



UNIVERSIDAD DE MURCIA

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA,
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**“Estudio Comparativo del Efecto de las Soluciones
Equiosmolares de Manitol 20% versus Salino
Hipertónico 3% sobre la Hemostasia Sanguínea
evaluado mediante Tromboelastometría Rotacional
durante Cirugía Intracraneal Electiva”**

D. Diego Fuentes García

2014

**UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y
Ginecología**



***Estudio comparativo del efecto de las soluciones
equiosmolares de manitol 20% versus salino
hipertónico 3% sobre la hemostasia sanguínea
evaluado mediante tromboelastometría
rotacional durante cirugía intracraneal electiva***

Trabajo de investigación que presenta el Licenciado en Medicina y Cirugía

D. Diego Fuentes García

para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Dirección de la tesis:

Dr. D. Joaquín Hernández Palazón

Co-Directores:

Dr. D. Luis Falcón Araña

Dr. D. Francisco Acosta Villegas

Creo sentir, a veces, que mi sangre en torrente
se me escapa en sollozos lo mismo que una fuente.
Oigo perfectamente su queja dolorida,
pero me palpo en vano para encontrar la herida.

La fuente de sangre. Charles Baudelaire

Jamás se descubriría nada si nos considerásemos
satisfechos con las cosas descubiertas.

Lucio Anneo Séneca

*A mi familia, gracias por sus consejos y palabras de aliento,
y por estar siempre ahí.
En los infortunios. En la prosperidad.*

AGRADECIMIENTOS

A mi Director de Tesis, Prof. Dr. D. Joaquín Hernández Palazón, así como mis co-Directores, Dr. Luis Falcón Araña y Prof. Dr. D. Francisco Acosta Villegas, por su sabiduría y paciencia en la dirección de esta tesis, así como su amistad y enseñanza. Además de mostrarme su humanidad, humor y trato cercano en todas las circunstancias.

Al personal de Enfermería del quirófano de Neurocirugía de nuestro Hospital, en especial a Amaya Alonso Martín, Isabel García López y Carmen Femenía Guitart, sin cuya inestimable colaboración en la recogida de muestras hubiera sido imposible realizar este estudio.

A la Dra Belén Segura Postigo, por su generosa disposición. A la Dra María Dolores Cárceles Barón, por su ayuda y sus valiosos consejos con el Comité de Ética.

A los pacientes que han colaborado en este estudio, por su paciencia y ayuda desinteresada.

A los miembros del Jurado, por la atención prestada en la lectura de esta Tesis.

ÍNDICE

	PÁGINA
1 Introducción	1
2 Conceptos básicos y revisión del tema	7
2.1 Determinantes físicos del movimiento de líquidos a nivel cerebral	9
2.1.1 Presión osmótica y oncótica coloidal	9
2.1.2 Determinantes del movimiento de líquidos entre los vasos y los tejidos	15
2.1.3 Fuerzas hidrostáticas y compliance intersticial	17
2.1.4 Barrera hematoencefálica	18
2.1.4.1 Endotelio capilar en la barrera hematoencefálica	19
2.1.4.2 Función de la barrera hematoencefálica	24
2.2 Edema cerebral	29
2.2.1 Clasificación del edema cerebral	30
2.2.1.1 Edema citotóxico	30
2.2.1.2 Edema vasogénico	32
2.2.1.3 Edema hidrocefálico	34
2.2.1.4 Edema hidrostático	34
2.2.1.5 Edema osmótico	35
2.2.1.6 Edema cerebral en el tumor intracraneal	36
2.2.1.7 Edema cerebral en la malformación arteriovenosa	37
2.2.1.8 Edema cerebral en la hemorragia cerebral	38
2.3 Tratamiento del edema cerebral	41
2.3.1 Medidas generales	41
2.3.1.1 Fluidoterapia	41
2.3.1.2 Elevación de la cabeza	42
2.3.2 Exéresis quirúrgica	43
2.3.3 Drenaje de líquido cefalorraquídeo	43
2.3.4 Osmoterapia	43
2.3.5 Hiperventilación	44
2.3.6 Corticoides	44
2.3.7 Antiinflamatorios	45
2.3.8 Antihipertensivos	45
2.3.9 Barbitúricos	45
2.3.10 Descompresión quirúrgica	46
2.4 Terapia hiperosmolar en el control de la hipertensión intracraneal	47
2.4.1 Introducción	47
2.4.2 Manitol	47
2.4.2.1 Propiedades farmacológicas	47
2.4.2.2 Efectos sobre la hemodinámica cerebral	48
2.4.2.3 Dosificación y forma de administración	50

2.4.2.4	Reacciones adversas	51
	a) Efectos renales	51
	b) Alteraciones electrolíticas	53
	c) Complicaciones por expansión de volumen	54
	d) Efectos cardiovasculares	54
	e) Perfusión cerebral y efecto rebote de la PIC	55
2.4.3	Suero salino hipertónico	56
2.4.3.1	Propiedades farmacológicas	56
2.4.3.2	Dosificación y forma de administración	57
2.4.3.3	Efectos sistémicos	59
	a) Efectos renales	59
	b) Efectos cardiovasculares	60
	c) Efectos hematológicos	60
	d) Efectos pulmonares	61
2.4.3.4	Reacciones adversas	61
	a) Efectos renales	62
	b) Alteraciones electrolíticas	63
	c) Mielinolisis pontina central	63
	d) Hemólisis aguda	64
	e) Flebitis y necrosis regional por infusión iv	64
	f) Fenómeno rebote de la PIC	66
2.4.4	Manitol versus suero salino hipertónico	67
2.5	Hemostasia en el paciente neuroquirúrgico	69
2.5.1	Fisiología de la hemostasia	69
2.5.1.1	Fase de iniciación	69
2.5.1.2	Fase de amplificación	71
2.5.1.3	Fase de propagación	71
2.5.1.4	Fibrinólisis fisiológica	72
2.5.2	Monitorización de la coagulación	73
2.5.2.1	Pruebas de laboratorio habituales de la coagulación	73
2.5.2.2	Pruebas de coagulación a pie de cama (“point-of-care”)	77
	a) Medidas viscoelásticas de la coagulación	77
	b) Pruebas de función plaquetaria	84
2.5.3	Trastornos hemostáticos en el paciente neuroquirúrgico	86
2.5.3.1	Parénquima cerebral y sistema de coagulación	86
2.5.3.2	Alteraciones hemostáticas perioperatorias en el paciente neuroquirúrgico	87
3	Hipótesis de trabajo y objetivos	91
3.1	Hipótesis	93
3.2	Objetivos	94

4	Material clínico y métodos	95
4.1	Selección de pacientes	97
4.1.1	Pacientes	97
4.1.1.1	Criterios de inclusión	97
4.1.1.2	Criterios de exclusión	97
4.1.2	Soluciones hiperosmolares y reactivos de laboratorio	98
4.1.3	Equipamiento médico-sanitario	99
4.1.4	Programas informáticos	101
4.2	Método	101
4.2.1	Diseño de la investigación	101
4.2.2	Número de sujetos previsto y estimación del tamaño muestral	102
4.2.3	Desarrollo del estudio y evaluación de la respuesta	103
4.2.3.1	Variables preoperatorias	103
4.2.3.2	Variables intraoperatorias	104
4.2.3.3	Variables postoperatorias	107
4.2.4	Procedimiento quirúrgico y anestésico	108
4.2.4.1	Protocolo de craneotomía	108
4.2.4.2	Protocolo anestésico	114
4.2.5	Análisis estadístico	116
5	Resultados	117
5.1	Características de los pacientes	119
5.1.1	Características demográficas	119
5.1.2	Características clínicas	120
5.2	Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la hemostasia	127
5.2.1	Cambios en los parámetros de tromboelastometría	127
5.2.1.1	Análisis EXTEM	127
5.2.1.2	Análisis INTEM	131
5.2.1.3	Análisis FIBTEM	135
5.2.2	Cambios en los datos de laboratorio	137
5.3	Análisis de regresión entre parámetros de ROTEM y datos de laboratorio	143
5.3.1	CFT frente fibrinógeno, recuento plaquetario, TP, TTPa y dímero D	143
5.3.1.1	EXTEM	143
5.3.1.2	INTEM	143
5.3.2	MCF frente fibrinógeno, recuento plaquetario, TP, TTPa y dímero D	145
5.3.2.1	EXTEM	145
5.3.2.2	INTEM	147
5.3.2.3	FIBTEM	148

5.4 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la relajación encefálica	149
5.5 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la osmolaridad y electrolitos	150
5.5.1 Cambios en la osmolaridad en sangre y orina	150
5.5.2 Cambios en los electrolitos en sangre y orina	153
5.6 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la glucemia y lactato	157
5.7 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la hemodinámica sistémica	159
5.8 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre el pH y parámetros respiratorios	163
5.9 Variables postoperatorias	164
5.9.1 Extubación y evaluación neurológica postoperatoria	164
5.9.2 Complicaciones sistémicas	165
5.9.3 Estancia en reanimación	166
5.9.4 Estancia hospitalaria	167
5.9.5 Resultados neurológicos al alta	168
5.9.6 Mortalidad	168
6 Discusión	169
6.1 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la hemostasia	171
6.2 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la relajación encefálica	175
6.3 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la osmolaridad, electrolitos, glucosa y lactato	177
6.4 Efecto del manitol 20% sobre la hemodinámica sistémica y gasometría arterial	180
6.5 Efectos secundarios y complicaciones	182
6.6 Limitaciones del estudio	186
7 Conclusiones	187
8 Apéndices	191
8.1 Cuaderno de recogida de datos	193
8.2 Documento de consentimiento informado	197
8.3 Certificado de aprobación del Comité de Ética	201
9 Bibliografía	205

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

α	Ángulo alfa
ACV	Accidente cerebrovascular
ADH	Hormona antidiurética
ADP	Adenosíndifosfato
AHA	American Heart Association
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
ALT	Alanina aminotransferasa
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AQ	Aquaporina
ASA	American Society of Anesthesiologists
AST	Aspartato aminotransferasa
ATPasa	Enzima del adenosíntrifosfato
BIS	Índice biespectral
BHE	Barrera hematoencefálica
Ca⁺²	Calcio
CFT	Tiempo de formación del coágulo
CID	Coagulación intravascular diseminada
Cl⁻	Cloruro
CICr	Aclaramiento de creatinina
CO₂	Dióxido de carbono
Cr	Creatinina
CT	Tiempo de coagulación
ECG	Electrocardiograma
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
FAP	Factor activador plaquetario
FC	Frecuencia cardíaca
FiO₂	Fracción inspirada de oxígeno
FSCr	Flujo sanguíneo cerebral regional
FT	Factor tisular

FvW	Factor de von Willebrand
GC	Gasto cardíaco
GP	Glucoproteína
H₂O	Agua
Hb	Hemoglobina
HES	Hidroxietilalmidón
HIC	Hipertensión intracraneal
HiTT	Tiempo de trombina a altas dosis
Hct	Hematocrito
HSA	Hemorragia subaracnoidea
HV	Hiperventilación
IC	Índice cardíaco
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IRA	Insuficiencia renal aguda
IRVS	Índice de resistencias vasculares sistémicas
ISS	Injury Severity Score
IV	Intravenoso
IVS	Índice del volumen sistólico
K⁺	Potasio
Lab	Laboratorio
lat	Latido
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LI30	Lisis del coágulo a los 30 minutos
LOE	Lesión ocupante de espacio
MAC	Concentración alveolar mínima
MAV	Malformación arteriovenosa
MCF	Firmeza máxima del coágulo
ML	Lisis máxima
MPC	Mielinólisis pontina central
Na⁺	Sodio
Na Cl	Cloruro sódico
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio

PaCO₂	Presión arterial de dióxido de carbono
PaO₂	Presión arterial de oxígeno
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno 1
PAM	Presión arterial media
PAP	Complejo plasmina – antiplasmina
PAS	Presión arterial sistólica
PCO₂TE	Dióxido de carbono teleespiratorio
PDF	Productos de degradación del fibrinógeno
PEEP	Presión positiva al final de la espiración
PFC	Plasma fresco congelado
PH	Presión hidrostática
PIC	Presión intracraneal
PO	Presión osmótica
POC	Presión oncótica coloidal
POCT	Point-of-care testing (pruebas a pie de cama)
PPC	Presión de perfusión cerebral
PVC	Presión venosa central
RIC	Rango intercuartil
RL	Solución de lactato de Ringer
RM	Resonancia magnética
ROTEM	Tromboelastometría rotacional
RR	Riesgo relativo
RVC	Resistencia vascular cerebral
SCG	Escala para el coma de Glasgow
SF	Suero fisiológico
SNC	Sistema nervioso central
SpO₂	Saturación arterial de oxígeno
SSH	Suero salino hipertónico
t-PA	Activador del plasminógeno tisular
TAFI	Inhibidor de la fibrinólisis activada por trombina
TC	Tomografía computerizada

TCA	Tiempo de coagulación activada
TCDB	Traumatic Coma Data Bank
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TEG	Tromboelastografía
TEM	Tromboelastometría
TFG	Tasa de filtración glomerular
TFPI	Inhibidor de la vía del factor tisular
TP	Tiempo de protrombina
TT	Tiempo de trombina
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activada
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
u-PA	Activador del plasminógeno tipo urotelial
VS	Volumen sistólico
VSC	Volumen sanguíneo cerebral
VVS	Variabilidad del volumen sistólico

UNIDADES DE MEDIDA

din	Dina
g	Gramo
g/dl	Gramos por decilitro
g/kg	Gramos por kilogramo
h	Hora
kDa	KiloDalton
kg	Kilogramo
l	Litro
mEq/l	Miliequivalentes por litro
mg	Miligramo
mg/dl	Miligramos por decilitro
min	Minuto
ml	Mililitro
mm Hg	Milímetros de mercurio
mmol/l	Milimoles por litro
mOsm	Miliosmoles
mOsm/l	Miliosmoles por litro
mOsm/kg	Miliosmoles por kilogramo
s	Segundo
μl / ul	Microlitro

1. INTRODUCCIÓN

Durante décadas la terapia osmótica ha sido la piedra angular de los procedimientos médicos dirigidos a controlar la presión intracraneal (PIC) elevada¹, gracias a la reducción del volumen de los compartimentos cerebrales de líquido intracelular y extracelular, permitiendo asimismo mejorar las condiciones en el campo quirúrgico. Ya en 1919, Weed et al² describieron que los fluidos hipertónicos podían reducir la PIC elevada y retraer el tejido nervioso. Poco después, Fay et al³ postularon “el tratamiento del traumatismo cerebral, mediante métodos de deshidratación” utilizando soluciones hipertónicas de sodio y magnesio intravenosas. No fue hasta principios de la década de 1960, posterior a la introducción de la monitorización de la PIC en el traumatismo craneoencefálico (TCE), cuando se extendió el uso del manitol convirtiéndose en el agente de elección⁴. En la actualidad, las guías clínicas recomiendan el tratamiento osmótico en una amplia variedad de situaciones clínicas como el TCE⁵, ictus isquémico⁶ y hemorragia intracerebral⁷, debido a que disminuye la PIC elevada y por consiguiente mejora la presión de perfusión cerebral (PPC).

Recientemente, el suero salino hipertónico (SSH) ha desafiado el rol del manitol como el agente osmótico de elección. Varios ensayos clínicos han comparado el efecto del SSH y el manitol sobre la PIC, sugiriendo que el SSH es al menos tan efectivo, si no mejor, que el manitol en el tratamiento de la PIC elevada. Sin embargo, la mayoría de estudios incluyen diversas patologías cerebrales, y los protocolos de administración de SSH o manitol, así como la osmolaridad eran diferentes en los diversos ensayos. Además, existen escasos estudios sobre el impacto de su dosificación repetida, el manejo de fluidos durante la terapia osmótica, así como diversas variables clínicas. Una considerable controversia persiste en cuanto a la diferenciación de los efectos de los agentes osmóticos sobre un cerebro normal o anómalo, su pérdida de eficacia con el tiempo, o su efecto sobre un tejido cerebral dañado, y más importante, sobre los resultados clínicos. A pesar de esta falta de consenso, las indicaciones y el uso de la terapia osmótica han evolucionado considerablemente. Así, se han desarrollado dos cambios principales en el manejo de la terapia osmótica¹: el uso frecuente del SSH como el agente osmótico de elección, con reservas sobre si debería reemplazar al manitol, y en segundo lugar la introducción en la práctica clínica de perfusiones de SSH para crear un estado hiperosmolar estable y sostenido con objeto de prevenir o tratar el edema cerebral y la PIC elevada.

El manitol es el agente de elección en el traumatismo cerebral cuando se precisa la terapia osmótica para reducir la PIC⁸⁻⁹. Asimismo, su uso está ampliamente extendido, en la misma indicación, en neurocirugía para pacientes con tumor cerebral o hemorragia subaracnoidea¹⁰.

El SSH puede utilizarse en el tratamiento de la PIC elevada durante el traumatismo cerebral en el paciente con cuidados críticos neurológicos⁹. Además, previene el edema cerebral durante la craneotomía urgente y puede ser una alternativa al manitol^{8,11}. Finalmente, es a menudo empleado para incrementar al instante el volumen intravascular en pacientes en shock hemorrágico¹². No obstante, su uso prolongado puede contribuir a la hipernatremia⁹.

