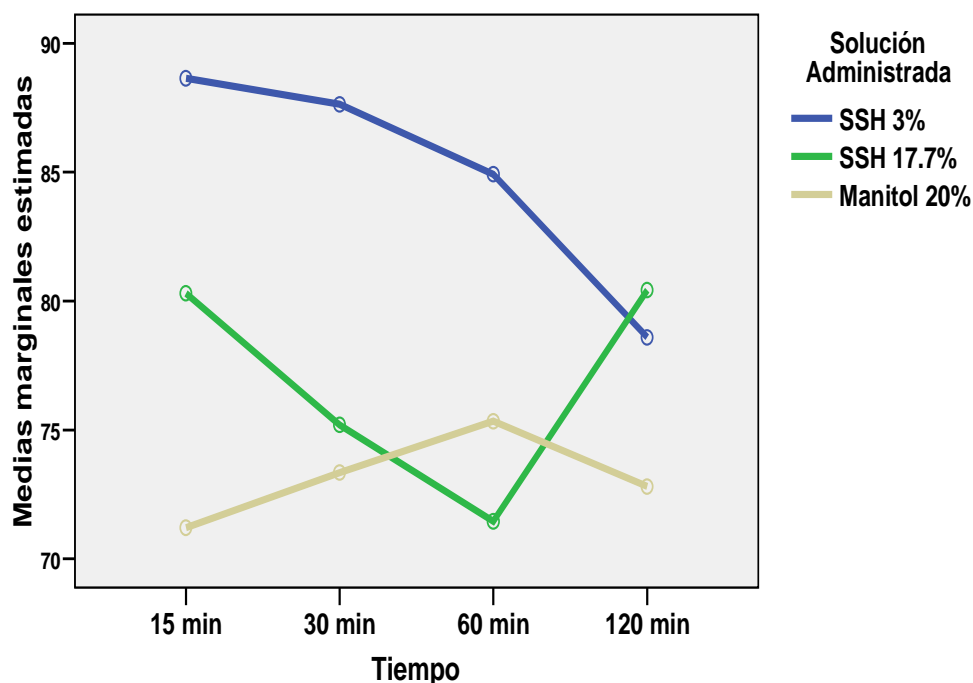


Gráfico 3. Comportamiento de la PAM entre grupos

La PVC sólo varió significativamente en el grupo de Manitol 20% con disminución a los 15 minutos respecto a la basal y un ascenso a los 30 para luego disminuir hasta un valor tan bajo como 4.69 +/- 1.0 a los 120 minutos ( $p = 0.017$  intragrupo); debido al incremento de la PVC en el grupo con Manitol 20% a los 30 minutos y a la baja simultánea en el grupo con SSH 17.7% en ese momento la diferencia intergrupos de tratamiento fue significativa ( $p = 0.03$  ANOVA). En general de acuerdo con el estadístico Traza de Hotelling el cruce observado de los valores medios de la PVC al evolucionar entre los grupos fue significativo ( $p = 0.028$ ), véase (tabla 5, gráfico 4).