Varios estudios clínicos prospectivos confirman condiciones cerebrales similares entre diferentes cargas osmolares de manitol y SSH en pacientes sometidos a neurocirugía electiva^{8,11,13-14}. Sin embargo, la respuesta fisiológica y la aparición de efectos adversos durante el tratamiento con manitol o SSH van a depender de la osmolaridad y volumen administrado.

Existen algunos estudios *in vitro* que han demostrado que la administración de soluciones tanto de manitol como de SSH interfieren negativamente con varios componentes de la coagulación sanguínea. Las soluciones de manitol al 15% por sí solas interfieren con la coagulación mediante la reducción de la firmeza del coágulo¹⁵. Su combinación con las soluciones de hidroxietilalmidón provoca un deterioro en la formación de fibrina y, consecuentemente, en la coagulación a diluciones del 10% y 20%. El SSH, en diferentes concentraciones (3 – 7,5%) altera tanto la formación de fibrina como la función plaquetaria en el proceso de coagulación, potenciándose el efecto negativo sobre el proceso de coagulación con el incremento en la concentración⁹.

La introducción de la tromboelastografía (TEG) como método de análisis de la coagulación próximo o en el lugar de asistencia del paciente (*point of care testing, POCT*) puede facilitar una evaluación más completa y rápida del proceso global de iniciación, formación y estabilidad del coágulo, utilizando sangre total con todos sus componentes en pacientes sometidos a cirugías agresivas¹⁶⁻²⁰. La tromboelastometría rotacional (ROTEM) es una evolución del dispositivo de monitorización de la coagulación con TEG basado en las propiedades viscoelásticas de la sangre, que emplea una clavija rotacional para evitar las vibraciones asociadas a la técnica de TEG, y actualmente utilizada para

monitorizar la coagulación en diversas situaciones clínicas. La TEG permite evaluar la cinética y calidad de formación y lisis del trombo en tiempo real. Los test más empleados son el EXTEM, INTEM y FIBTEM, en los que se activa la coagulación mediante activadores como la tromboplastina tisular con citocalasina D e inhibición plaquetaria (FIBTEM, Pentafarm AG, Basilea, Suiza), sin citocalasina (EXTEM, Pentafarm AG, Basilea, Suiza) o con ácido elálgico (INTEM, Pentafarm AG, Basilea, Suiza). El parámetro CT (tiempo de coagulación) refleja el tiempo desde el inicio de la medición hasta el comienzo de la formación del coágulo. El CFT (tiempo de formación del coágulo) se refiere al tiempo desde el comienzo de formación del coágulo hasta alcanzar una firmeza de 20 mm. El ángulo alfa se describe entre la línea central y la tangente de la curva en el punto de amplitud de 2 mm, y el MCF (firmeza máxima del coágulo) se refiere a la firmeza del coágulo. El test se desarrolla normalmente durante 60 minutos para evaluar la actividad fibrinolítica; sin embargo, la ROTEM obtiene resultados que permiten, al cabo de tan sólo 10 o 20 min, una guía favorable para el uso de terapia antifibrinolítica eficaz. La amplitud detectada en el test FIBTEM con inhibición plaquetaria a los 5 o 10 min, muestra un primer diagnóstico de la necesidad de reposición de fibrinógeno, y tras 20 a 30 min en la mayoría de los casos, mediante el análisis de la firmeza máxima en EXTEM o INTEM, se obtiene información sobre la necesidad de administrar factores de coagulación, plaquetas y antifibrinolíticos.

La ROTEM ha sido empleada recientemente para evaluar el efecto de las soluciones de manitol y SSH in vitro sobre la coagulación sanguínea. Con respecto al manitol, Lindroos et al¹⁵ observaron una prolongación de CFT y disminución de MCF y MCF dependiente de fibrinógeno en diversas diluciones de manitol con acetato de ringer e hidroxietilalmidón, acentuándose mayormente el deterioro con éste último. En el estudio de Tan et al²¹, se evaluaron los efectos del SSH al 7,5% y el salino normal en modelos in vitro, observando un aumento de los tiempos de reacción y estrechamiento del ángulo alfa en el SSH al 7,5%, así como una reducción de la lisis del coágulo a los 30 minutos, con diferencias más notables a favor de su efecto anticoagulante con la reposición de al menos un 7,5% del volumen sanguíneo. Luostarinen et al⁹, demostraron in vitro con el empleo de las técnicas de ROTEM que la solución de SSH al 2,5% puede resultar más adecuada que el manitol equiosmolar al 15% en pacientes neuroquirúrgicos o neurocríticos ante la necesidad de fluidoterapia para reducir la PIC o el edema cerebral. Sin embargo, no hay antecedentes sobre el empleo del test INTEM en la evaluación de

estos cambios ni estudios que extrapolen estos hallazgos “in vitro” sobre una amplia población de pacientes neuroquirúrgicos.

Por otra parte, la relajación encefálica resulta esencial en el manejo anestésico de los procedimientos quirúrgicos intracraneales, sobre todo en casos de hipertensión intracraneal (HIC)²²⁻²³. La relajación encefálica durante la cirugía intracraneal se considera como una de las medidas de neuroprotección, ya que puede reducir la compresión quirúrgica, así como los fenómenos de hipoperfusión local e isquemia cerebral. La terapia osmótica se emplea con frecuencia durante la cirugía intracraneal, previamente a la apertura de la duramadre para producir una relajación encefálica óptima. En estudios comparativos de manitol 20% frente SSH al 7,5%, se ha observado su efectividad en la relajación encefálica durante diversos procesos neuroquirúrgicos bajo anestesia general²², aunque hay pocos estudios que evalúen su eficacia con soluciones equiosmolares de manitol y SSH sobre la relajación encefálica y la presencia de efectos adversos como la hipernatremia¹¹.

Esta Tesis Doctoral pretende estudiar los efectos de las soluciones equiosmolares equivolémicas de manitol 20% y SSH 3% sobre los parámetros hemostáticos y tromboelastométricos en una población de pacientes lo suficientemente representativa, sometidos a cirugía intracraneal para procedimientos neuroquirúrgicos electivos. Asimismo, nuestro trabajo intentará describir el estado de relajación encefálica, las alteraciones electrolíticas y de la osmolaridad plasmática y los cambios hemodinámicos ocasionados durante el periodo intraoperatorio.

2. CONCEPTOS BÁSICOS Y REVISIÓN DEL TEMA

2.1 Determinantes físicos del movimiento de líquidos a nivel cerebral

Con la fluidoterapia intravenosa, se puede intervenir sobre tres propiedades de la sangre: presión osmótica (PO), debida a la concentración de moléculas grandes y pequeñas, presión oncótica coloidal (POC), generada únicamente por grandes moléculas, y presión hidrostática (PH). Sus gradientes afectarán al movimiento de líquidos entre los compartimentos extravascular e intravascular, afectado por las propiedades específicas de la barrera hematoencefálica que actúa de separación entre ellos.

2.1.1 Presión osmótica y oncótica coloidal

El agua se desplaza con libertad, y a menudo rápidamente, entre los distintos compartimentos líquidos corporales debido a la PH y PO²⁴. La PH derivada del bombeo del corazón y del efecto de la gravedad sobre la columna de sangre dentro del vaso y la PO que ejercen las proteínas plasmáticas son determinantes importantes del desplazamiento del líquido a través de la pared capilar. Por el contrario, como no existen gradientes de PH a través de las membranas celulares, sólo las diferencias en la PO entre el líquido intracelular y extracelular determinan la salida y entrada de líquido en las células²⁴.

La PO es la fuerza hidrostática que actúa igualando la concentración de agua en ambos lados de una membrana impermeable a sustancias disueltas en dicho fluido. El agua se moverá siguiendo un gradiente de concentración²⁵. En la figura 1 se muestra el desplazamiento del agua a través de una membrana semipermeable²⁶. Los términos osmolaridad y osmolalidad suelen confundirse y se utilizan de forma errónea como si fueran sinónimos. La osmolaridad es la PO generada por las moléculas de soluto disueltas en un litro de disolvente, mientras que la osmolalidad es el número de moléculas disueltas en 1 kg de disolvente²⁴. Para las soluciones diluidas la diferencia entre ambos parámetros es insignificante. Las medidas de la osmolaridad dependen de la temperatura, porque el volumen del disolvente varía según la misma, ya que el volumen de disolvente es mayor a temperaturas elevadas.

Por el contrario, la osmolalidad, que depende de la masa del disolvente, es independiente de la temperatura. Por dicha razón suele preferirse la osmolalidad para los sistemas biológicos. Dada la naturaleza diluida de las soluciones fisiológicas y que el disolvente es el agua, la osmolalidad se expresa en miliosmoles por kilogramo de agua (mOsm/kg H₂O), mientras que la osmolaridad se suele expresar en mOsm por litro de disolución (mOsm/l)²⁴.

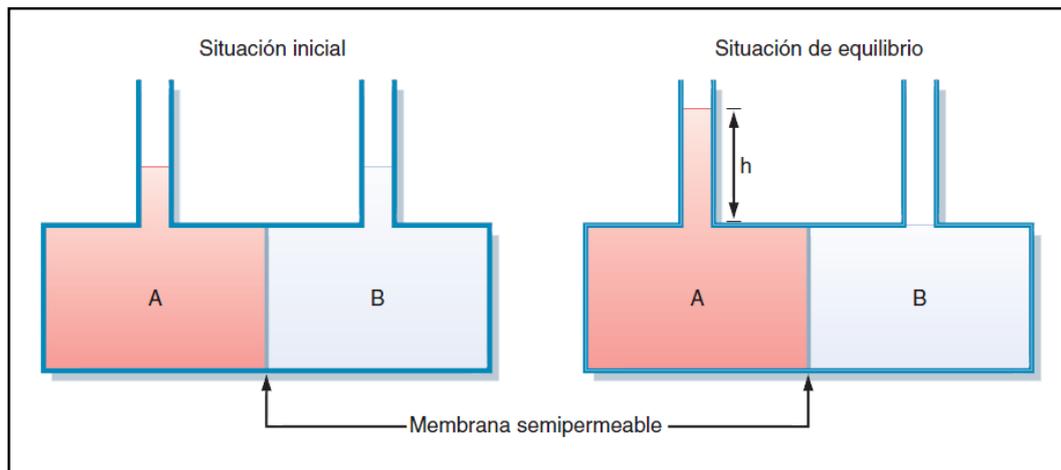


Figura 1. Esquema del desplazamiento osmótico del agua y la generación de la PO. Los compartimentos A y B están separados por una membrana semipermeable (muy permeable al agua pero no a los solutos). A, contiene un soluto, mientras que B sólo contiene agua destilada. Con el tiempo, el agua se desplaza por ósmosis desde B hasta A, debido al gradiente de concentración de agua. Dada la presencia de un soluto en A, la concentración de agua es menor que en B, por lo que el agua atravesará la membrana semipermeable a favor de gradiente, pasando de B hacia A y aumentando en éste la cantidad de líquido en perjuicio de B. Alcanzado el equilibrio, la PH de la columna de agua (h) interrumpe el paso de agua de B a A. Esta presión se opone a la PO ejercida por las partículas de soluto de A, siendo su valor igual a la misma (*de Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology, 4ª ed. San Luis, Mosby, 2006*).

La PO está determinada exclusivamente por el número de moléculas presentes en la solución y no depende de factores como el tamaño de las mismas, la masa o su naturaleza química (p. ej., valencia). La PO se mide en atmósferas (atm) y se calcula mediante la ley de van't Hoff, que se formula del siguiente modo:

$$\pi = \varnothing iRTc$$

donde π es la PO en atmósferas, i = número de iones, R = constante ideal de un gas (0,08206 litro-atmósfera/mol-grado), T = temperatura en grados Kelvin, c = concentración del soluto (moles de soluto por litro de solución), ϕ = coeficiente osmótico para soluciones biológicas no ideales²⁴.

La composición del compartimento plasmático y del líquido intersticial dentro del líquido extracelular es similar, ya que sólo se separan por el endotelio capilar, una barrera que es permeable a los iones y a las moléculas pequeñas. La principal diferencia entre el líquido intersticial y el plasma es que en este último existen muchas más proteínas. Aunque esta concentración diferencial de las proteínas puede modificar la distribución de cationes y aniones entre estos dos compartimentos según el efecto Gibbs-Donnan, este efecto es pequeño, y la composición iónica de ambos compartimentos se puede considerar similar²⁴. El efecto Gibbs-Donnan se produce cuando una membrana que separa dos soluciones es permeable a algunas de las moléculas en la solución, pero no a todas (fig.2).

Considerando el efecto de la permeabilidad de la membrana frente a una molécula sobre la PO, la ecuación de van't Hoff debe convertirse en:

$$\pi = \sigma(nCRT)$$

donde σ es el coeficiente de reflexión o coeficiente osmótico y π es una medida de la capacidad relativa de la molécula para atravesar la membrana celular.

En las distintas situaciones clínicas, la forma más precisa de estimar la osmolalidad del plasma y, por tanto, la del líquido intracelular y extracelular, es considerando los moles que aportan la glucosa y la urea, porque son los dos solutos más abundantes del líquido extracelular. Por tanto, será posible calcular la osmolalidad plasmática en mOsm/kg H₂O según la siguiente expresión:

$$\text{Osmolalidad plasmática} = 2([\text{Na}^+] \text{ plasmática}) + \frac{[\text{glucosa}]}{18} + \frac{[\text{urea}]}{2,8}$$

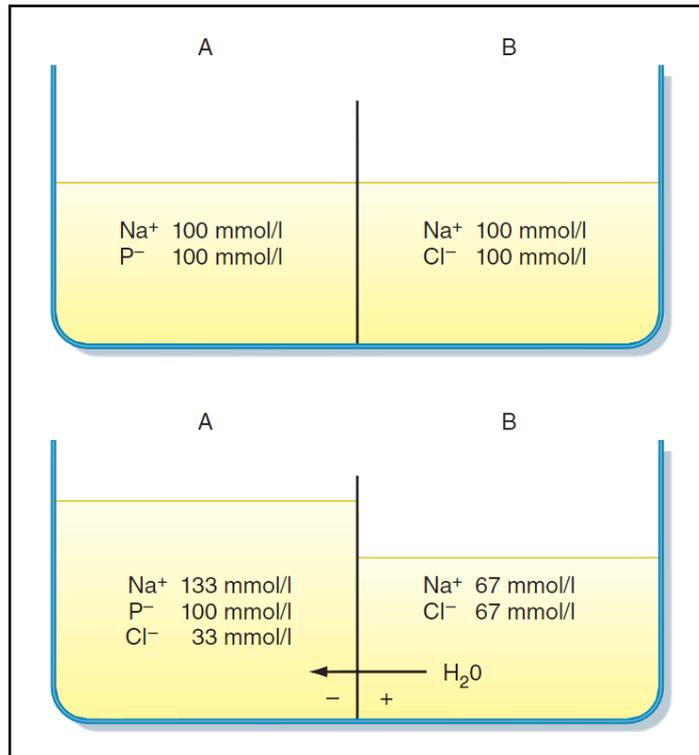


Figura 2. Efecto Gibbs-Donnan. Imagen superior: dos soluciones separadas por una membrana permeable al Na^+ , Cl^- y H_2O pero no a proteínas (P^-). La osmolalidad de la solución A es idéntica a la B. Imagen inferior: el Cl^- difunde desde B hasta A siguiendo el gradiente de concentración, lo cual determina que A se vuelva negativa a nivel eléctrico respecto de B. Este voltaje de membrana determina la difusión de Na^+ desde B hacia A. El acúmulo de más Na^+ y Cl^- en A aumenta su osmolalidad y condiciona el flujo de agua de B hacia A. (De Berne RM, Levy MN. *Fisiología*, 6ª ed. Elsevier, 2009).

Esta estimación de la osmolalidad plasmática tiene especial utilidad cuando se trata de un paciente con un aumento de la glucemia plasmática por una diabetes mellitus y en pacientes con insuficiencia renal crónica, que tienen aumentada la concentración de la urea plasmática.

La infusión intravenosa (IV) de una solución de NaCl isotónica (NaCl al 0,9%, osmolalidad de 290 mOsm/kg H_2O) provoca un aumento del volumen de líquido extracelular de igual magnitud que el volumen administrado. Debido a que la solución de NaCl isotónico tiene la misma osmolalidad del líquido extracelular e intracelular, no se produce ninguna fuerza que estimule el desplazamiento de líquido entre los compartimentos, de forma que el volumen del líquido intracelular

no sufrirá cambios. Aunque el Na^+ puede atravesar la membrana celular, queda limitado de forma eficaz dentro del líquido extracelular gracias a la actividad de la ATPasa Na^+-K^+ , localizada en la membrana celular. Por tanto, no se produce un desplazamiento neto de NaCl infundido hacia el interior de las células²⁴.

Sin embargo, cuando se añade una solución IV de NaCl hipotónica al líquido extracelular, como NaCl al 0,45% con osmolalidad aproximada de 145 mOsm/kg H_2O , disminuye la osmolalidad de este compartimento líquido y permite el desplazamiento de agua al interior del líquido intracelular. Tras el equilibrio osmótico, la osmolalidad del líquido intra y extracelular será igual, pero menor que antes de la infusión de NaCl 0,45%, y el volumen de cada compartimento extracelular será mayor que el intracelular.