### Medias marginales estimadas de PVC

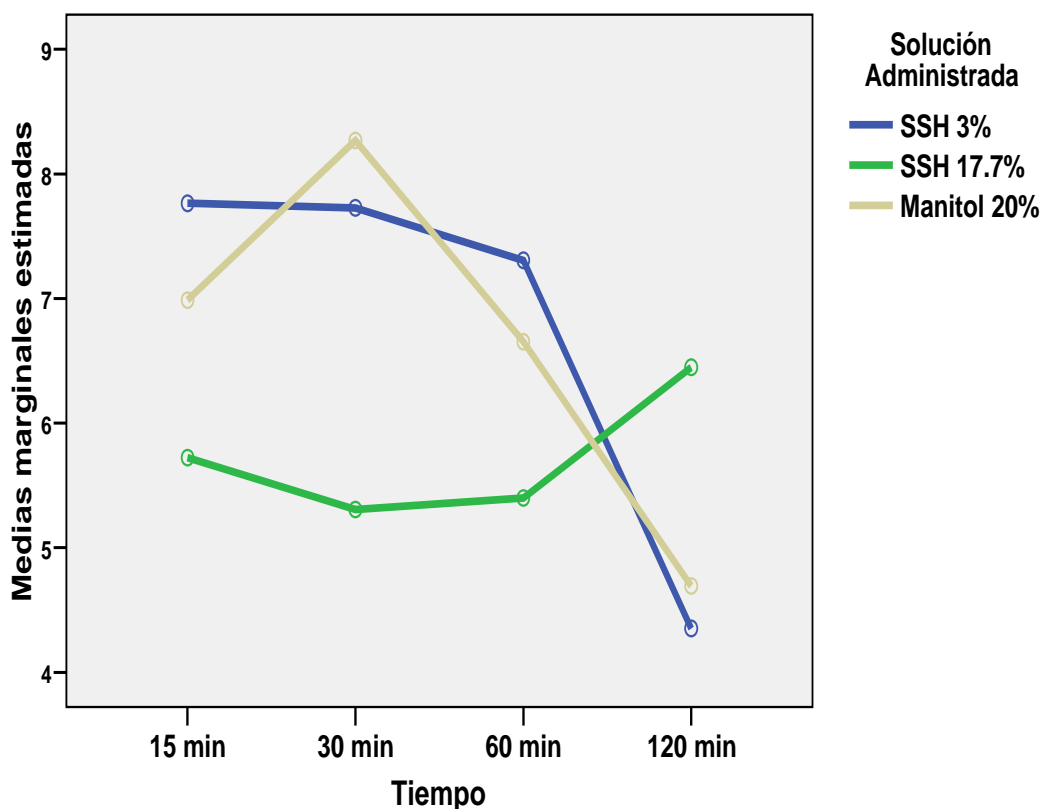


Gráfico 4. Comportamiento de la PVC entre grupos

Respecto a la evolución temporal del cloro a partir del covariable basal de 101.59 fue notable el ascenso a los 60 y 120 minutos en el grupo de SSH 3% y posteriormente disminuyó a las 24 horas ( $p = 0.001$  intragrupo); menos acusado fue el aumento en el grupo SSH 17.7% ( $p = 0.016$  intragrupo) y lo más llamativo fue que en el grupo con

Manitol 20% donde las medias se mantuvieron constantes entre 100 y 101 muy similar al valor basal ( $p = 0.85$  intragrupo). Nótese que a los 60 y 120 minutos las medias de cloro entre los grupos fueron significativamente diferentes a expensas de los menores niveles del grupo de Manitol 20% (tabla 5 y gráfico 5).

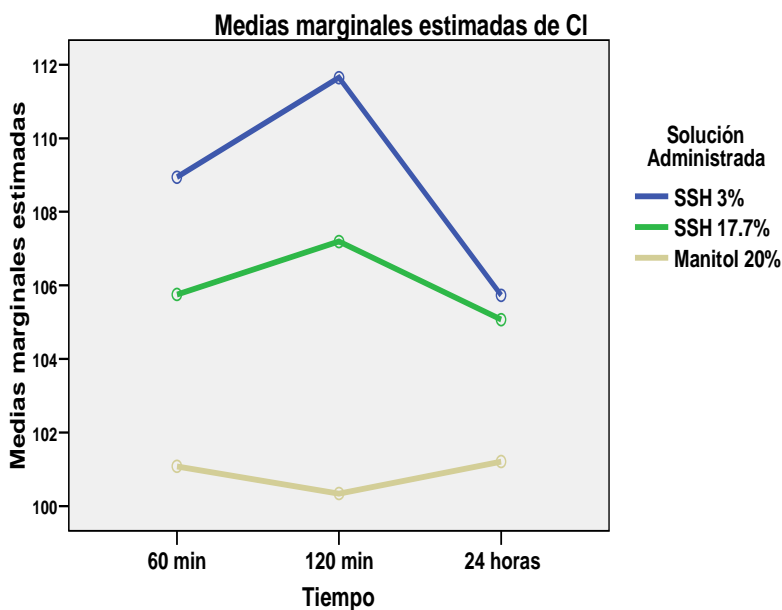


Gráfico 5. Comportamiento del cloro entre grupos

Véase ahora (tabla 5, gráfico 6) que el sodio aumentó en el grupo de SSH 3% en relación al valor basal covariable ( $p = 0.09$  intragrupo) y los mismo sucedió en el grupo de SSH 17.7% ( $p = 0.006$  intragrupo), en cambio en el tratado con Manitol 20% el valor medio se mantuvo constante ( $p = 0.77$  intragrupo); por ello a los 60 y 120 minutos los grupos de SSH difirieron significativamente respecto al de Manitol 20% ( $p = 0.024$  y  $p = 0.001$  respectivamente).

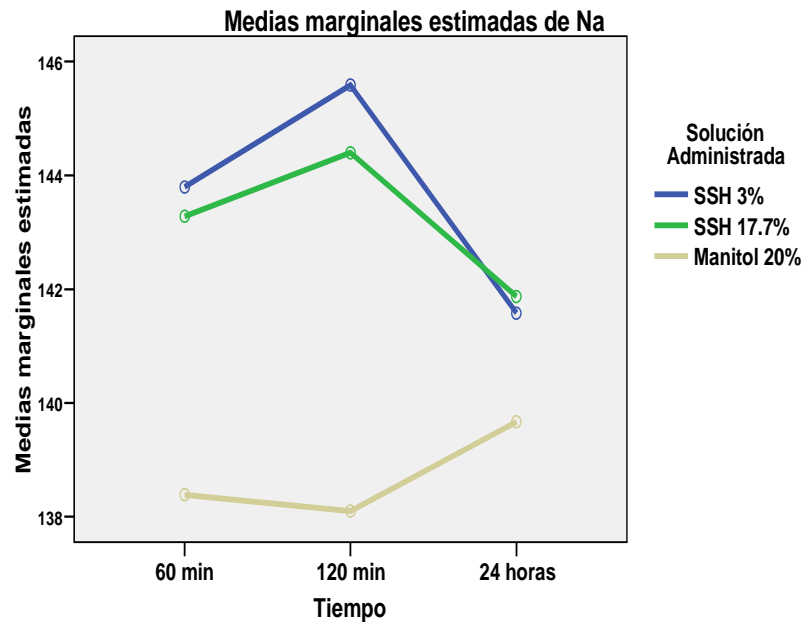


Gráfico 6. Comportamiento del sodio entre grupos

Por último, la osmolaridad aumentó en los grupos tratados con SSH 3% ( $p = 0.07$ ) y SSH 17.7% ( $p = 0.003$ ) y se mantuvo constante y cercana a la basal en el grupo tratado con Manitol 20% ( $p = 0.78$ ). También por ello las diferencias entre grupos fueron significativas a los 60 ( $p = 0.04$ ) y 120 ( $p = 0.002$ ) minutos con las medias más bajas para Manitol 20% (tabla 5, gráfico 7).

Medias marginales estimadas de Osmolaridad

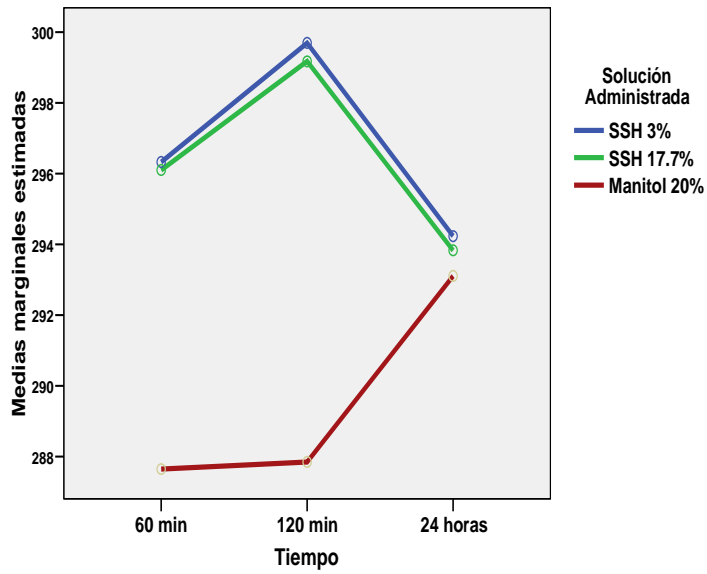
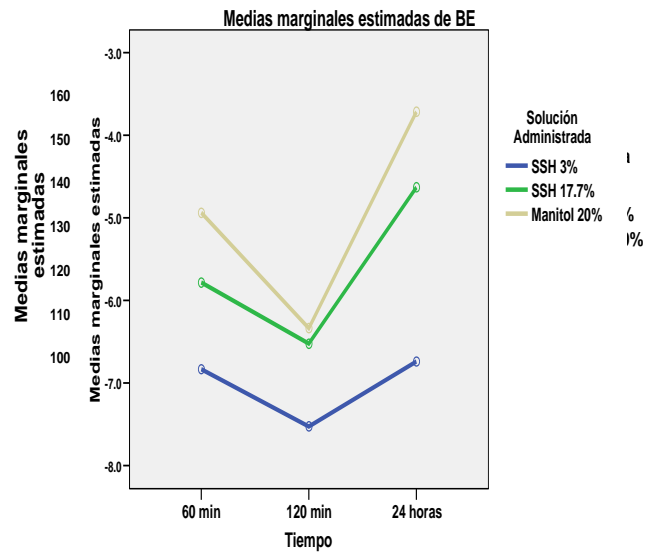
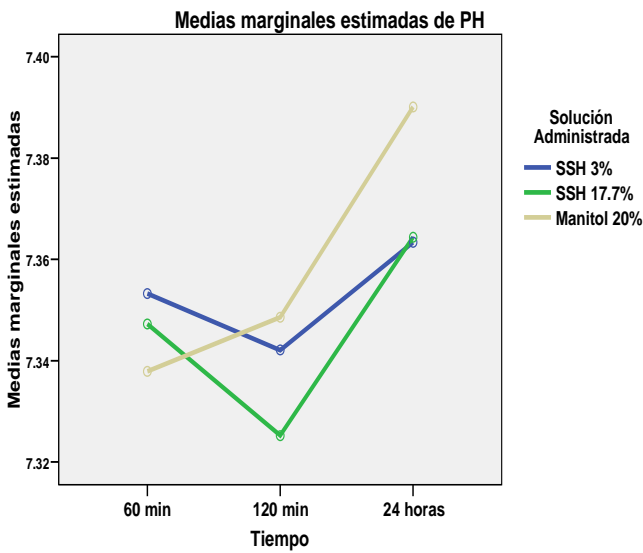