En cuanto a la administración de una solución de NaCl hipertónica al líquido extracelular, como p.ej. infusión IV de NaCl al 3% con una osmolalidad aproximada de 1.000 mOsm/kg H_2O , aumentaría la osmolalidad de este compartimento y provocaría la salida de agua de las células. Tras el equilibrio osmótico, la osmolalidad del líquido intra y extracelular será igual, pero mayor que antes de la infusión; sin embargo, el volumen del líquido extracelular aumentará y el intracelular será menor.

La POC es la PO generada por las moléculas de gran tamaño, sobre todo proteínas, aunque también el hetaalmidón o el dextrano en una solución. La magnitud de la PO generada por una solución de proteínas no cumple la ley de van't Hoff (fig. 3). La causa de la relación anómala entre la concentración de proteínas y la PO no se comprende del todo, pero parece depender del tamaño y la forma de la molécula de proteína. Por ejemplo, la correlación con la ley de van't Hoff es más precisa para las proteínas globulares pequeñas que para las grandes. La POC creada por las proteínas en el plasma humano tiene un valor de 26-28 mm Hg. Si bien puede resultar una presión baja, si se relaciona con la PO (28 mm Hg \approx 1,4 mOsm/kg H_2O), se comprueba que es una fuerza importante, implicada en el movimiento de líquido a través de los capilares.

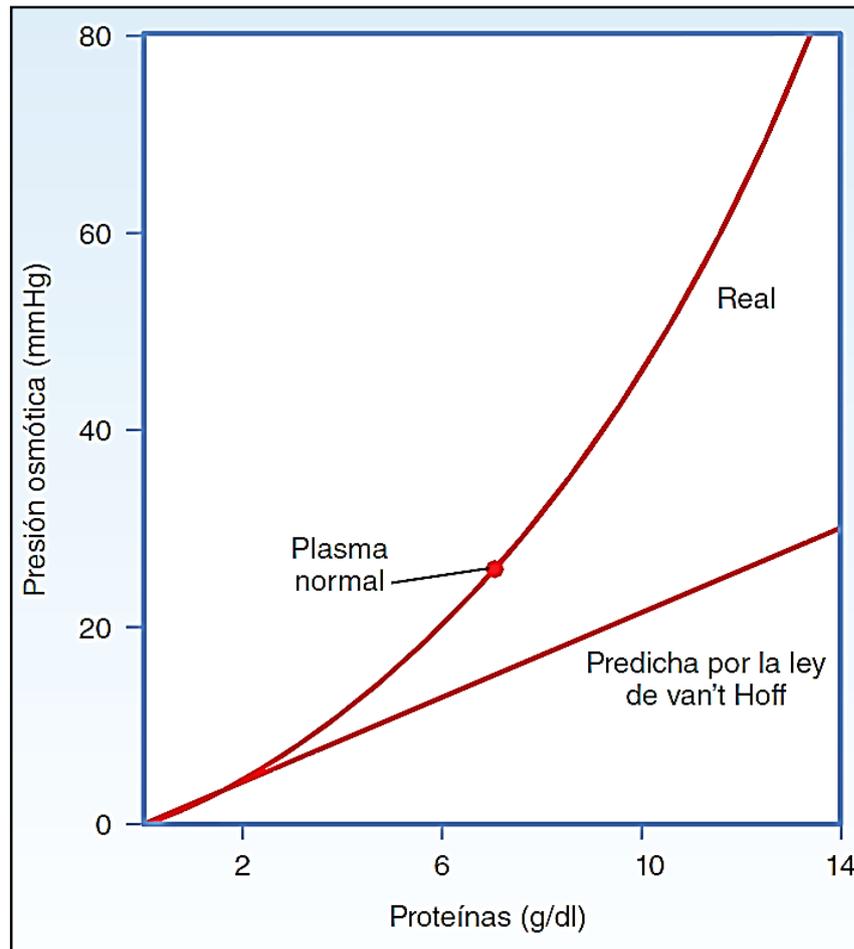


Figura 3. Relación entre concentración de proteínas plasmáticas en solución y la presión osmótica (presión oncótica) que generan. Se indica la concentración normal de proteínas plasmáticas. La presión real supera a la predicha por la ley de van't Hoff (De: Koeppe BM, Stanton BA. *Renal Physiology*, 4ª ed. San Luis, Mosby, 2006).

2.1.2 Determinantes del movimiento de líquidos entre los vasos y los tejidos

Como define la ecuación de Starling²⁷, los principales factores que determinan el movimiento de agua entre los espacios intravascular y extravascular son el gradiente hidrostático transcápilar, los gradientes osmótico y oncótico, y la relativa permeabilidad de las membranas capilares que separan estos espacios. La ecuación de Starling es la siguiente:

$$Q_f = K_f S [(P_c - P_i) - \sigma (\pi_c - \pi_t)]$$

donde Q_f = contenido neto de líquido que se mueve entre la luz capilar y el espacio extracelular circundante; K_f = coeficiente de filtración de la pared capilar; S = área de la superficie de la membrana capilar; P_c = presión hidrostática en los capilares; P_i = PH (normalmente negativa) en el espacio intersticial; σ = coeficiente de reflexión; y p_i (π_t) y p_c (π_c) son las presiones intersticial y osmótica capilar, respectivamente. En forma simplificada, el movimiento de fluidos es proporcional al gradiente de presión hidrostática menos el gradiente osmótico a través de la pared vascular. La magnitud del gradiente osmótico dependerá de la relativa permeabilidad de la membrana.

En los tejidos periféricos (músculo, pulmón y otros tejidos), el endotelio capilar tiene un tamaño de poro de 65 Å, siendo permeable a pequeñas moléculas e iones (Na^+ , Cl^-) pero no a grandes moléculas como las proteínas²⁸ (fig. 4A). Por tanto, en los tejidos periféricos, el movimiento de agua libre está controlado por la concentración plasmática de grandes moléculas (gradiente oncótico). Si la POC se reduce, el fluido comenzará a acumularse en el intersticio, produciendo edema. En los capilares cerebrales, Fenstermacher²⁸ calculó el tamaño de poro efectivo en tan sólo 7 a 9 Å. Este pequeño tamaño de poro de la barrera hematoencefálica (BHE) impide no sólo el movimiento de las proteínas plasmáticas, sino también de los

iones sodio, cloro, y potasio²⁸ (fig. 4B). Por tanto, el movimiento de los fluidos a través de la BHE está determinado por el gradiente osmótico “total”, generado tanto por grandes moléculas como por iones. Debido a que existen pocas moléculas proteicas comparadas con el número de iones inorgánicos, su efecto sobre la osmolalidad total es mínimo (POC normal ~ 20 mm Hg ~ 1 mOsm/kg)²⁵. Manifiestamente, la influencia de los cambios de osmolalidad en la distribución del agua cerebral minimiza los efectos de las alteraciones en la POC. Estas diferencias explican por qué la administración de grandes volúmenes de cristaloideos isotónicos, con una reducción dilucional de la POC, resulta en edema periférico, pero no incrementa el contenido de agua cerebral y/o la PIC²⁹⁻³¹.

Es evidente que la osmolalidad plasmática es el principal determinante del movimiento de agua a través de la BHE intacta, por tanto, cuando la osmolalidad plasmática disminuye por la administración excesiva de agua libre, el gradiente osmótico conduce el agua libre hacia el tejido cerebral y como consecuencia aumenta la PIC y el edema cerebral. Incluso pequeños cambios de la osmolalidad plasmática (<5%) incrementan el contenido de agua cerebral y la PIC³⁰. Por el contrario, la administración de soluciones hiperosmolares (p.ej., manitol) aumentaría la osmolalidad plasmática reduciendo el contenido de agua cerebral y la PIC.

Durante una lesión cerebral, de acuerdo con la gravedad del daño (TCE, tumor, convulsiones, absceso u otra patología), pueden haber varios grados de integridad de la BHE que pueden responder de forma diferente a los cambios osmóticos/oncóticos. Con la ruptura completa de la BHE, no puede establecerse ningún gradiente osmótico³²⁻³⁴. Es posible que con una lesión menos grave de la BHE, ésta pueda funcionar de forma similar al tejido periférico³⁵. Finalmente, existe una parte significativa del cerebro donde la BHE es normal. La presencia de una BHE funcionalmente intacta resulta esencial para el éxito de la terapia osmótica³⁶.

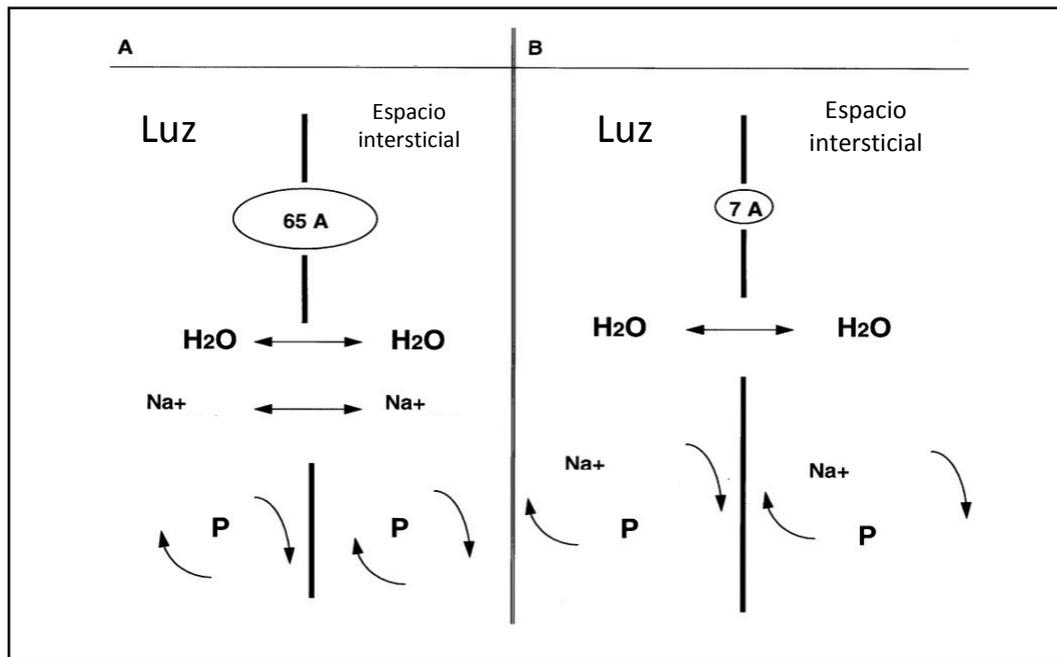


Figura 4. Esquema de la membrana capilar en la periferia. A) La pared vascular es permeable al agua (H₂O) e iones pequeños (Na⁺), pero no a proteínas (P). B) En el cerebro, la BHE es permeable sólo al agua (Adaptado de Tommasino C. *Fluids and the neurosurgical patient. Anesthesiology Clin N Am* 2002; 20: 329-346).

2.1.3 Fuerzas hidrostáticas y compliance intersticial

El gradiente hidrostático neto viene determinado en los diversos tejidos por la presión intravascular y la compliance intersticial del tejido. En condiciones normales, el flujo tiene dirección hacia fuera, desde el capilar hacia el intersticio. Queda por ello claro que en el tejido cerebral (o en cualquier otro órgano) la presión intravascular elevada, como la que acontece ante aumentos en la presión venosa, o tras la colocación del paciente con la cabeza por debajo del nivel cardíaco, se puede facilitar un incremento en la formación de edema.

No obstante, existe un factor que pasa con frecuencia desapercibido y que participa en el gradiente de presión; se trata de la compliance intersticial, esto es, la tendencia tisular a impedir la entrada de líquidos en su interior. Los espacios intersticiales muy distensibles existentes en una gran parte de los tejidos periféricos se oponen levemente a la entrada de líquidos hacia su interior. Esta situación explica

la relativa facilidad con la que se produce edema en regiones como la cara y las zonas periorbitales ante ciertos esfuerzos hidrostáticos pequeños como la colocación de la cabeza en baja posición. En cambio, el espacio intersticial cerebral resulta muy poco distensible y resistente al movimiento de los fluidos. Así pues, pequeños cambios en las fuerzas de desplazamiento de los líquidos, tanto hidrostáticas como osmóticas u oncóticas, no suelen derivar en importantes edemas. Aún así, es posible entrar en un círculo en el que durante la formación del edema cerebral, se produce una desorganización de la matriz del intersticio, con un aumento de la compliance, resultando de esta forma cada vez más fácil que se siga formando más edema. A esto se une el hecho de que la entrada de líquido puede verse retrasada debido a la PIC y al cráneo como espacio cerrado, explicando en cierto modo la rápida formación de edema que acontece tras una rápida descompresión del espacio intracraneal.

2.1.4 Barrera hematoencefálica

El cerebro tiene unas características específicas en su endotelio vascular que provocan que el movimiento de líquidos se comporte de manera diferente que en el resto del organismo. Carece de drenaje linfático, por lo que las fuerzas hidrostáticas y osmóticas intravasculares, intersticiales e intracelulares se encuentran en equilibrio sin que haya intercambio de fluido neto entre la membrana capilar o la membrana celular³⁷⁻³⁸. La PO es similar en los tres compartimentos (5500 mm Hg) y el estado de equilibrio mantiene una PH capilar de unos 20 – 25 mm Hg compensada por un valor similar de POC en el plasma.

La BHE constituye una interfaz compleja y dinámica entre la sangre y el sistema nervioso central que controla estrictamente el intercambio entre los compartimentos vascular y cerebral, jugando por ello un papel fundamental en la homeostasis cerebral y aportando protección frente a numerosas sustancias tóxicas y patógenos³⁹. En 1885, Paul Ehrlich demostró experimentalmente que los colorantes vitales inyectados en el sistema circulatorio de mamíferos teñían con facilidad los órganos a excepción del cerebro y la médula espinal, atribuyendo este

hecho a una baja afinidad del tejido nervioso a este colorante⁴⁰⁻⁴¹. Treinta años más tarde, Goldmann observó el fenómeno opuesto inyectando azul de tripán directamente en el LCR, que teñía todo el parénquima cerebral y ningún órgano periférico, sugiriendo la presencia de una barrera entre la sangre y el cerebro⁴². El término de BHE fue usado por primera vez por Lewandowsky (1900) mientras estudiaba la limitada permeabilidad del ferrocianato potásico en el cerebro⁴³. Posteriores estudios observaron que las estrechas uniones intercelulares en un lecho continuo de células endoteliales limitaban físicamente los intercambios de solutos entre la sangre y el cerebro⁴⁴.

Por tanto, a la unión de diversos mecanismos físicos y enzimáticos que constituyen una barrera membranosa que limita la entrada pasiva de macromoléculas, sustancias polares, neurotransmisores, péptidos y electrolitos desde el espacio vascular al intersticio cerebral se le denomina BHE⁴⁵. En el SNC, los capilares sanguíneos son estructuralmente diferentes de los capilares de otros tejidos; están cubiertos por células endoteliales especiales, sin poros y selladas con uniones estrechas. Esta estructura impermeabiliza las estructuras cerebrales del compartimento intravascular, siendo responsable del mantenimiento de un medio extracelular de composición relativamente constante, evitando el efecto continuo de iones, hormonas y otras sustancias disueltas en la sangre.

2.1.4.1 Endotelio capilar en la barrera hematoencefálica

La BHE consta de células endoteliales capilares, aunque otras células, como los pericitos, astrocitos y células neuronales, también desempeñan un papel importante en la diferenciación y el mantenimiento de la función de la BHE⁴⁶ (fig. 5). Las células endoteliales de los capilares del cerebro se distinguen de los capilares periféricos por la presencia de uniones estrechas continuas, ausencia de comunicaciones y la falta casi total de pinocitosis³⁹. Asimismo, las células endoteliales están compuestas por dos membranas plasmáticas en serie, que forman un endotelio continuo, cubiertas por una membrana basal, una matriz extracelular y pericitos, así como por terminaciones neuronales y pies de los astrocitos que cubren más del 90% de

la superficie de las células endoteliales y que intervienen en la formación de la BHE³⁹.

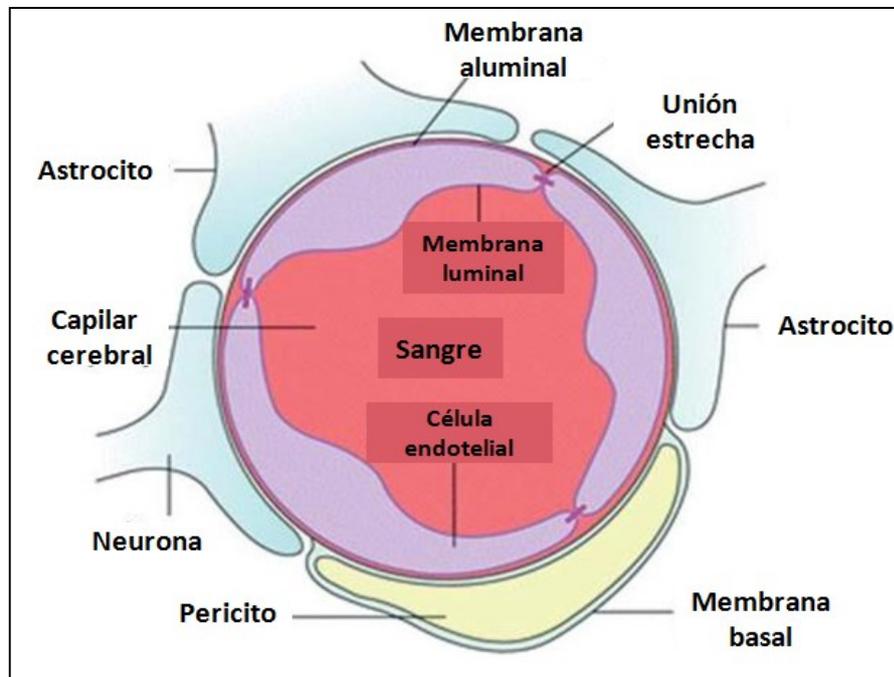


Figura 5. Visión esquemática de la anatomía de la BHE compuesta por células endoteliales, membrana basal, astrocitos, neuronas y pericitos (*Adaptada de Cardoso FL, Brites D, Brito MA. Looking at the blood-brain barrier: Molecular anatomy and possible investigation approaches. Brain Res Rev 2010; 64(2): 328-63.*

Además, las células endoteliales tienen una carga superficial negativa que repele los compuestos cargados negativamente, mitocondrias, enzimas y varios sistemas para el transporte activo selectivo de nutrientes y otras sustancias hacia el interior y el exterior del cerebro.

Otra de las características diferenciales del endotelio capilar cerebral es la presencia de las aquaporinas (AQPs), que son las que mantienen el balance de agua entre los diferentes compartimentos⁴⁷. Estas proteínas de membrana pueden aumentar la permeabilidad osmótica de la membrana celular de 5 a 20 veces. De los diferentes tipos de AQPs identificadas en los mamíferos, tres

tipos se han encontrado altamente expresados en el cerebro humano: AQP1, AQP4 y AQP9. En la actualidad no se conoce un inhibidor de las AQPs, y sus funciones se deducen de las respuestas observadas en experimentos utilizando ratones modificados sin AQPs. La más estudiada es la AQP4, localizada y expresada en los pies de los astrocitos, en el espacio perivascular, en la glía limitans y espacio periependimario (fig. 6). Además, la AQP1 está presente en el plexo coroideo y puede tener un papel en la formación del LCR⁴⁸.

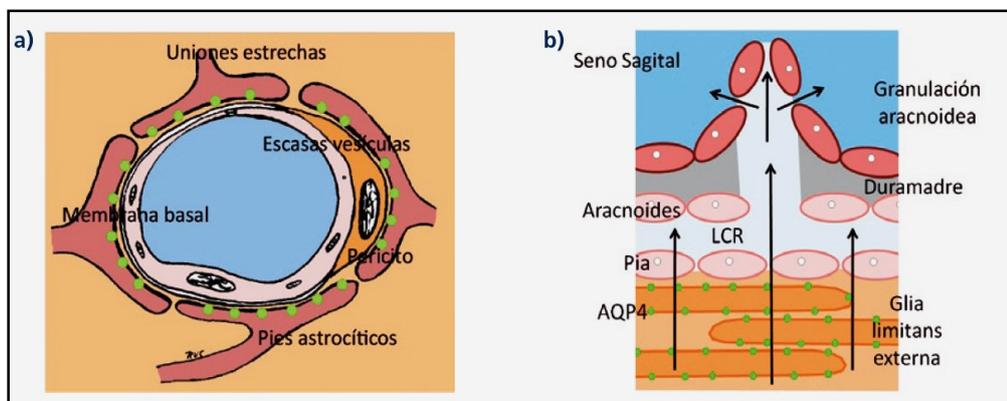


Figura 6. Ubicaciones de la AQP4 para el balance intracerebral de agua. **a)** esquema de la BHE y sus estructuras: uniones estrechas del endotelio capilar, membrana basal, pericitos y pies astrocíticos, con la AQP4 (puntos verdes) localizada y expresada en éstos. **b)** AQP4 ubicada y expresada en la glía limitans. (Adaptado de Bonomini F, Rezzani R. *Aquaporin and blood brain barrier. Curr Neuropharmacol.* 2010; 8(2):92-6.).

El desarrollo de la BHE se debe a la aparición temprana durante la gestación de uniones estrechas entre las células endoteliales contiguas, al aumento del grosor de la lámina basal, y al desarrollo de las prolongaciones citoplasmáticas pericapilares de los astrocitos con desaparición progresiva del espacio pericapilar y a la disminución del número de vesículas de pinocitosis (fig. 5). Las células endoteliales no están predeterminadas a formar parte de la BHE sino que son los astrocitos los que les inducen esta capacidad. La efectividad óptima de la BHE se alcanza con la maduración funcional de sus estructuras, hecho que se demuestra en la patogénesis de ciertas alteraciones perinatales⁴⁶.

Las funciones del sistema microvascular cerebral atribuidas al endotelio capilar son en realidad desempeñadas por el pericito o los pies del astrocito. Mientras que la célula endotelial regula la permeabilidad de la BHE per se, en general la función del sistema microvascular cerebral es regulado por interacciones paracrinas entre la célula endotelial, el pericito y los pies del astrocito, además de la innervación neuronal directa de la microvasculatura.

Las uniones estrechas intercelulares y las uniones adherentes forman la compleja integración entre células endoteliales adyacentes. Las células endoteliales de la BHE están conectadas a un complejo de uniones en la sección más apical de la membrana plasmática de células adyacentes, producido por la interacción de varias proteínas transmembrana que sobresalen del citoplasma, por proteínas asociadas a la actina citoplasmática, que forma una conexión entre las células endoteliales⁴⁶.

Las uniones estrechas (fig. 7) constan fundamentalmente de tres proteínas transmembrana: ocludina, claudina y moléculas de adhesión intercelular (MAI). La ocludina es una proteína de 60 a 65 kDa que contiene cuatro dominios transmembrana vinculados a dos porciones extracelulares ricas en tirosina en el dominio citoplasmático amino y carboxilo-terminal⁴⁹. Se ha demostrado que el dominio citoplasmático de la ocludina está altamente fosforilado y que está asociado a una resistencia altamente eléctrica y a un descenso de la permeabilidad celular⁵⁰. Las claudinas de 20-24 kDa comparten con las ocludinas unas posiciones muy similares en la membrana, pero no contienen ninguna secuencia homóloga. Estas proteínas tienen cuatro dominios transmembrana, dos porciones extracelulares altamente cargadas con cadenas laterales de aminoácidos y una cola citoplasmática con un importante papel en la transducción de señales, creando dímeros que se adhieren a otras moléculas de claudina en las células endoteliales adyacentes, formando la conexión principal de la zona de oclusión/unión estrecha, y parece que determinan la función de la barrera⁴⁶. Las MAI (40 kDa) pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas, que conectan las membranas de las células adyacentes a través de interacciones hemofílicas de única cadena transmembrana con un gran dominio extracelular⁵¹. Las MAI están involucradas en la unión y el mantenimiento de las uniones estrechas y son muy importantes en los cambios

funcionales de las uniones, como en el aumento de la resistencia eléctrica y las disminuciones de la permeabilidad paracelular⁵². Las uniones estrechas intercelulares del endotelio cerebral representan una serie de barreras de difusión que contienen canales fluctuantes, que podrían explicar la relación entre el número de hebras intramembranales y la alta resistencia eléctrica a través de la BHE⁴⁶.

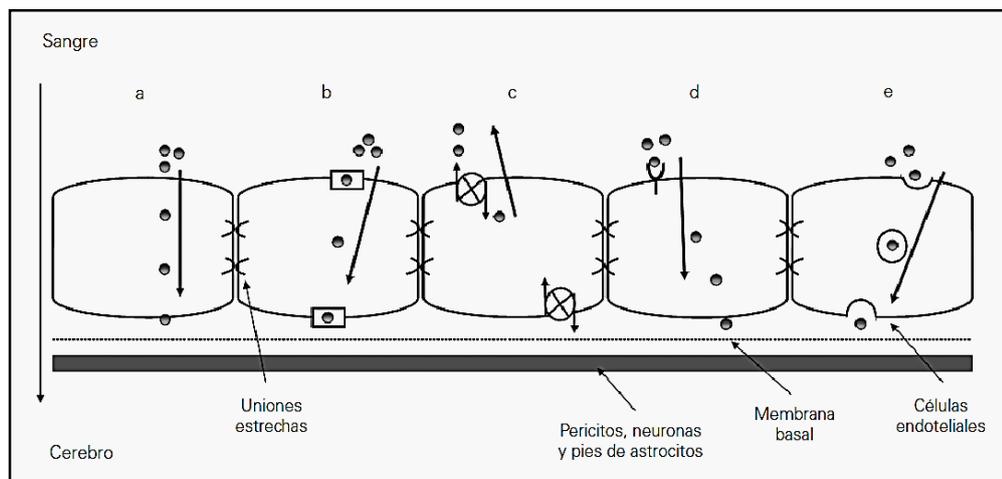


Figura 7. Diversos sistemas de transporte en la BHE: a) Permeabilidad pasiva; b) Transporte mediado por portadores; c) Transporte activo de salida; d) Transporte mediado por receptores; e) Transporte mediado por adsorción. (De Loch-Neckel G, Koeppe J. La barrera hematoencefálica y la administración de medicamentos en el sistema nervioso central. *Rev Neurol*.2010;51(3):165-74).

Los transductores intracelulares también son importantes para la formación de uniones estrechas, ya que muchas proteínas intracelulares contribuyen a dicha composición. Se consideran tres complejos proteicos bien caracterizados, conocidos como zónulas ocludens (ZO), la ZO-1, ZO-2 y ZO-3⁴⁶. Estas proteínas son miembros de una familia de guanilato cinasas asociadas a membrana y sirven como apoyo, conectando múltiples componentes intracelulares y superficies de las células en la unión estrecha. La ZO-1 une las proteínas transmembrana de la unión con el citoesqueleto de actina y está asociada a un aumento de la permeabilidad de la barrera. La ZO-2 es homóloga

a la ZO-1 y se adhiere a las proteínas transmembranales de las uniones estrechas y a los factores de transcripción^{51,52}.

2.1.4.2 Función de la barrera hematoencefálica

Los gradientes de presión establecidos entre el espacio intravascular y extravascular a nivel del tejido cerebral determinan el movimiento de fluidos entre éstos, así como las propiedades de la BHE. La unión estrecha entre las células del endotelio cerebral influye en el tamaño de los poros endoteliales, que alcanzan un diámetro de 7-9 Å, a diferencia del endotelio capilar periférico, donde el diámetro es de 65 Å. En condiciones normales, los capilares cerebrales impiden el paso a proteínas y electrolitos, pero no el paso del agua, que atraviesa la BHE para mantener el equilibrio osmótico entre los compartimentos (fig. 8).

La POC, dada la impermeabilidad de la BHE a proteínas e iones, influye relativamente poco en el transporte de agua en el SNC, de forma que una reducción de la misma a la mitad conlleva una variación del gradiente de presión inferior a la obtenida con una diferencia osmolar transcapilar de 1 mOsm/l H₂O. De esta forma, la influencia de la POC sobre el edema cerebral es nula comparada con una reducción de la osmolalidad de hasta 5 mOsm/kg H₂O^{45,53}.

Asimismo, la complianza intersticial cerebral es baja debido a la composición cuantiosa en células gliales y neuronas, limitando la entrada de agua al intersticio, ya que la PH aumenta rápidamente con pequeños aumentos del volumen intersticial, siendo insuficiente su aumento para causar un moderado edema cerebral.

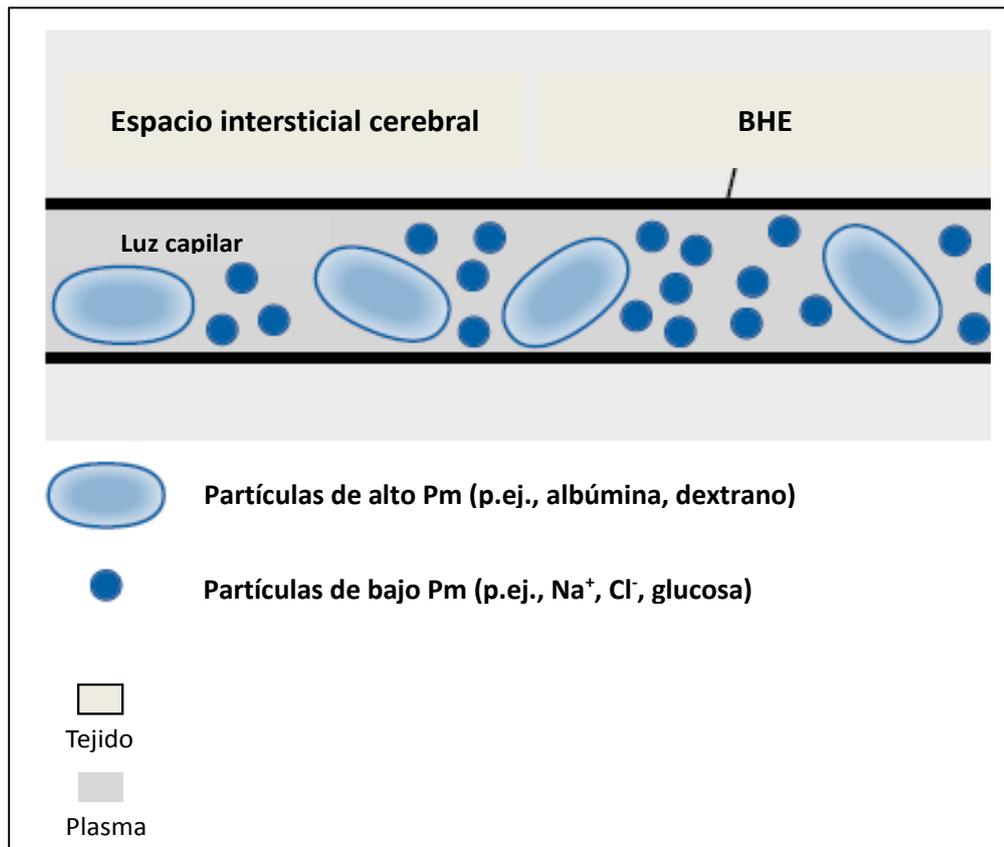


Figura 8. En los capilares cerebrales, la presencia de la BHE evita el movimiento entre la luz capilar y el espacio intersticial cerebral incluso de partículas muy pequeñas. Aumentando la osmolalidad plasmática con manitol o salino hipertónico, se establece un gradiente osmótico entre cerebro y espacio intravascular que actúa moviendo el agua desde el cerebro a los capilares (De Cottrell JE, Young WL eds. *Neuroanesthesia*. Philadelphia.2010, MOSBY Elsevier).

Aunque las células de la microvasculatura del cerebro contribuyen a la barrera física de la BHE, las propiedades de permeabilidad de la BHE son controladas únicamente por las células endoteliales capilares. El movimiento de soluto por la barrera endotelial capilar es a través de dos membranas: las células endoteliales lumbinales y las células aluminales, que están separadas por citoplasma con un grosor de sólo 200 nm. Hay varios sistemas de transporte implicados en la absorción de compuestos por el cerebro a través de la BHE, como son el transporte pasivo (difusión simple de moléculas lipofílicas) y el

transporte activo (transporte mediado por portadores y receptores, transporte por adsorción y transporte activo de salida)^{46,54-60}.

El líquido intersticial cerebral y el LCR son secretados activamente, y en condiciones normales son pobres en proteínas. Por lo tanto, el único sistema tampón de estos líquidos es el acoplamiento $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$. La relación entre la concentración de iones hidrógeno $[\text{H}^+]$, la pCO_2 y la concentración de bicarbonato $[\text{HCO}_3^-]$ se expresa en la siguiente ecuación:

$$BB = [\text{HCO}_3^-] = \text{pCO}_2 \times S \times K / [\text{H}^+]$$

donde S representa la solubilidad del CO_2 en el LCR y K la constante de disociación del ácido carbónico, BB o “Buffer Base” o bases tampón es la concentración total de cationes ($[\text{K}^+] + [\text{Na}^+] + [\text{Ca}^{++}] + [\text{Mg}^{++}]$) menos la concentración de iones sin propiedad tampón formados esencialmente por los cloruros. Cualquiera que sea el nivel de pCO_2 , la acidosis es compensada por un aumento de BB gracias a la disminución de los cloruros, mientras que BB disminuye en caso de alcalosis por aumento de los cloruros o lactatos. Debido a la impermeabilidad relativa de la BHE a los iones HCO_3^- y H^+ , la mayoría de los efectos agudos de una alcalosis o de una acidosis metabólica sobre el pH del LCR serán el resultado de su efecto sobre la pCO_2 arterial²⁴.

Se han descrito cambios en la función de la BHE en varios trastornos neurológicos, incluidos inflamación, infección y tumores cerebrales, no sólo como uno de los últimos acontecimientos, sino que se cree que están implicados en las primeras fases de la evolución de algunas enfermedades^{49,61,62}. Se observaron cambios estructurales, como la pérdida de expresión de proteínas, por ejemplo, la claudina 3 y la ocludina, en algunos modelos experimentales de glioma en animales, así como en tumores primarios en seres humanos. El nivel de expresión de la ocludina disminuye proporcionalmente con el aumento de la gravedad del tumor⁶³. Hay un aumento del número y el tamaño de las vacuolas pinocíticas, y también se ha notificado

un descenso de la expresión de los transportadores en las células endoteliales que forman la vasculatura del tumor⁶¹⁻⁶⁵.