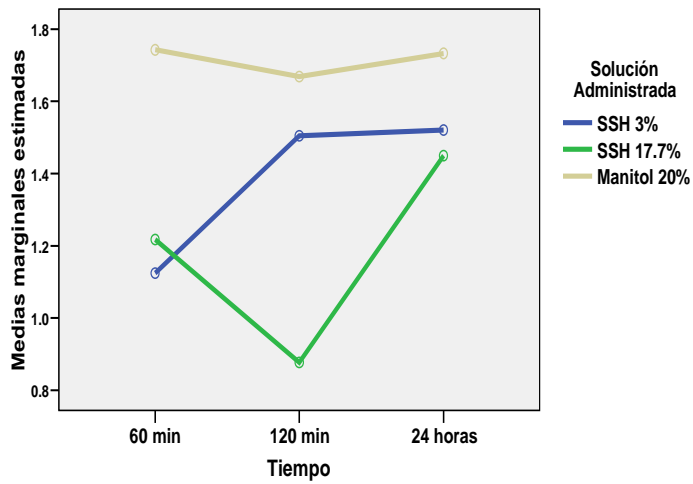
Gráfico 7. Comportamiento de la osmolaridad entre grupos

Algunas otras variables que fueron medidas y graficadas pero no se encontró significancia estadística, el comportamiento fué de la siguiente forma:

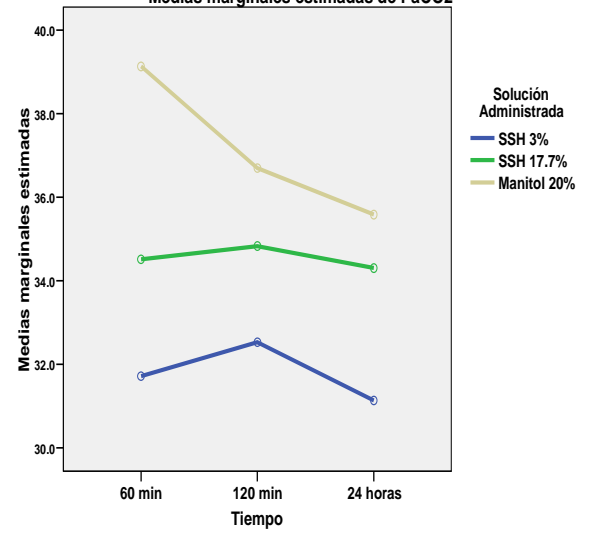




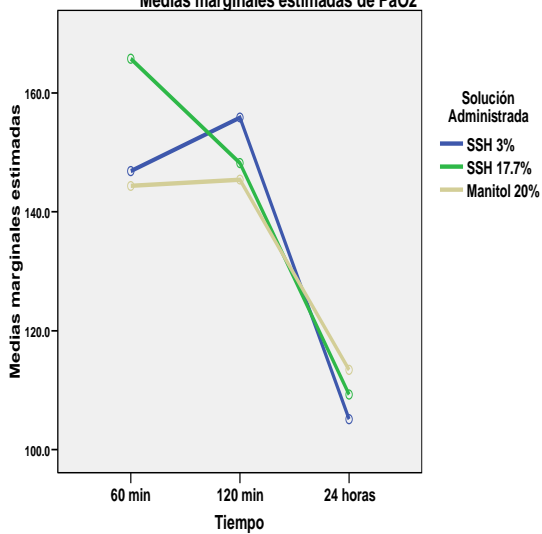
Medias marginales estimadas de Lactato



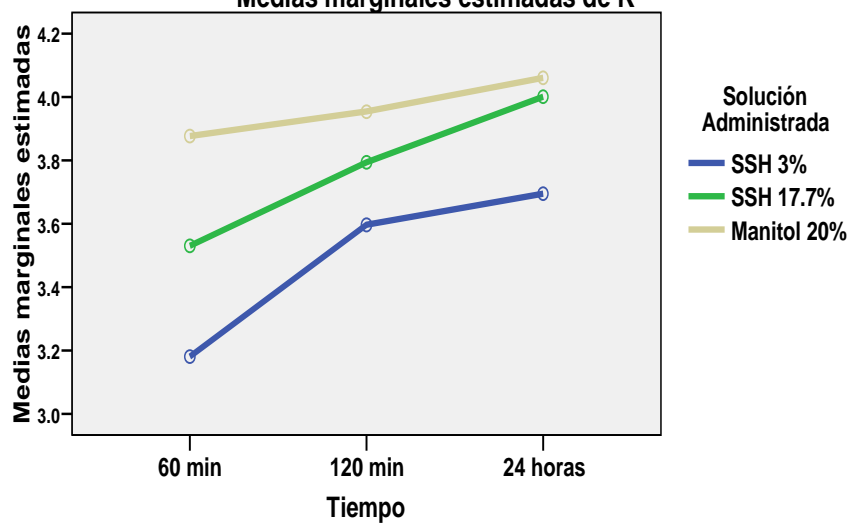
Medias marginales estimadas de PaCO2

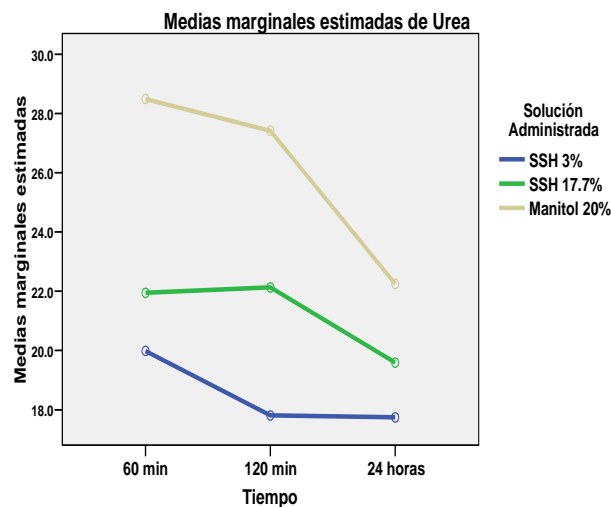
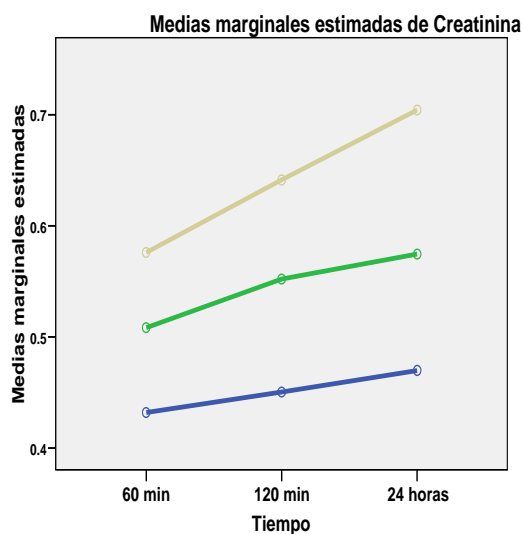


Medias marginales estimadas de PaO2



Medias marginales estimadas de K





En cuanto a las variables de uresis horaria, se analizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes sin obtener una significancia estadística ya que demuestran un comportamiento similar. Durante el estudio fueron eliminados 2 pacientes que presentaron criterios de exclusión, uno de ellos con hipokalemia que originó alteraciones electrocardiográficas severas por lo cual se le administró KCL intravenoso y posteriormente presentó fibrilación ventricular y alteraciones hemodinámicas que requirieron maniobras avanzadas de RCP; el segundo caso se presentó en un paciente que posterior a la administración de la segunda dosis de solución continuaba con edema severo (edema resistente a tratamiento) y se tuvieron que emplear otras medidas anti edema (hiperventilación, drenaje de LCR, ventilación mecánica y uso de soluciones hipertónicas en el postquirúrgico). Todos los pacientes fueron premedicados varios días previos a la intervención con esteroide oral (prednisona) por lo cual a pesar de ser una medida anti edema no actúa como variable de confusión ya que todos los pacientes la presentan.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Varios estudios realizados en animales y seres humanos han demostrado la eficacia de los agentes hiperosmolares para disminuir la PIC, producir expansión plasmática, tener efecto antiinflamatorio y modificar la reología sanguínea (23). El efecto del manitol y la solución salina hipertónica ha sido investigado previamente a diferentes dosis, volúmenes y concentraciones de ambos; Rozet et al. (24) compararon el efecto equivolúmenes de 5

mls. de SSH 3% y manitol 20% administrados a grupos de 20 pacientes sometidos a diversos procedimientos intracraneales (tumores supra e infratentoriales, aneurismas, malformaciones arteriovenosas) encontrando que ambas soluciones proporcionan un efecto similar sobre la relajación cerebral y el contenido de oxígeno arterio-venoso cerebral, el manitol mostró mayor efecto diurético e incremento en los niveles de lactato y pérdidas sanguíneas, los pacientes mantuvieron estabilidad hemodinámica sin cambios significativos en la PAM en ambos grupos. Erard et al. (25) compararon volúmenes cargas equiosmolares pero a diferentes volúmenes de SSH 7.5% y manitol 20% observando un incremento en la osmolaridad plasmática a las 6 horas y la osmolaridad del LCR. Otros estudios en donde se comparó al manitol 20% y soluciones salinas hipertónicas 3.2% a dosis equiosmolares (26, 22) sugieren que la SSH es superior al proporcionar mejor grado de relajación cerebral, con menor efecto diurético, requerimientos de menores cantidades de líquidos transoperatorios y menor disminución de la PVC, pero mayor incremento en los niveles séricos de sodio y cloro.