La isquemia cerebral conduce a cambios en la integridad de la BHE después de un traumatismo y el posterior estado de shock. La integridad de la BHE varía de acuerdo con el mecanismo, la gravedad y la duración del acontecimiento que causa la isquemia cerebral. Durante el accidente cerebrovascular en fase aguda, la BHE sufre un cambio rápido durante las tres primeras horas. La permeabilidad de la BHE aumenta después de la isquemia, alcanzando el punto culminante a las 48 horas, y disminuye al cuarto día. La disfunción endotelial es causante de este aumento de la permeabilidad durante la isquemia cerebral y provoca la extravasación de los componentes del plasma y la formación de edemas (fig. 9). La activación de angiogénesis microvasculares son los primeros acontecimientos generados durante la isquemia^{66,67}. En cualquier caso, el aumento de la permeabilidad de las células endoteliales se ve afectado por el estrés oxidativo generado, asociado a la fosforilación de la tirosina en las uniones estrechas, especialmente la ocludina y la ZO-1. Sin embargo, las células astrogliales protegen la BHE de enfermedades isquémicas segregando factores neurotróficos y restaurando la función de la barrera de las uniones estrechas. La disfunción endotelial produce un aumento de la permeabilidad durante la isquemia cerebral, dando lugar a una fuga de componentes del plasma y a la formación de edema⁶⁸.

En resumen, la BHE es una estructura histológica y funcional que protege al SNC, constituida por células endoteliales especializadas que recubren el sistema vascular cerebral y tiene una importancia capital en el mantenimiento de la homeostasis de las neuronas y las células gliales y en el bloqueo del acceso de sustancias tóxicas endógenas o exógenas.

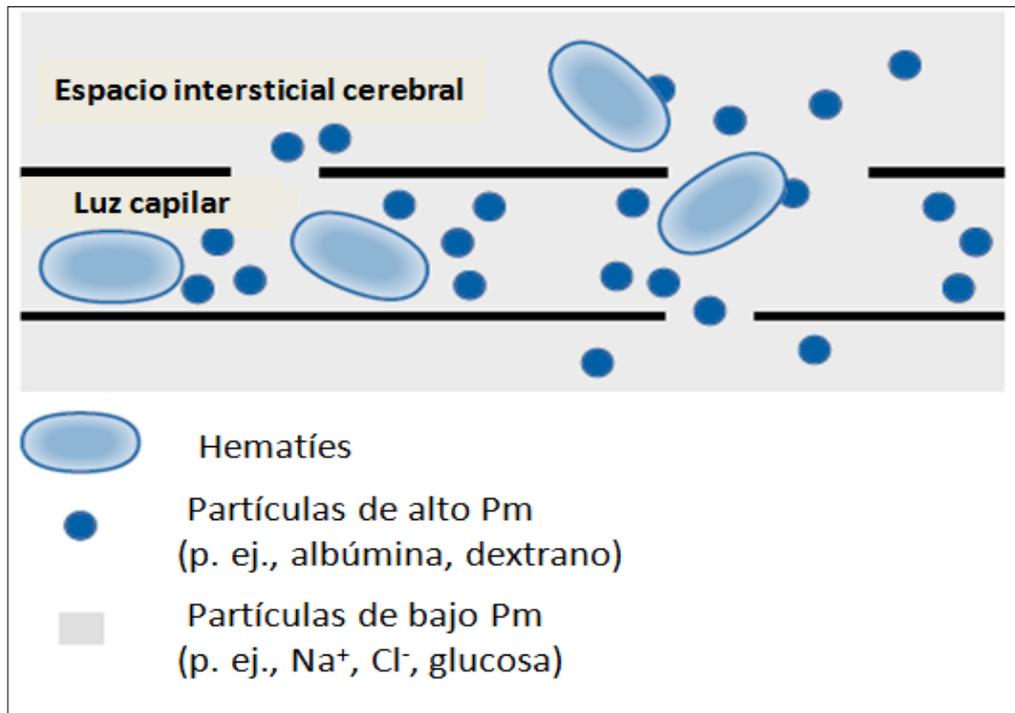


Figura 9. Tras una serie de lesiones cerebrales (p.ej., isquemia, traumatismo, tumor) puede ocurrir una ruptura de la barrera hematoencefálica que permite el escape de partículas de alto y bajo peso molecular desde la luz capilar, incluso de hematíes hacia el intersticio (*De Cottrell JE, Young WL eds. Neuroanesthesia. Philadelphia.2010, MOSBY Elsevier*).

2.2 Edema cerebral

El edema cerebral puede definirse como un aumento en el contenido de agua cerebral de suficiente magnitud como para producir síntomas clínicos. El trastorno se asocia con una amplia variedad de estados patológicos como la isquemia cerebral focal, hemorragia cerebral espontánea o secundaria a un traumatismo craneal o neurocirugía, y la reperfusión postisquémica, que van a causar disfunción en los capilares cerebrales y ocasionar la formación del edema cerebral. Éste constituye una de las principales alteraciones fisiopatológicas que se producen como respuesta a una lesión cerebral y cuya duración e intensidad va a determinar el pronóstico funcional del paciente neurológico.

Desde hace más de 100 años, la ley de Starling²⁷ ha ayudado a explicar la fisiología de la extravasación vascular de fluidos, pero seguimos sin conocer las bases moleculares exactas que producen esta cascada de acontecimientos. Varios estudios experimentales y clínicos recientes intentan dilucidar el origen de los diferentes tipos de edema, con la finalidad de encontrar tratamientos más eficaces y mejorar el pronóstico neurológico en estos pacientes⁶⁹.

El edema cerebral es perjudicial porque causa tumefacción cerebral. La tumefacción cerebral indica que el volumen ocupado por una masa determinada de tejido está incrementado por la expansión de uno o más componentes – tumor, edema, LCR, vasculatura, o sangre. La tumefacción cerebral resulta nociva debido a que sus efectos sobre los tejidos adyacentes resultan magnificados debido a la estructura rígida del cráneo⁷⁰. La expansión volumétrica del tejido cerebral ejerce una fuerza mecánica sobre las zonas circundantes, incrementando la presión tisular en su interior. Cuando la presión tisular supera la presión capilar, el flujo de sangre capilar se compromete, provocando isquemia, formación de edema y tumefacción del tejido afectado⁷⁰.

Como otros órganos corporales, el cerebro tiene tres compartimentos anatómicos que pueden acumular líquido en exceso: 1) el compartimento vascular, formado por arterias, capilares y venas, 2) el compartimento celular, formado por células y sus extensiones subcelulares, y 3) el compartimento extracelular formado por los espacios

intersticial y el LCR. La expansión volumétrica de uno o más de estos compartimentos producirá un aumento de tamaño cerebral o tumefacción cerebral.

2.2.1 Clasificación del edema cerebral

Klatzo introdujo una clasificación del edema cerebral en 1967 que hoy en día continúa vigente con algunas modificaciones⁷¹. Esta clasificación diferencia dos tipos fundamentales de edema cerebral, el citotóxico y el vasogénico⁷¹. El edema vasogénico implica un aumento anómalo de la permeabilidad en la BHE, con un incremento neto de fluidos, observándose edema astrocitario en la sustancia gris y blanca. El edema citotóxico se manifiesta como edema intracelular sin aumento de permeabilidad en la BHE, observándose principalmente en los astrocitos aunque también puede aparecer en las vainas de mielina y dendritas. Aunque resulta útil, excluye un número importante de variantes, como el edema hidrostático, edema osmótico o el edema hidrocefálico.

2.2.1.1 Edema citotóxico

El edema citotóxico es un proceso que implica un edema celular debido a un movimiento de moléculas osmóticamente activas (Na^+ , Cl^- y agua) desde el espacio extracelular al intracelular⁷². En ese caso no existe edema intersticial tisular, sino que existe una contracción del compartimento intersticial como se confirma en la disminución del coeficiente de difusión en la resonancia magnética (RM)⁷³⁻⁷⁴ (fig. 10). Si bien los diferentes tipos de células cerebrales se hinchan, los astrocitos son los que más contribuyen ya que poseen transportadores de membrana, principalmente AQP4³⁸. Los movimientos de moléculas osmóticamente activas pueden ocurrir mediante transporte activo primario (ATP-dependiente, Na^+ , K^+ , ATPasa, etc), que consume energía de manera continua, o secundario, que utiliza energía previamente almacenada en los gradientes iónicos transmembrana pre-existentes (canales iónicos, co-transportadores de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$).

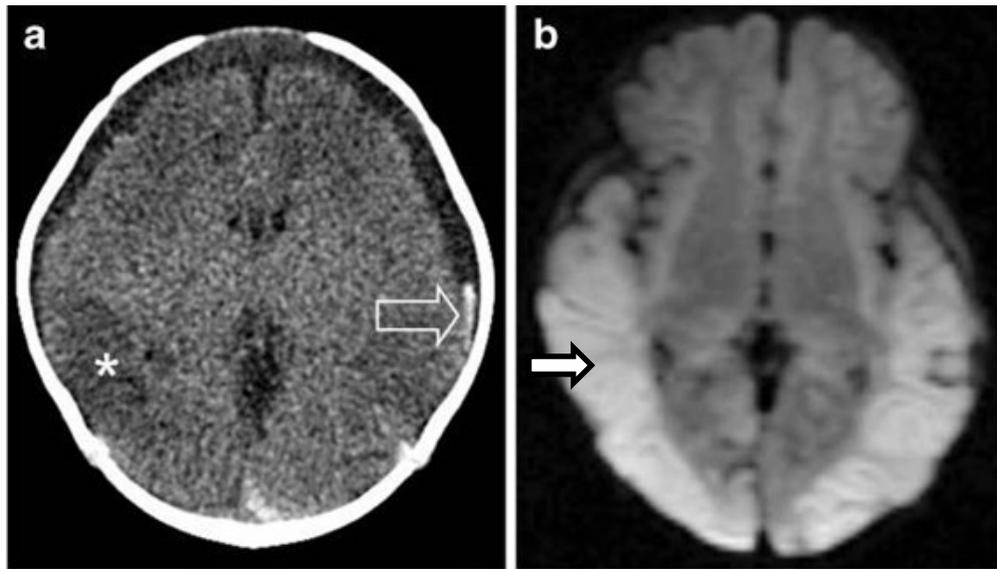


Figura 10. A) Hematoma subdural izquierdo con isquemia difusa (asterisco) por traumatismo craneal. B) La RM de difusión muestra extenso edema citotóxico temporoparietal debido a perfusión alterada (difusión restringida) (De Sieswerda-Hoogendoorn T et al. *Abusive head trauma Part II: radiological aspects. Eur J Pediatr* 2012; 171: 617-23).

En el origen del edema citotóxico están involucrados dos tipos de sustancias: los conductores (*drivers*) primarios, moléculas que están más concentradas en el interior de la célula que en el exterior (gradiente electroquímico) y que se suelen expulsar de la célula mediante transporte activo primario, y los conductores secundarios, moléculas para las que no existe gradiente electroquímico en condiciones normales⁶⁹. Si el Na^+ es el conductor primario, el Cl^- y el agua son los participantes secundarios que se movilizan para mantener la neutralidad eléctrica y osmótica. En todas las células del sistema nervioso central existen muchos tipos de canales de Cl^- . Los canales de AQP son sobre-producidos en los astrocitos en respuesta a la isquemia, situación en la que también se incrementan canales selectivos y no selectivos que permiten la salida de K^+ de la célula. En este escenario, los movimientos de Na^+ y K^+ no se neutralizan, ya que la célula está llena de proteínas con carga negativa y de otras macromoléculas que actúan uniéndose al K^+ , lo que se traduce en una mayor entrada de Na^+ que salida de K^+ . Esta entrada neta de Na^+ genera una fuerza osmótica que es la responsable de la entrada de agua, típica del edema citotóxico, ligado a la muerte celular⁶⁹. Con

la entrada de Na^+ y la consecuente entrada de Cl^- y agua, la célula se despolariza, aumenta de volumen y la membrana puede llegar a destruirse.

2.2.1.2 Edema vasogénico

El edema vasogénico es la forma más frecuente de edema extracelular. El edema vasogénico se caracteriza por la rotura de la BHE con salida rápida de proteínas plasmáticas (albúmina, IgG) o macromoléculas (dextrano) hacia el espacio extravascular, ocasionando un flujo neto de agua, siguiendo la PH, desde la sangre hacia el cerebro⁶⁹ (fig. 11). El exceso de filtrado de agua con proteínas plasmáticas expande el compartimento intersticial, aumentando el coeficiente de difusión de la RM⁷⁵⁻⁷⁶. El edema vasogénico es una complicación frecuente en TCE grave, tumores, infecciones y accidente cerebro vascular (ACV). Los mecanismos del aumento de la permeabilidad capilar incluyen: 1) lesión estructural del endotelio cerebral con aumento de las uniones estrechas y de la pinocitosis, 2) deterioro metabólico de los sistemas de transporte endotelial y 3) neovascularización por vasos que carecen de características de la BHE⁶⁹.

Una vez perdida la integridad de la BHE, los capilares actúan como capilares fenestrados y tanto la PH como la POC contribuirán a la formación de edema extracelular. El líquido extravasado se extiende desde la lesión a través de los espacios pericapilares y hendiduras intercelulares hacia los espacios del LCR. La inundación del parénquima distiende el compartimento extracelular y provoca un aumento volumétrico que puede acercarse al 45% en la circunferencia inmediata del área lesionada⁷⁷. La fuerza directora del edema vasogénico es la presión arterial media (PAM) que favorece la filtración del plasma al compartimento extracelular y su diseminación posterior. Asimismo, la formación de edema dependerá de la gravedad de la disfunción de la BHE, del tamaño de la lesión y de la duración de la apertura de la barrera.



Figura 11. TAC con lesión indefinida de borde realizado en lóbulo frontal con edema vasogénico y desviación de línea media en la hoz cerebral. (De Rimal D et al. *An unusual presentation of a minor head injury sustained during a game of rugby. Emerg Med J* 2007; 24: 485-6).

El aumento volumétrico del compartimento extracelular provoca una reducción sistemática del flujo sanguíneo cerebral (FSC) local debido a un aumento de la presión tisular local. Asimismo, la extravasación de radicales libres, enzimas lisosomales y ácidos grasos causan tumefacción celular glial, así como el aumento de la permeabilidad de los capilares cerebrales regionales y como consecuencia un aumento y propagación del edema vasogénico⁷⁸. Las consecuencias clínicas de la propagación del edema están relacionadas con el efecto masa, elevación de la PIC y desplazamiento compartimental de las estructuras cerebrales, que puede abocar en una compresión del tronco cerebral y signos de deterioro rostral-caudal, caracterizados por hipertensión arterial, bradicardia y colapso cardiorrespiratorio.

2.2.1.3 Edema hidrocefálico

Se describe como el aumento de la presión intraventricular, fundamentalmente asociado a la hidrocefalia. Este incremento de presión intraventricular genera un movimiento del LCR hacia el tejido intersticial periependimario procedente de los ventrículos, produciéndose consecuentemente un aumento del volumen tisular cerebral⁷⁹. La composición es baja en proteínas, al tener similares características a las del LCR. Es probable que en la formación de edema hidrocefálico participen dos mecanismos: 1) estasis del líquido intersticial cerebral debido a la reducción del gradiente de flujo neto hacia los ventrículos cerebrales y 2) reflujo de LCR en los tejidos periventriculares, como consecuencia del aumento de la presión intraventricular. Si el edema periventricular es progresivo y persistente, se produce una reducción significativa del FSC local⁷⁷.

2.2.1.4 Edema hidrostático

Consiste fundamentalmente en la formación de un edema extracelular con una composición y formación distintas a la del edema vasogénico, debido al aumento de presión hidrostática capilar con integridad de la BHE⁸⁰. Resulta complicado diferenciar del edema vasogénico, pues se trata más bien de un trasudado pobre en proteínas dirigido al interior del intersticio cerebral debido a la generación de un gradiente hidrostático. Es un fenómeno asociado a procesos de reperfusión hemisférica observados tras la evacuación de ciertos acúmulos hemáticos. La pérdida de la autorregulación provoca una sobrecarga hidrostática capilar en estos casos, favoreciéndose un importante paso de agua al espacio extracelular.

2.2.1.5 Edema osmótico

En este tipo de edema existe un incremento de la osmolalidad cerebral con respecto a la plasmática que permite el movimiento de agua hacia el cerebro. Esta modificación del gradiente aparece en situaciones como la administración de una fluidoterapia incorrecta, exceso de agua, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o excreción excesiva de sodio en orina, frecuente tras situaciones clínicas como la hemorragia subaracnoidea (HSA). Es frecuente su asociación a la hiponatremia, dado el papel principal que juega el catión Na^+ . También se ha asociado a situaciones de hipouricemia rápida durante la hemodiálisis, debido a la restricción del paso de la urea a través de la BHE que no consigue reducir sus niveles en consonancia con el plasma, dando lugar a un gradiente entre cerebro y sangre⁸¹. La integridad de la BHE es necesaria para la generación del edema osmótico, puesto que ante alteraciones de la misma se transmite fácilmente el cambio de osmolalidad del plasma al intersticio cerebral, lo cual anula el gradiente osmótico necesario para su formación⁸². La acción del manitol y de otros agentes osmóticos depende de este principio.