En éste estudio nuestro objetivo principal fue comparar la efectividad de dos soluciones salinas hipertónicas (3% y 17.7%) vs manitol como estándar de tratamiento; en relación a los tres grupos encontramos una mayor efectividad de la SSH 3% sobre la relajación cerebral proporcionando condiciones adecuadas posterior a la apertura de la duramadre, concordando así con los hallazgos descritos en los estudios previos; el efecto diurético no fue significativo al mantenerse similar en los tres grupos así como las pérdidas sanguíneas, las concentraciones séricas de sodio y cloro fueron mayores en los grupos de soluciones salinas aunque sin significancia estadística; observamos variaciones en la PAM con un incremento en los grupos de SSH principalmente en el grupo de 17.7% a los 15 y 60 minutos; la PVC fue menor en el grupo de manitol, la osmolaridad fue mayor en los grupos tratados con soluciones salinas hipertónicas y se mantuvo con mayor estabilidad en el grupo de manitol. La relajación cerebral fue medida con una escala similar a la empleada en los estudios mencionados anteriormente donde el neurocirujano valoraba la consistencia del tejido encefálico y el grado de protrusión del mismo, pero al ser una escala subjetiva agregamos una medición objetiva con una regla graduada para darle mayor confiabilidad. Como ya hemos mencionado los estudios comparan al manitol vs solución salina a diferentes concentraciones, sin embargo no se han realizado estudios con la concentración al 17.7% en administración directa, las dosis y los volúmenes que administramos en éste estudio fueron dosis equiosmolares tomando como referencia la osmolaridad del manitol, por lo cual la cantidad de solución administrada fue diferente. En

cuanto al efecto terapéutico encontramos que la SSH 3% demostró mejores resultados en términos de relajación cerebral posterior a la administración de la primera dosis (50% de pacientes). A pesar de no haber obtenido significancia estadística en variables como el tiempo de cirugía y el sangrado total durante el periodo transquirúrgico, de acuerdo a las cifras presentadas en las tablas de resultados observamos que ambas variables son menores en el grupo de manitol, lo cual pudiera influir en un mejor desarrollo de la técnica quirúrgica al encontrar un cerebro en adecuadas condiciones. Obtuvimos un resultado diferente en cuanto a la cantidad de uresis, ya que no hubo diferencia significativa en cada grupo por lo cual no concordamos con los resultados de los estudios previos. Aunque pudieran ser variables de confusión, pero algunas de ellas muestran ciertas tendencias interesantes, como el sexo femenino, localización de la lesión en el hemisferio derecho, grado de ASA 1 y 2 y nivel de Glasgow 15 puntos, que presentaron una mejor respuesta con la administración de éstas soluciones hiperosmolares. Es importante mencionar que variables como el tamaño del tumor y el grado de edema perilesional prequirúrgico, no fueron incluidas en la recolección de datos y si pueden influir en el resultado, para contar con éstos datos es necesario el apoyo de personal especializado en Imagenología. Tampoco se hizo medición de la PIC ya que por falta de recursos no se cuenta con el equipo necesario para realizarlo. Algunos de los puntos más importantes a evaluar en el periodo postquirúrgico fue el tiempo de estancia en el área de recuperación, así como las complicaciones inmediatas, que se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron SSH 17.7% prolongando su estancia en el área de recuperación. Respecto al rubro de las complicaciones se presentaron 6 casos con las siguientes especificaciones: 1) edema cerebral postquirúrgico que fue tratado con soluciones hipertónicas en el área de recuperación; 2) paciente con "disartria", ésta complicación es difícil de valorar o adjudicar a un efecto de las soluciones hiperosmolares ya que influye la localización del tumor; 3) diabetes insípida que requirió administración de desmopresina; 4) hematoma del lecho quirúrgico que se sometió a craniectomía descrompresiva y drenaje; 5) delirium postoperatorio; y 6) poliuria durante el periodo postoperatorio que requirió administración de desmopresina. Éstas tendencias nos muestran que a pesar de administrar soluciones con una osmolaridad elevada y altas concentraciones de electrolitos principalmente sodio y cloro, no se derivaron complicaciones electrolíticas graves, ningún paciente presentó elevación brusca del sodio ni daño neurológico secundario (mielinolisis pontina). Todos los pacientes egresaron del área de recuperación una vez resuelta la complicación.

Éste es un estudio piloto con el cual damos un análisis preliminar de tres grupos de pacientes, las tendencias obtenidas se inclinan hacia la SSH al 3% como mejor opción terapéutica y proponiendo a la SSH al 17.7% con resultados menos favorables tanto trans como postquirúrgicos con mayor índice de complicaciones, es necesario continuar con la línea de investigación ya que se cuenta con las bases científicas necesarias y captar el mayor número de casos posibles pues éste es un tema de suma importancia para la práctica del Neuroanestesiólogo.