Las situaciones de hiponatremia crónica generalmente no se asocian con edema cerebral importante, a diferencia del descenso de osmolalidad del plasma asociado a hiponatremia aguda⁸³. Existen procesos reguladores del contenido de agua cerebral que controlan el contenido de K^+ cerebral junto al de osmolitos orgánicos intracelulares. La pérdida de K^+ intracelular es un mecanismo frecuente de restauración del volumen de la célula⁸⁴, siendo el desplazamiento iónico el responsable de síntomas como la epilepsia o la somnolencia⁸⁵⁻⁸⁶.

2.2.1.6 Edema cerebral en el tumor intracraneal

Los efectos sobre el volumen intracraneal de los tumores no se deben exclusivamente a la masa del tumor, sino también al edema vasogénico

circundante, debido a la presencia de factores secretores que aumentan la permeabilidad vascular en la proximidad del cerebro. El edema peritumoral responde generalmente bien al tratamiento con corticosteroides como la dexametasona, que actúa reduciendo el contenido de agua peritumoral y mejora la presión de perfusión tisular circundante, con lo que se consigue mejorar la perfusión en el cerebro edematoso y disminuir la sintomatología en los pacientes⁸⁷. La BHE también se ve afectada en diversas situaciones patológicas intracraneales. En el caso del edema secundario a tumores cerebrales, hay que considerar el papel de las anomalías moleculares de las uniones endoteliales tumorales que ocasionan un aumento en la permeabilidad de la barrera sangre – tumor, y permitirá que agua, electrolitos y grandes moléculas hidrofílicas pasen a los tejidos perivasculares cerebrales, siendo en este caso el edema cerebral resultante directamente proporcional a la PPC. La eliminación de este exceso de agua vendría condicionada por la situación de los canales de agua controlados por la AQP4. El diseño de nuevos fármacos que impidan la formación de edema se dirige hacia la producción de una sobrerregulación de ciertas proteínas de membrana (occludina, claudina-1 y claudina 5) en las células endoteliales o aumentando la eliminación de líquido de edema incrementando la expresión de la AQP4 en los astrocitos⁸⁸. Sin embargo, no está claro si la AQP4 facilita la formación de edema o su eliminación. En modelos animales de edema citotóxico se ha observado una disminución del edema en los animales sin expresión de AQP4. Al contrario, en modelos de edema vasogénico hay más edema en animales sin AQP4. Esto sugiere que el edema vasogénico se elimina a través de rutas transcelulares dependientes de la AQP4. Así, los inhibidores de la AQP4 reducen el edema citotóxico y los activadores de la AQP4 reducen el edema vasogénico⁸⁹.

Asimismo, se han relacionado con la fisiopatología del edema tumoral la citoquina VEGF, descrita como un factor de permeabilidad vascular, y los metabolitos del ácido araquidónico y el óxido nítrico, así como otras sustancias vasogénicas como la serotonina y el tromboxano.

2.2.1.7 Edema cerebral en la malformación arteriovenosa

Las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAV) son lesiones fisiológicamente activas debidas a un flujo de “shunt” arteria-vena⁹⁰⁻⁹³. Pueden producirse alteraciones circulatorias y funcionales en los tejidos adyacentes así como en áreas remotas del cerebro. La PIC está frecuentemente elevada en pacientes con MAV cerebral con episodios agudos de sangrado y en casos de hidrocefalia obstructiva asociada. El aumento del volumen sanguíneo cerebral debido a hipertensión venosa, y el aumento del volumen del LCR debido a alteraciones en su absorción se han sugerido como los principales factores en el desarrollo de la HIC en estos pacientes⁹⁴. Los mismos mecanismos patogénicos que aumentan la PIC podrían estar involucrados en la aparición del efecto masa y edema cerebral en pacientes con MAV cerebral indemne.

Mediante estudios de imagen de MAV cerebral clínicamente indemnes se ha demostrado la evidencia de efecto masa (p.ej., compresión, distorsión y desplazamiento de estructuras anatómicas normales en el seno de la MAV) en un 44-55% de pacientes⁹⁵⁻⁹⁶, y de edema cerebral en un 3,3-3,9%⁹⁶⁻⁹⁸. Parece que en esta situación la tumefacción cerebral está suprimida mediante una ventilación controlada adecuada y cierto grado de hipotensión durante la anestesia general, lo que reduce el flujo de “shunt” a través de la MAV, de forma presión arterial – dependiente, así como el gradiente de presiones. Se ha sugerido como causa del edema cerebral la hipertensión venosa producida por un drenaje venoso anómalo⁹⁷. En el contexto de un mecanismo de transmisión de presiones, el desarrollo del edema cerebral depende de la magnitud de la hipertensión venosa producida por el shunt arteriovenoso, y de la presencia de obstrucción en el drenaje venoso. En presencia de la obstrucción del drenaje venoso el gradiente de presiones se limita en el momento en que la dilatación venosa máxima se alcanza, aunque no así la redistribución de presiones más allá del seno de la MAV y hacia territorios venosos adyacentes mediante anastomosis, conduciendo al desarrollo del edema vasogénico cerebral perivenoso⁹⁰.

El edema cerebral durante la cirugía de una MAV es una complicación poco frecuente pero de consecuencias catastróficas. Este edema cerebral intraoperatorio es debido al edema vasogénico y a la hiperemia por estasis vascular, producidos por la retracción cerebral mantenida durante la manipulación de la MAV, que provocaría alteraciones de la perfusión cerebral, y por la pérdida de la autorregulación cerebral por cambios de la dinámica circulatoria cerebral (supresión de la presión de perfusión normal)⁹⁹.

2.2.1.8 Edema cerebral en la hemorragia cerebral

El desarrollo de edema cerebral en pacientes con hematoma cerebral por rotura de aneurisma cerebral o por hemorragia cerebral espontánea es una complicación grave en neurocirugía. Los pacientes con hematoma cerebral desarrollan hinchazón cerebral debido sobre todo a edema vasogénico subsiguiente a la disrupción de la BHE asociado a edema neurotóxico por liberación de sustancias neurotóxicas procedentes del hematoma. En estudios experimentales, se ha observado que la hemorragia cerebral tiene un efecto masa inicial con compresión de la microvasculatura adyacente provocando una disminución del FSC local ($<25 \text{ mL}/100\text{g}/\text{min}$)¹⁰⁰. Sin embargo, la duración de la hipoperfusión cerebral en la zona del hematoma no es lo suficientemente prolongada como para producir lesión isquémica cerebral. Por otra parte, en un estudio realizado en pacientes con hemorragia cerebral aguda, en los que se utilizó la tomografía por emisión de positrones para evaluar el FSC y la oxigenación cerebral, observaron una reducción mayor de la oxigenación cerebral que en el FSC en los tejidos circundantes a la hemorragia, indicando que la hipoperfusión fue insuficiente para inducir isquemia cerebral¹⁰¹.

Asimismo, se ha demostrado un efecto global del hematoma sobre el FSC, con una reducción del 50% del mismo en el hemisferio cerebral afectado con respecto al sano, inmediatamente a la hemorragia, retornando al valor basal a las 4 horas, donde permanece inalterado las 24 horas siguientes¹⁰²; sin embargo, se ha demostrado experimentalmente que esta reducción del FSC no produce lesión celular, ya que se encuentra por encima del umbral de la isquemia cerebral¹⁰³.

Lee et al¹⁰⁴ demostraron que el edema cerebral observado tras una hemorragia cerebral es debido a la liberación de sustancias tóxicas, como la trombina y hemoglobina procedentes del hematoma. Los efectos tóxicos de estas sustancias van a provocar edema neurotóxico y vasogénico por disrupción de la BHE, así como infiltración celular inflamatoria y reacciones de la microglía, siendo los responsables de la aparición de una tumefacción cerebral tardía en la hemorragia cerebral¹⁰⁴.

2.3 Tratamiento del edema cerebral

2.3.1 Medidas generales

2.3.1.1 Fluidoterapia

El tratamiento con líquidos en el paciente neurológico durante la cirugía o en la unidad de neurocríticos se puede categorizar en base a su osmolalidad, su presión oncótica o si contiene glucosa.

En el paciente con edema cerebral, conviene evitar las soluciones cristaloides hiposmolares, debido a que provocan un paso de agua al espacio intersticial cerebral, ya que cualquier fluido que tenga una tonicidad de sodio y potasio menor que la fase acuosa del plasma (154 mEq/l) será un líquido hipotónico capaz de producir hiponatremia. Aunque el sodio plasmático normal es de 140 mEq/l, el plasma es un 7% anhídrico, lo que hace que la concentración de sodio en la fase acuosa del agua plasmática sea aproximadamente de 150 mEq/l. Por tanto, el suero salino 0,45% (Na^+ 77 mEq/l) y la solución de Ringer lactado (Na^+ 130 mEq/l) son hipotónicos con respecto al sodio plasmático y pueden producir hiponatremia. El suero salino 0,9% puede ocasionar hiponatremia en presencia de un exceso de hormona hipofisaria adiuretica (ADH) si la osmolalidad urinaria es mayor de 500 mOsm/kg. Este hecho resulta preocupante en pacientes con lesión del SNC, que pueden tener unos niveles muy elevados de ADH y aumento de osmolalidad urinaria, en los que incluso pequeños descensos de sodio sérico pueden contribuir al deterioro neurológico¹⁰⁵.

Los coloides son soluciones con una presión oncótica similar a la del plasma, siendo los más frecuentemente utilizados el hidroxietilalmidón al 6%, albúmina al 5%, gelatinas, dextrans (40 y 70) y el plasma. El hidroxietilalmidón se disuelve en salino normal, de forma que la osmolaridad de la solución es de 290-310 mOsm/l, con un contenido de sodio y cloruro de 145 mEq/l¹⁰⁶. Las soluciones coloides, en contraste a las soluciones cristaloides, además de evitar una disminución marcada de la presión oncótica,

permanecen en el espacio vascular hasta que se redistribuyen, metabolizan o excretan. Cuando la BHE está intacta las soluciones coloides pueden ser utilizadas para aumentar el volumen plasmático y la presión oncótica sin aumentar la PIC; en cambio, cuando la permeabilidad de la BHE está alterada, estas soluciones penetran en el espacio intersticial, pudiendo ser responsables de aumentos localizados de edema cerebral. La albúmina al 5 % expande el volumen vascular en un grado que supera levemente el volumen infundido, perdurando su efecto unas 24 horas. El hidroxietilalmidón es un almidón de bajo peso molecular provisto de propiedades farmacológicas que lo aproxima a los coloides naturales. Su eficacia se debe a que produce una expansión de la volemia superior al volumen perfundido permaneciendo su efecto de 12 a 24 horas; debido a sus potenciales efectos adversos sobre la coagulación no se deben administrar grandes volúmenes, ya que pueden resultar en un aumento del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo parcial de tromboplastina (TTPa)¹⁰⁶.

Según la evidencia científica disponible en la actualidad, la hiperglucemia debería evitarse en pacientes con riesgo de sufrir un evento isquémico^{107,108}. Las soluciones de dextrosa no deberían infundirse a pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos a menos que se necesiten para evitar la hipoglucemia¹⁰⁹. Una cuestión más compleja es cómo actuar ante un paciente con hiperglucemia; si bien es tentador normalizar la glucemia con insulina, no está claro si esta intervención reduce el riesgo de una evolución adversa. Estudios recientes han demostrado que el control estricto de la glucemia presenta el riesgo de hipoglucemia y puede ser deletéreo en pacientes críticos. Los resultados del estudio NICE-SUGAR sugieren que mantener niveles de glucemia < de 180 mg/dL es un manejo razonable de la glucemia en pacientes con lesiones neurológicas¹¹⁰.

2.3.1.2 Elevación de la cabeza

Es una práctica común la de elevar la cabeza del paciente con edema cerebral, para mejorar el drenaje venoso cerebral y reducir la presión intracraneal¹¹¹. Sin embargo, existe evidencia de que la presión de perfusión

cerebral es máxima en posición horizontal y que la elevación de la cabeza por encima del nivel del corazón reduce la fuerza hidrostática de la circulación arterial sistémica. Mientras que la elevación de la cabeza puede ser deseable como una medida para reducir el edema, una disminución del FSC en esta posición puede causar una cascada de vasodilatación, caracterizada por un aumento paradójico de la PIC y deterioro abrupto del estado clínico del paciente, a pesar de niveles bajos o inalterados en la PIC. Por tanto hay que considerar los riesgos y beneficios de la elevación de la cabeza, que se lograría mediante evaluación cuidadosa del estado del paciente y del registro continuo de la PIC y PAM para conseguir una respuesta clínica óptima.

2.3.2 Exéresis quirúrgica

La exéresis quirúrgica de lesiones ocupantes de espacio, tumores, abscesos o hematomas intracraneales es un tratamiento efectivo del edema compresivo y del componente vasogénico asociado a la neovascularización o el aumento de la permeabilidad capilar. Permite asimismo la eliminación de las estructuras capilares lesionadas, mejorando la perfusión cerebral regional al disminuir el efecto ocupante de espacio, así como una concomitante reducción de sustancias tóxicas en potencia como los radicales libres y las prostaglandinas⁷⁷.

2.3.3 Drenaje de líquido cefalorraquídeo

La derivación de LCR es efectiva en el tratamiento del edema periventricular por hidrocefalia, ya que aumenta el aclaramiento del edema extracelular al aumentar el flujo neto en el líquido intersticial en los ventrículos laterales⁷⁷.

2.3.4 Osmoterapia

El uso de soluciones hipertónicas (manitol, SSH) es un método eficaz para provocar un descenso rápido del agua cerebral y de la PIC. La salida de líquido de los tejidos depende del gradiente osmótico entre compartimentos extracelulares y vasculares en las zonas con BHE intacta. Aunque las soluciones hipertónicas sólo tienen un efecto directo limitado sobre el líquido del edema, se ha demostrado que disminuyen la viscosidad sanguínea y aumentan el FSC local, así como ocasionan una disminución del edema por filtración al provocar vasoconstricción en las áreas con autorregulación intacta⁷⁷.

2.3.5 Hiperventilación

La hiperventilación (HV) se utiliza como método efectivo para reducir rápidamente la PIC debido a que los vasos intracraneales son extremadamente sensibles a los cambios de la presión arterial de dióxido de carbono (P_aCO_2). Las consecuencias de la HV son globales y no afectan al foco de la lesión, excepto en donde una reducción en la PPC disminuye potencialmente la formación de edema al reducir las fuerzas de filtración. Sin embargo, la HV no controlada o prolongada, puede facilitar el desarrollo de hipoxia cerebral difusa y el acumulo de ácido láctico en el tejido cerebral⁷⁷.

2.3.6 Corticoides

El beneficio más claro de los glucocorticoides radica en la prevención del edema perilesional de las lesiones con efecto de masa. Es menos evidente en pacientes con edema perifocal de abscesos cerebrales. Sin embargo, la administración de esteroides es poco efectiva en el caso de alteraciones en la autorregulación cerebral, por lo que es raramente beneficioso en el manejo de pacientes con hemorragia intracraneal. Incluso el tratamiento con esteroides resulta poco beneficioso en el edema citotóxico, tumefacción vascular o en cualquiera de los edemas del espacio extracelular, salvo en el caso del edema vasogénico. El corticoide más utilizado en el tratamiento del edema peritumoral es la

dexametasona, que actúa reduciendo el contenido de agua peritumoral y mejora la presión de perfusión tisular circundante, con lo que consigue mejorar la perfusión del cerebro edematoso y disminuir la sintomatología de los pacientes con HIC⁸⁷.

2.3.7 Antiinflamatorios

Debido a la aparición frecuente de complicaciones asociadas a la terapia con corticoides, se ha documentado un interés creciente en el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o AINEs (ibuprofeno, indometacina) en el tratamiento del edema vasogénico. Los AINEs reducen de forma significativa la permeabilidad vascular asociada a gliomas a nivel experimental, mayor que tras la administración de dexametasona¹¹². El mecanismo de acción de los AINEs, a pesar de no estar suficientemente aclarado, puede estar relacionado con fenómenos de inhibición directa en la síntesis de prostaglandinas a través de la vía del ácido araquidónico¹¹².

2.3.8 Antihipertensivos

Debido a que la formación y propagación del edema vasogénico están directamente relacionadas con la presión arterial sistémica, estaría indicado reducir cualquier elevación de la presión arterial mediante el tratamiento con fármacos antihipertensivos, siendo cautos en pacientes ancianos o hipertensos, por el riesgo de deterioro de la PPC. Diversos estudios han demostrado la eficacia de los fármacos antihipertensivos y vasoconstrictores como la dihidroergotamina en el tratamiento del edema cerebral, sobre todo postraumático, debido a su efecto a nivel precapilar en el lecho vascular cerebral, ya que la alteración de la BHE interfiere en la normal regulación del volumen cerebral, incluyendo la formación de edema¹¹³⁻¹¹⁵. Según estos estudios el flujo de líquido transcapilar sería controlado por las presiones hidrostática capilar y osmótica coloidal, en lugar de la presión osmótica, actuando sobre la presión hidrostática capilar y manteniendo la presión osmótica coloidal normal.

2.3.9 Barbitúricos

Se ha demostrado que los barbitúricos reducen las necesidades metabólicas del cerebro, por lo que su utilidad en el tratamiento del edema vasogénico podría estar relacionada con la capacidad para controlar la presión arterial y reducir así la filtración del líquido a través de capilares con permeabilidad aumentada.

Son particularmente efectivos, en casos de edema del espacio extracelular y en edema vasogénico. Sin embargo, la administración de barbitúricos se considera la opción de último recurso, siendo utilizados en asociación con otras medidas terapéuticas. Los barbitúricos deben administrarse inicialmente con una dosis de carga de pentobarbital (20 mg/kg) o tiopental (3-5 mg/kg), ajustando después la dosis mediante infusión intravenosa para alcanzar el objetivo deseado. Los inconvenientes del tratamiento con dosis altas de barbitúricos son la reducción o eliminación de las respuestas neurológicas, que son cruciales en el seguimiento del paciente y la necesidad de una monitorización fisiológica continua de la PIC, gasometría arterial, electrolitos, PVC y PA, así como la necesidad de ventilación mecánica y nutrición artificial⁷⁷.

2.3.10 Descompresión quirúrgica

La apertura craneal (descompresión externa) con o sin la resección de tejido cerebral (descompresión interna) se utiliza como último recurso para el tratamiento de la tumefacción cerebral masiva, siendo particularmente útil en el tratamiento de la tumefacción hemisférica unilateral con signos de herniación transtentorial. Se aconseja realizar una descompresión generosa subtemporal y dejar abierta la duramadre. Si existe desvitalización del tejido cerebral, las áreas necróticas deben ser eliminadas y la extirpación del ápex del lóbulo temporal puede aliviar la compresión del tronco encefálico. La craniectomía descompresiva resulta mucho menos efectiva en el tratamiento del edema cerebral masivo difuso, comparado con el edema focal, aun cuando se realizan medidas tan radicales como la hemicalvarectomía bilateral o craniectomía circunferencial.

2.4 Terapia hiperosmolar en el control de la hipertensión intracraneal

2.4.1 Introducción

Los agentes hiperosmolares para el control de la hipertensión intracraneal constituyen el pilar del tratamiento médico en los pacientes con edema cerebral. Las soluciones hiperosmolares ejercen su efecto beneficioso en el tratamiento del edema cerebral debido al desplazamiento osmótico de agua desde los espacios intracelular e intersticial del sistema nervioso central (SNC) hacia el espacio intravascular.

La evidencia actual sugiere que tanto el manitol como el SSH son agentes efectivos para el manejo de la HIC aguda en el contexto del TCE, hemorragia intracraneal, tumor intracraneal y accidentes cerebrovasculares (ACV), si bien en la actualidad el nivel de evidencia es bajo (estudios retrospectivos o series de casos), por lo que son necesarias más investigaciones para probar si el SSH proporciona ventajas significativas sobre el manitol, que es más convencional.

2.4.2 Manitol

2.4.2.1 Propiedades farmacológicas

El manitol es un alcohol de azúcar, cuya fórmula química es $C_6 H_{14} O_6$ (fig. 12) con un peso molecular de aproximadamente 182 kDa. Su metabolismo no es significativo, y se excreta sin cambios en la orina. Se filtra en el glomérulo y se reabsorbe en la nefrona, actuando por ello como un diurético osmótico. La vida media se afecta por la tasa de filtración glomerular (TFG) oscilando entre 39 y 103 min (dosis 0,5 y 0,7 mg/kg)¹¹⁶.

Aunque son escasos los datos farmacocinéticos, diversos estudios han sugerido que los efectos sobre la PIC comienzan en minutos, con un pico entre 15 y 120 min, y una duración entre 1 y 5 h¹¹⁷⁻¹¹⁹. La semivida plasmática

obtenida en estudios farmacocinéticos intraoperatorios es de 2,2 – 2,4 h¹²⁰⁻¹²¹. El manitol está disponible en una variedad de soluciones que oscilan entre 5 – 25 g/100 ml, con una osmolalidad que varía entre 274 y 1372 mOsm/l, respectivamente.

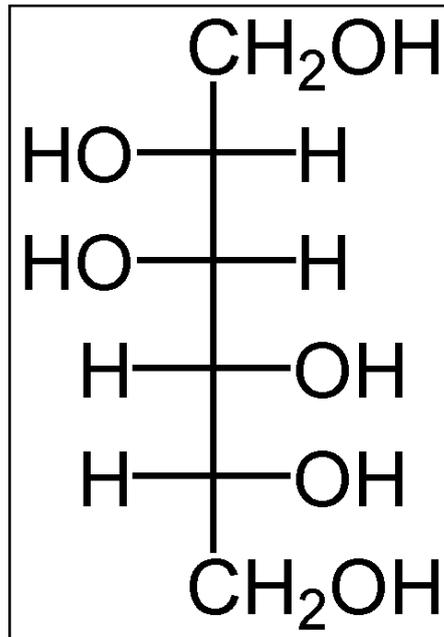


Figura 12. Estructura química del manitol. (*Adaptado de Lozano JA, Galindo JD, García-Borrón JC, Martínez-Liarte JH, Peñafiel R, Solano F. Bioquímica para ciencias de la salud. 1ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 1997.*)

2.4.2.2 Efectos sobre la hemodinámica cerebral

El mecanismo de acción inicial del manitol en la reducción de la PIC consiste en el incremento del gradiente osmótico a través de la BHE intacta, una estructura a través de la cual no difunde libremente (bajo coeficiente de permeabilidad)¹²². La exclusión del manitol favorece el paso de agua desde el parénquima cerebral, reduciendo el contenido de agua cerebral e incrementando el volumen extracelular. La reducción del agua cerebral reduce el edema perilesional, un efecto que ha sido demostrado en diferentes estudios clínicos¹²³⁻¹²⁵ y en animales¹²⁶. El manitol actúa mediante

mecanismos secundarios adicionales relacionados con sus efectos reológicos y cardiovasculares favorables. El aumento del volumen plasmático¹²⁷ y el subsecuente descenso en el hematocrito y en la viscosidad¹²⁸⁻¹²⁹, así como la deformidad de los hematíes¹²⁹ mejoran el flujo a través de la microvasculatura¹³⁰, con un aumento simultáneo del gasto cardíaco (GC) y de la PAM¹³¹⁻¹³². El incremento del flujo y el transporte de oxígeno cerebral, junto a la vasoconstricción cerebral subsecuente reducen el VSC, la PIC e incrementa la PPC¹³¹⁻¹³³.

El manitol se administra normalmente cuando hay un edema cerebral significativo o cuando se requiere reducir el volumen cerebral para facilitar la exposición quirúrgica y así disminuir la isquemia cerebral por retracción. Los datos indican que el manitol penetra en el tejido cerebral y, tras un periodo de tiempo corto, aparece en el LCR, siendo eficaz en el control de la PIC cuando existe cierto grado de integridad de la BHE en una parte significativa del cerebro¹²². El manitol tiene un efecto bifásico sobre la PIC, ya que puede aumentar transitoriamente de manera concomitante con la infusión debido a la vasodilatación cerebral en respuesta al aumento agudo de la osmolalidad plasmática, seguida de una reducción de la PIC por el movimiento de agua desde los espacios intersticial e intracelular hacia la vasculatura cerebral. Las neuronas y las células gliales disponen de mecanismos homeostáticos que regulan el volumen celular en situaciones de hiperosmolalidad en el medio externo, generando osmoles idiogénicos (cloruro) que minimizan el gradiente entre el medio interno y externo. Este mecanismo regulador tiene relevancia en el fenómeno del edema de rebote, debido a un estado mantenido de hiperosmolaridad dependiente de la acumulación de manitol en el tejido cerebral tras dosis repetidas.

El manitol en los pacientes con TCE grave con HIC disminuye la PIC evitando la herniación transtentorial activa o inminente¹³⁴⁻¹³⁵. Asimismo, en el TCE no existe un umbral de PIC establecido sobre el cual el tratamiento con manitol esté indicado, siendo el tratamiento más utilizado el guiado para conseguir una PIC < 25 mm Hg ya que se ha demostrado más beneficioso que

el tratamiento sintomático aislado^{120,131,135,136}.

Según diversos autores, tras la estratificación de los pacientes según los valores de PIC al inicio del tratamiento, los pacientes con PIC más elevadas presentaron una mejor respuesta a la administración de manitol que aquellos con PIC levemente elevadas^{136,137}. Asimismo, se ha argumentado que la respuesta al manitol está influenciada por el número de las dosis precedentes y cantidad administrada; altas dosis por la administración repetida de manitol producirán un efecto menor¹³⁸.

2.4.2.3 Dosificación y forma de administración

Las dosis efectivas de manitol para el tratamiento de la HIC oscilan entre 0.25 a 1 g/kg administrado por infusión IV rápida (10-15 min), si bien existen equipos médicos que utilizan dosis más altas. Diversos estudios han demostrado una relación dosis – respuesta durante el uso del manitol para el tratamiento de la HIC. Dosis $\leq 0,5$ g/kg parecen ser menos eficaces y duraderas^{119,136}. Otros autores demostraron una reducción de PIC más significativa y prolongada con dosis entre 0,5 y 1,5 g/kg^{118,119,136}. Wakai et al realizaron una revisión sistemática sobre la respuesta al tratamiento con diferentes dosis de manitol en pacientes con TCE y observaron un número de fracasos mayor en el tratamiento con dosis bajas de manitol¹³⁶. Ensayos clínicos más recientes recomendaron dosis mayores de manitol (>1 g/kg) para el tratamiento de la HIC¹³⁹⁻¹⁴¹. Coincidiendo con estos autores, Cruz et al en un ensayo controlado aleatorizado concluyeron que una dosis de manitol de 1,4 mg/kg era superior a una dosis convencional de 0,7 g/kg en el tratamiento de la HIC en pacientes con TCE¹⁴². Sin embargo, Quentin et al en un reciente estudio realizado en pacientes sometidos a cirugía intracraneal por tumor supratentorial, demostraron que una dosis de 1,4 g/kg de manitol al 20% se asoció a una relajación encefálica equivalente a la obtenida con dosis de 0,7 g/kg¹⁴³. Asimismo, Marshall et al¹¹⁸ demostraron que no existen diferencias significativas en la reducción de la PIC en relación con la dosis de manitol

administrada; sin embargo, estos autores demostraron una duración de acción del manitol dosis-dependiente.

Durante el tratamiento con manitol la osmolalidad sérica debe ser monitorizada y mantenida por debajo de 320 mOsm/kg, y el sodio sérico en el rango de la normalidad¹⁴⁴. Sin embargo, la sensibilidad de la osmolalidad sérica para detectar o prevenir el fracaso renal tras la administración de manitol ha sido cuestionada ya que no se ha encontrado una asociación entre la osmolalidad sérica y el fracaso renal agudo durante el tratamiento con manitol^{145,146}. La utilización del gap osmolar, o diferencia entre la osmolaridad sérica calculada y la medida, puede resultar más específico de los niveles de manitol sérico y su aclaramiento¹⁴⁶. El gap osmolar es un valor estable tanto en la población normal como en enfermos críticos, y su elevación se correlaciona con el aumento de manitol sérico¹⁴⁶. Además, un gap osmolar bajo reflejaría un aclaramiento óptimo de manitol que permita la administración segura de una dosis posterior¹⁴⁶. Los datos de análisis retrospectivos de series de casos de insuficiencia renal aguda (IRA) por manitol sugieren que la insuficiencia renal es excepcional con valores de gap osmolar inferiores a 55 mOsm/kg, siendo más probable la afectación renal si supera los 60 – 75 mOsm/kg¹⁴⁷⁻¹⁴⁸. Según estos datos, un umbral de 55 mOsm/kg de gap osmolar se ha sugerido para monitorizar la terapia hiperosmolar para el edema cerebral, permitiendo la administración segura de dosis de manitol entre 0,5 y 1,5 mg/kg^{117,149,150}.

2.4.2.4 Reacciones adversas

a) Efectos renales

La IRA inducida por manitol es una complicación descrita durante el tratamiento de la HIC^{116,147-149,151-156}, aunque el mecanismo permanece sin aclarar. El estudio microscópico de orina en estos pacientes demostró la presencia de células vacuoladas tubulares relacionadas con “nefrosis osmótica” (fig. 13); sin embargo, no se considera un daño estructural

permanente, al ser frecuentemente reversible tras la interrupción del manitol y/o la hemodiálisis^{116,147,150}.

La incidencia de IRA en pacientes con HIC, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural y ACV tratados con manitol oscila entre 0 y 76%, con grandes diferencias en cuanto a la definición de insuficiencia renal¹⁴⁴⁻¹⁴⁵. Según la American Heart Association (AHA)¹⁵⁷ el incremento en la creatinina (Cr) sérica $> 0,5$ mg/dl a partir de Cr inicial $< 2,0$ mg/dl, o $> 1,0$ mg/dl desde una Cr inicial $> 2,0$ mg/dl, incluye a un número significativo de pacientes en terapia hiperosmolar con manitol con riesgo de fracaso renal. Sin embargo, la disminución de la función renal con relevancia clínica en estos pacientes no ha sido demostrada. En un estudio de 51 pacientes tratados con bajas dosis de manitol (0,25 – 0,5 g/kg), el 76% desarrollaron IRA, según definición de la AHA, a pesar de la ausencia de oligoanuria y con normalización de la Cr sérica a los 11 días¹⁴⁴.

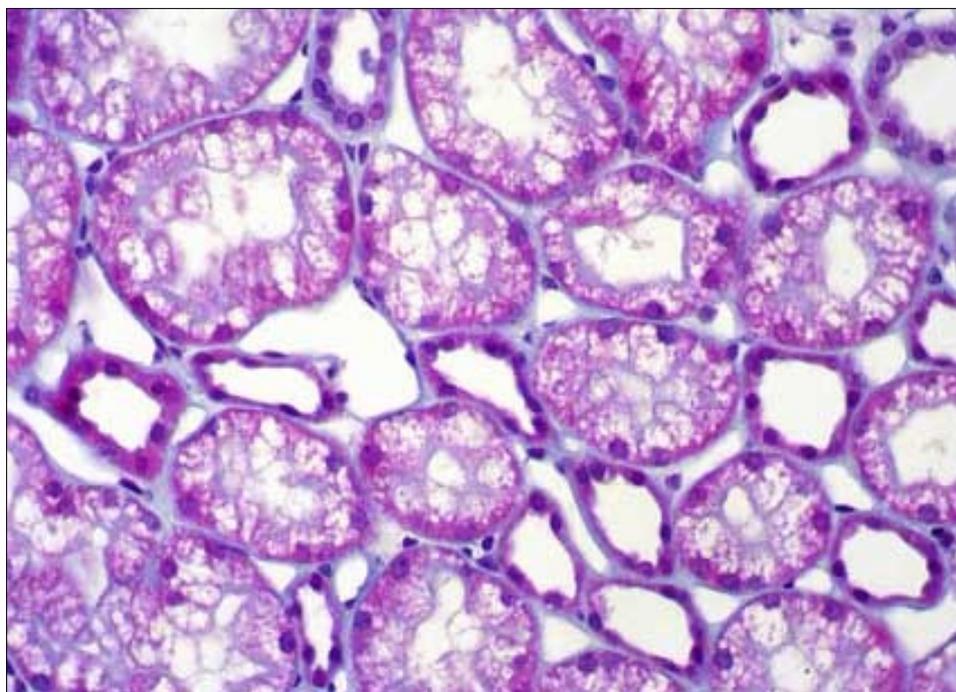


Figura 13. Nefrosis osmótica por manitol. Se observa una sutil transformación vacuolar del epitelio tubular, con dilatación y edema intersticial, y clínica de IRA (*De Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. Am J Kidney Dis 2008; 51(3):491-503*).

En otro estudio, la dosis total media de manitol que provocó IRA en pacientes con función renal normal fue de 295 ± 143 g administrada durante 2 – 5 días¹¹⁶, por lo que se recomienda que en presencia de insuficiencia renal se debería administrar la dosis menor eficaz de manitol¹⁴⁷.

Algunos factores predisponentes, como la hipotensión arterial, la sepsis, los agentes nefrotóxicos o la enfermedad renal preexistente, pueden favorecer la aparición de IRA o reducir el umbral de dosis tóxica acumulada durante el tratamiento hiperosmolar con manitol¹¹⁶.

b) Alteraciones electrolíticas

La hiponatremia, hipocloremia, hiperpotasemia, acidosis, y gap osmolar elevado son los trastornos electrolíticos observados tras la administración de manitol a grandes dosis^{147,150,152,158}. La hiponatremia aparece durante o inmediatamente después de la infusión de manitol y regresa a los niveles previos a los 30 min de finalizada la infusión¹²⁶. La hiponatremia puede ser dosis-dependiente y requerir hasta 24 h para su normalización cuando se utilizan dosis elevadas de manitol¹²⁶. Además, la hiponatremia mantenida inducida por manitol puede provocar edema cerebral¹⁵⁴; sin embargo, la administración prolongada de manitol con una reposición de fluidos inadecuada puede provocar hipernatremia por pérdida renal de agua libre¹⁵¹.