## **CONCLUSIONES**

Con nuestros hallazgos confirmamos los resultados de estudios previos que sugieren que la solución salina hipertónica específicamente la concentración al 3% tiene mayor efectividad sobre las otras dos soluciones estudiadas, es una alternativa segura y efectiva para la relajación cerebral intraoperatoria. Con éste reporte preliminar no recomendamos como solución de primera elección a la solución salina hipertónica 17.7% ya que ha demostrado menor efectividad sobre la relajación y con mayor tasa de complicaciones. Continuaremos con la línea de investigación para ampliar la muestra y poder emitir resultados contundentes.

**ANEXO 1**

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad, con domicilio en \_\_\_\_\_

Declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el protocolo de investigación:

“Efecto de las soluciones hiperosmolares sobre la relajación cerebral en citorreducción de gliomas”

Que se llevará a cabo en este Instituto y que consiste en observar los cambios fisiológicos al utilizar soluciones salinas hipertónicas conjuntamente con mi anestesia para realizar mi cirugía. Se me ha informado en un lenguaje claro y sencillo que este estudio se realiza con un fármaco seguro el cual ya se ha probado con éxito en muchos otros pacientes previamente y está aprobado por la SSA. Todo procedimiento lleva un riesgo de complicaciones, en este caso no es la excepción, en el mínimo de los casos se presenta mielinolisis pontina, complicaciones derivadas por la colocación del catéter venoso central como lesión vascular, hemotórax, neumotórax, en cualquier evento adverso los médicos están capacitados y la institución cuenta con los recursos necesarios para afrontar cualquier evento inesperado. He sido informado que la decisión de entrar o abandonar este protocolo es voluntaria, y en caso de retirarme una vez iniciado el protocolo, la atención que recibo como paciente en esta institución no se verá afectada. Manifiesto que me han sido informados los riesgos, beneficios y posibles complicaciones esperadas, por lo cual enterado del contenido y alcance legal de este documento, bajo protesta de decir verdad, autorizo que se me integre al grupo de investigación propuesto, así como la aplicación de las medidas que se requieran por alguna situación no sospechada de contingencia y urgencia derivada del acto autorizado. Por lo anterior es mi decisión libre, consciente e informada aceptar que se me incluya en el protocolo antes mencionado y que los resultados obtenidos puedan ser publicados.

\_\_\_\_\_  
NORME Y FIRMA DEL MEDICO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

México, Distrito Federal a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2015

**ANEXO 2**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
 Dx Preoperatorio: \_\_\_\_\_ Exp: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ años Sexo: Fem Masc Talla: \_\_\_\_\_ mts.  
 Peso: \_\_\_\_\_ kg  
 IMC: \_\_\_\_\_ ASA: II III IV Grupo: 1 2 3 Glasgow basal: \_\_\_\_\_

Variables	PAM	PVC	pH	PaCO2	PaO2	HCO3	BE	Glucosa	Lactato	Na	K	Cloro	Osm	Urea	Creatinina
Basal															
15 mins			/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
30 mins			/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
60 mins															
Posterior a 2da dosis															

Relajación cerebral obtenida: I II III IV

Hora	1era	2da	3era	4ta	5ta	6ta	7a
Uresis (ml/kg/h)							

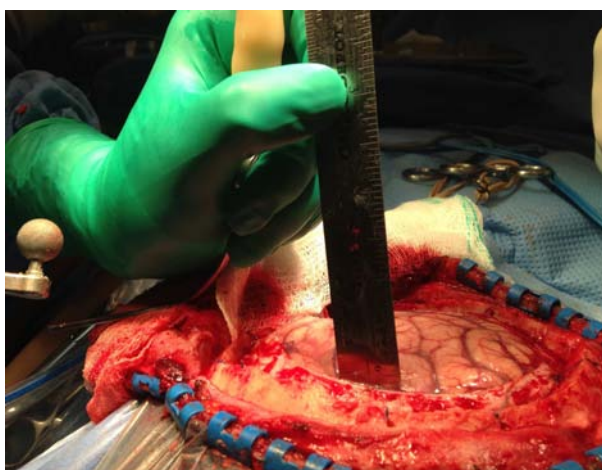
Requirió administración de Segunda dosis: SI NO  
 Relajación cerebral obtenida posterior a la 2da dosis: I II III IV  
 Tiempo de cirugía: \_\_\_\_\_ mins  
 PVC al final de la cirugía: \_\_\_\_\_ mmHg  
 Sangrado: \_\_\_\_\_ mls  
 Complicaciones postquirúrgicas 24 hrs: \_\_\_\_\_  
 Días de estancia en UCPA: \_\_\_\_\_

	pH	PaCO2	PaO2	HCO3	BE	Glucosa	Lactato	Na	K	Cloro	Osm	Urea	Creat
24 hrs postqx													

Escala de valoración posterior a la apertura dural

Grado	Características
1	De 1 a 5 mm, por debajo de la tabla interna, perfectamente relajado
2	Sobre la tabla interna, satisfactoriamente relajado
3	De 1 a 5 mm. sobre la tabla interna, cerebro firme
4	A más de 5 mm. sobre la tabla interna, cerebro abultado

IMAGENES



Grado 1



Grado 2



Grado 3



Grado 4



## BIBLIOGRAFIA

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114:97-1109.
2. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY. Primary brain tumors in adults. *Lancet* 2003; 25:361:323-331.
3. Noell S, Ritz R, Wolburg-Buchholz K, Wolburg H, Fallier-Becker P. An allograft glioma model reveals the dependence of aquaporin-4 expression on the brain microenvironment. *PLoS One*. 2012;7(5):e36555.
4. Dubois L., Campanati L., Righy C., D'Andrea-Meira I., et al. Gliomas and the vascular fragility of the blood brain barrier. *Front. Cell. Neurosci.* 2014;8:1-13.
5. Fenstermacher JD, Johnson JA. Filtration and reflection coefficients of the rabbit blood-brain barrier. *Am J Physiol.* 1966;211:341-346.
6. Qureshi AI, Suarez JI. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med.* 2000;28:3301-3313.
7. Fenstermacher JD, Staub NC, Taylor AE. Volume regulation of the central nervous system. *Edema.* 1984. New York: Raven Press;383-404.
8. Zornow MH. Hypertonic saline as a safe and efficacious treatment of intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1996;8:175-177.
9. Battison C, Andrews PJ, Graham C, Petty T: Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med* 2005; 33:196-202.
10. Zornow MH. Hypertonic saline as a safe and efficacious treatment of intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1996;8:175-177.
11. Hans P, Bonhomme V: Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006;19:498-503.
12. Randell T, Niskanen M: Management of physiological variables in neuroanaesthesia: maintaining homeostasis during intracranial surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006;19:492-497.
13. Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A, et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in treatment of cerebral edema: effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit. Care Med.* 1998;26:440-446.

14. Khanna S, Davis D, Peterson B, Fisher B, Deutsch R: Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2000; 28:1144-1151.
15. Steenbergen JM, Bohlen HG. Sodium hyperosmolarity of intestinal lymph causes arteriolar vasodilation in part mediated by EDRF. *Am J Physiol.* 1993; 265:323-328.
16. Wu CT, Chen LC, Kuo CP, Ju DT, Borel CO, Cherng CH, Wong CS: A comparison for 3% hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial brain tumor surgery. *Anesth Analg.* 2010;110:903–907.
17. Quentin C, Charbonneau S, Moumdjian R, Lallo A, Bouthilier A, Fournier-Gosselin MP, Bojanowski M, Ruel M, Sylvestre MP, Girard F: A comparison of two doses of mannitol on brain relaxation during supratentorial brain tumor craniotomy: a randomized trial. *Anesth Analg.* 2013;116:862–868.
18. Peng et al.: The effect of mannitol on intraoperative brain relaxation in patients undergoing supratentorial tumor surgery: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014 15:165.
19. Chatterjee N, Koshy T, Misra S, Suparna B: Changes in left ventricular preload, afterload, and cardiac output in response to a single dose of mannitol in neurosurgical patients undergoing craniotomy: a transesophageal echocardiographic study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2012;24:25–29.
20. Shen Y: Prevention and treatment of mannitol-induced acute renal injury. *J Appl Clin Pediatr.* 2010;25:309–311.
21. Prabhakar H, Singh GP, Anand V, Kalaivani M. Mannitol versus hypertonic saline for brain relaxation in patients undergoing craniotomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 16;7:CD010026. doi: 10.1002/14651858.CD010026.pub2.
22. Pavel Dostal, Vlasta Dostalova, Jitka Schreiberova. A comparison of equivolume, equiosmolar solutions of hypertonic saline and mannitol for brain relaxation in patients undergoing elective intracranial tumor surgery: a randomized clinical trial. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2015;27:51-56.
23. Llorente G, Niño de Mejía MC. Mannitol versus solución salina hipertónica en neuroanestesia. *Revista Colombiana de Anestesiología.* 2015;43, Supplement 1:29-39.
24. Rozet I, Tontisirin N, Muangman S, Vavilala MS, Souter MJ, Lee LA, et al. Effect of equiosmolar solutions of mannitol versus hypertonic saline on intraoperative brain relaxation and electrolyte balance. *Anesthesiology.* 2007;107(5):697-704.

25. Erard AC, Walder B, Ravussin P: Effects of equiosmolar load of 20% mannitol, 7.5% saline and 0.9% saline on plasma osmolarity, haemodynamics and plasma concentrations of electrolytes [in French]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22:18–24.
26. Attari MA, Abyaneh HRK. Comparison of the effects of hypertonic saline 3.2% and mannitol 20% on brain relaxation during brain tumor surgery. *Journal of Isfahan Medical School* 2012; 30: 1386–1392.