Asimismo, durante la administración de manitol se puede producir una disminución de bicarbonato sérico debido a una dilución intravascular por recambio de fluidos intracelulares con bajo contenido de bicarbonato¹⁵². De igual modo, se va a producir un aumento significativo del potasio sérico que puede asociarse a alteraciones electrocardiográficas^{151,152,158}.

c) Complicaciones por expansión de volumen

La sobrecarga de volumen con edema pulmonar asociado es un efecto secundario grave de la administración de manitol¹⁵⁰. No obstante, la exacerbación de una insuficiencia cardíaca crónica o la aparición de edema agudo de pulmón son poco frecuentes después de la administración de manitol, excepto en pacientes con insuficiencia renal preexistente o disfunción cardíaca. Por el contrario, se ha demostrado que la administración prolongada de manitol puede causar una deshidratación grave.

d) Efectos cardiovasculares

Se ha demostrado en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria una correlación fuerte entre la hipotensión arterial y la administración rápida de manitol, secundaria al descenso de las resistencias vasculares periféricas¹⁵⁹. También, estos autores demostraron una correlación significativa entre la dosis administrada de manitol y el descenso de la presión sistólica postinfusión en conejos que recibieron 1 g/kg de manitol al 25%. Estos resultados, que no se observan cuando se utilizan infusiones lentas de manitol, confirman los hallazgos de otros estudios realizados en animales y en humanos^{131,151}. Asimismo, la hipotensión arterial en pacientes con HIC podría ocasionar isquemia cerebral, por tanto se debería evitar la infusión rápida de manitol. Sin embargo, en un estudio prospectivo en pacientes con TCE no observaron descensos significativos en la presión arterial sistólica (PAS) después de una administración rápida de manitol entre 10-20 min¹⁶⁰. Dada la cuantiosa evidencia que demuestra que las infusiones de 10 – 20 min de duración reducen eficazmente la PIC^{119,131,137,139}, por lo que se aconseja evitar la infusión rápida menor de 5 min.

e) Perfusion cerebral y efecto rebote de la PIC

En diferentes situaciones clínicas suele estar lesionada la BHE, por lo que la administración prolongada y repetida de manitol puede producir un efecto rebote sobre la PIC como resultado de la entrada de fluido al compartimento extracelular al invertirse el gradiente osmótico¹⁶¹⁻¹⁶⁴.

La ruptura de la BHE puede provocar una acumulación de manitol en tumores y áreas de infarto cerebral, demostrado en un estudio reciente por medio de espectroscopia de resonancia magnética nuclear en pacientes con meningioma, sobre todo en el área tumoral y peritumoral, después de una dosis de manitol de 0,5 g/kg¹⁶⁵. En la actualidad las implicaciones clínicas de este estudio en relación con el uso prolongado de manitol no han sido aclaradas con otros estudios.

Por otro lado se ha comprobado que la elevación de PIC durante el tratamiento con manitol podría ser secundaria a pérdidas hídricas importantes que causarían hipovolemia, descenso de la oxigenación cerebral, y vasodilatación cerebral¹³¹, por lo que el mantenimiento de la volemia podría prevenir el aumento de la PIC. Por consiguiente, la contribución del acúmulo de manitol en el cerebro y los cambios en el balance hídrico sobre el efecto rebote de la PIC tras el tratamiento con manitol no ha sido demostrada, si bien la evidencia disponible sobre el depósito de manitol en cerebro después de dosis repetidas debería considerarse en pacientes con edema citotóxico y vasogénico.

2.4.3 Suero salino hipertónico

2.4.3.1 Propiedades farmacológicas

Estudios realizados en seres humanos y animales han demostrado que el SSH es eficaz en el tratamiento de la HIC asociada a lesiones ocupantes de espacio (LOE)^{151,167,172-174}, TCE^{151,167-171,175,176}, HSA¹⁷⁷⁻¹⁸¹, ACV^{182,183} e insuficiencia hepática¹⁸⁴. El aumento de sodio plasmático inducida por el tratamiento con SSH se correlaciona directamente con la PPC e inversamente con la PIC¹⁸⁵, si bien en la actualidad no existe suficiente evidencia que apoye o rechace el uso de SSH respecto al manitol en el tratamiento del TCE. No obstante, aumenta la evidencia que sugiere que el SSH puede resultar más eficaz que el manitol en el tratamiento de la HIC^{151,165,166,168,186,187}.

El efecto del SSH sobre la PIC se logra no sólo mediante su efecto osmótico reduciendo el contenido de agua intracerebral^{167,188}, sino también por sus propiedades hemodinámicas (p.ej., TCE con shock asociado), que incluyen un aumento del fluido extracelular, GC y PAM^{175,186,189,190}. El coeficiente de reflexión elevado del SSH junto con una baja permeabilidad de la BHE hace del SSH un agente osmótico efectivo. Por tanto, la administración de SSH aumenta el sodio y la osmolaridad plasmática, creando un gradiente osmótico entre el compartimento intravascular y el intersticio cerebral en las áreas con una BHE intacta, que permite el movimiento de agua desde el compartimento extravascular al intravascular, dando lugar a una disminución de la PIC.

Asimismo, el SSH aumenta el FSC regional (FSCr) y la oxigenación tisular cerebral presumiblemente por deshidratación del endotelio cerebrovascular y de eritrocitos^{167,187,191}. El SSH también actúa como agente antiinflamatorio reduciendo la adhesión de las células polimorfonucleares a la microvasculatura en el TCE¹⁹²⁻¹⁹⁵.

2.4.3.2 Dosificación y formas de administración

En la actualidad no existen recomendaciones claras para la administración de SSH, dependiendo su indicación del equipo médico y del centro hospitalario. Algunos autores utilizan el SSH profilácticamente en pacientes con riesgo de aumento de la PIC para mantener niveles de sodio elevados, mientras que otros lo utilizan para evitar la herniación uncal aguda o para corregir la hiponatremia en pacientes con TCE. Frecuentemente, se utiliza el SSH como terapia adyuvante en pacientes tratados con manitol, de forma secuencial o en combinación^{175,189,190}. Sin embargo, debido a la seguridad y propiedades favorables del SSH, se ha propiciado que aumente su indicación como fármaco osmótico de primera elección, si bien la evidencia científica disponible en la actualidad es escasa.

El SSH se puede administrar en bolus o en infusión intravenosa continua utilizando concentraciones que oscilan entre el 3% y el 23,4%^{175,181,183}. En la actualidad no hay estudios que demuestren la superioridad de una concentración determinada de SSH; sin embargo, es importante considerar la dosis osmolar total en el tratamiento con SSH.

Diversos autores han demostrado la eficacia de la infusión intravenosa continua de SSH al 3% a dosis de 0,1-2,0 ml/kg/h con valores de sodio sérico entre 145-155 mEq/l^{189,172}. Además, recientes estudios indican que el tratamiento con SSH para conseguir una osmolaridad sérica mayor de 350 mOsm/l produce una reducción clínicamente significativa en el edema cerebral en pacientes con ACV o LOE intracraneal¹⁸⁸. Sin embargo, hasta la fecha no se han elaborado unas guías de recomendación clínica para la utilización del SSH en infusión y unos objetivos específicos de concentración óptima de sodio sérico.

En pacientes pediátricos con TCE, la infusión continua durante 72 h de SSH al 3% es eficaz en el tratamiento de la HIC. Asimismo, se demostró una correlación inversa entre la concentración de sodio sérico y la PIC así

como una correlación directa con los valores de PPC¹⁹⁶⁻¹⁹⁷. Igualmente, en pacientes pediátricos con TCE se demostró una disminución significativa en las elevaciones de PIC y un aumento de la PPC cuando fueron tratados con infusión intravenosa de SSH¹⁹⁸.

Por otro lado se ha constatado, que en pacientes adultos la causa de la HIC y la duración del tratamiento osmótico puede afectar la eficacia de la infusión de SSH. Qureshi et al¹⁹⁹ demostraron que la infusión de SSH reduce la PIC en pacientes donde la etiología de la HIC se debía a TCE o a edema tumoral, pero no en pacientes con hemorragia intracraneal o ACV. También se observó una reducción del desplazamiento cerebral en el grupo de pacientes tratados con la infusión de SSH, aunque sugiriendo un efecto limitado sólo a 72 h. Posteriormente, los mismos autores demostraron que una infusión prolongada (>72 h) de SSH se relaciona con una mayor mortalidad y necesidad de coma barbitúrico²⁰⁰. Mientras que las diferencias entre los grupos de tratamiento y control complican la generalización de estos estudios, la literatura sugiere que la infusión de SSH podría lograr una reducción de PIC por periodos <72 h, aunque este efecto no se mantiene con infusiones más duraderas²⁰¹.

La administración intravenosa rápida en bolus de SSH se utiliza con frecuencia en pacientes con HIC²⁰¹⁻²⁰³ y en algunos pacientes en combinación con infusión continua¹⁹⁶. Una dosis en bolo de SSH 3% (300 ml; 308 mOsm/dosis) aumenta el sodio sérico de 141 a 146 mEq/l en 20 min, normalizándose los valores de sodio sérico a los 60 min de la administración de SSH²⁰³. Otros autores comprobaron un aumento del sodio sérico durante 2 h tras la administración de una dosis en bolus de 4 ml/kg de SSH al 7,5% (14 mOsm/kg)^{198,201}.

Asimismo, se ha documentado que la administración de SSH al 7,5% en bolus de 250 ml (641 mOsm/dosis) consigue reducir la PIC en pacientes con HIC refractaria al tratamiento con manitol, así como un aumento de la PPC y de la oxigenación tisular cerebral sin efectos adversos relevantes^{175,204}

²⁰⁷. Coincidiendo con estos resultados, Schwarz et al observaron en pacientes con HIC por TCE grave que la administración de dosis bolus de 30 ml de SSH al 23,4% (342 mOsm/dosis) causaban una disminución significativa de la PIC¹⁸³. Además, la administración en bolus del SSH evita temporalmente la herniación cerebral transtentorial en estos pacientes, por más que los datos clínicos sugieren que el SSH puede ser, si no más eficaz, al menos semejante al manitol cuando se administra en bolus, ya que reduce la PIC en aquellos pacientes en los que incluso el manitol ha fracasado^{175,181,190}.

2.4.3.3. Efectos sistémicos

a) Efectos renales

La administración de SSH favorece la diuresis debido a la eliminación de sodio urinario²⁰⁸⁻²¹¹ por el aumento en la presión de perfusión renal y de la tasa de filtración glomerular, y por la disminución en la absorción de sodio. En pacientes con lesión hipofisaria y cirugía auricular^{212,213} se observó una menor respuesta natriurética al SSH, sugiriendo la participación de la liberación de péptido natriurético atrial (PNA)^{214,215}. Predomina la natriuresis y diuresis, a pesar de que el SSH también se asocia a la liberación de ADH debido a cambios osmóticos celulares^{212,216} que se atribuyen a una supresión de ADH por activación vagal y liberación de PNA^{214,217}.

A pesar del estímulo natriurético, es frecuente la hipernatremia. La administración de bolus de 250 ml de SSH al 7,5% puede incrementar el sodio sérico hasta 160 mmol/l²¹⁸. No obstante, los cambios del sodio y de la osmolaridad se solucionan con rapidez debido a la reducción del aclaramiento renal de agua libre²¹⁹. La carga aumentada de sodio en el túbulo distal provoca una pérdida aumentada de potasio para mantener el equilibrio glomerular, produciendo hipopotasemia.

b) Efectos cardiovasculares

Los bolus de SSH se asocian a expansión de volumen^{218,220-222}. Henschen et al²²³ observaron que la administración de un bolus de 100 ml de suero salino 1-M (molar) en pacientes neuroquirúrgicos provocaba un incremento de 270 ml en el volumen intravascular, probablemente debido al trasvase intravascular de fluidos procedentes del espacio intersticial e intracelular. Esta expansión se mantuvo durante 8 min recuperándose a los 20 min.

El SSH provoca un incremento en el GC, debido a un efecto inotrópico directo²¹⁸, en ausencia de cambios en la presión de enclavamiento capilar pulmonar. Asimismo, existe una vasodilatación precapilar a nivel renal, coronario y esplácnico. Debido al estímulo vagal por activación de osmoreceptores pulmonares, se asocia una vasoconstricción en arterias y venas en territorio musculoesquelético²²⁴. No hay cambios en las resistencias vasculares sistémicas, aunque la PAM aumenta debido al aumento del GC y volumen intravascular²¹⁸.

c) Efectos hematológicos

La administración de SSH en el *shock* hemorrágico tiene un efecto inmunomodulador²²⁵⁻²²⁹. La hipotensión arterial en el *shock* hemorrágico induce una supresión inmunológica que favorece la aparición de sepsis grave a pesar de una adecuada reanimación con fluidos isotónicos²²⁵. La hipoxia tisular parece mediar en la disfunción de la inmunidad celular. Sin embargo, la utilización de SSH favorece la rápida recuperación inmunitaria debido al estímulo de linfocitos T con activación de proteín-tirosin-quinasa, protein quinasa activada por mitógenos o p38^{228,229}. Además, revierte la inmunosupresión inducida por prostaglandina E₂²²⁶ y la supresión esplenocitaria mediante el descenso de interleuquina 4^{226,227}. Coimbra et al encontraron una incidencia menor de sepsis post-*shock* en ratones

reanimados con SSH²²⁵, así como la atenuación de bacteriemia y daño multiorgánico post-reanimación. Algunos factores influyentes asociados al SSH pueden ser un tiempo corto de reperfusión y una mejoría de la perfusión en la microcirculación. Asimismo, el SSH ralentiza la agregación plaquetaria con liberación aumentada de ATP plaquetario²³⁰, y a dosis elevadas promueve la disfunción plaquetaria y la hemorragia²³¹.

d) Efectos pulmonares

El SSH mejora el intercambio gaseoso y la P_aO_2 ²¹⁹ debido a la reducción del volumen extravascular pulmonar²³². Asimismo, afecta al tono arteriolar pulmonar dependiendo de la velocidad y concentración administrada, produciendo constricción venosa o arteriolar pulmonar por aumento de concentración del ion Na^+ ^{233,234}.

2.4.3.4 Reacciones adversas

El estado hiperosmolar creado tras la administración de SSH puede causar insuficiencia renal, además de alteraciones electrolíticas secundarias al desplazamiento de fluidos como hipercloremia²³⁵ e hipernatremia²³⁶.

Se han descrito otro tipo de complicaciones relacionadas con la administración intravenosa de SSH como tromboflebitis, isquemia tisular o trombosis venosa profunda^{203,237}. Además, existe el riesgo de producir una mielinolisis central pontina con el uso de SSH, sobre todo tras el tratamiento agresivo de la hiponatremia en pacientes desnutridos o alcohólicos crónicos, aunque no es frecuente en situaciones de hipernatremia inducida en pacientes con natremia normal para el tratamiento de la HIC^{238,239}.

a) Efectos renales

Se ha observado IRA oligúrica asociada a hipernatremia (sodio sérico >160 mEq/l) en pacientes con grandes quemaduras que han sido reanimados y tratados con SSH. Sin embargo, la observación de IRA asociada a la utilización de SSH en pacientes neurológicos es limitada, por lo que se recomienda una monitorización estrecha de los niveles de sodio sérico en los pacientes tratados con SSH para conseguir una osmolaridad sérica entre 320-330 mOsm/l y un sodio sérico entre 155-165 mEq/l¹³⁵.

En pacientes pediátricos tratados con SSH se demostró una correlación directa entre los valores de creatinina y el sodio sérico, si bien no desarrollaron IRA a pesar de presentar una osmolalidad sérica media de 331 mOsm/l²⁴⁰. Estos resultados han permitido incluir en las guías clínicas sobre el tratamiento del TCE en pediatría la administración de SSH a dosis de 0,1 – 1 ml/kg para conseguir una osmolalidad sérica menor de 360 mOsm/l en lugar de menor de 320 mOsm/l con la utilización de manitol²⁴¹.

Igualmente, en un estudio realizado en adultos ingresados en cuidados intensivos donde se comparó SSH al 3% con NaCl 0,9%²³⁷, se observó un aumento significativo en el sodio sérico asociado a aumento de la creatinina en los pacientes en riesgo de desarrollar HIC con sodio sérico < 140 mEq/l tratados con SSH; sin embargo, no se evidenció un aumento del riesgo relativo de desarrollar IRA. Estos resultados sugieren que la IRA es una complicación poco frecuente del tratamiento con SSH y que los niveles de sodio sérico y la osmolalidad sérica mayor de 145 mEq/l y 330 mOsm/l, respectivamente, no se asocian necesariamente con un riesgo aumentado de insuficiencia renal.

b) Alteraciones electrolíticas

La hipernatremia durante el tratamiento con SSH se asocia con otras alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia transitoria^{203,235} ya que se normaliza rápidamente tras el cese de la infusión²⁰³. Kolsen-Petersen et al demostraron que el SSH al 7,5% a 4 ml/kg aumenta significativamente el sodio y cloro sérico así como disminuye el potasio que se normaliza a la hora de iniciada la infusión²³⁵. Asimismo, estos investigadores observaron que se producía una expansión extracelular e intravascular por medio de líquido pobre en bicarbonato procedente de la célula y consecuentemente una reducción significativa y transitoria del pH²³⁵.

Este efecto es más importante tras la administración de SSH cuando se compara con el manitol¹⁸⁴, aunque los descensos del pH observados tras 20 min post-infusión se normalizan por lo general a los 60 min. Por otra parte, el lactato sérico disminuye durante este periodo²⁰³, debido a una mejoría de la perfusión tisular secundaria al aumento del GC, PAM y flujo microvascular observado en estudios de resucitación cardiovascular con SSH^{187,191-194}. Por tanto, debido a estas alteraciones hidroelectrolíticas observadas durante el tratamiento con SSH se recomienda una monitorización de electrolitos séricos y balance hídrico adecuados para evitar alteraciones electrolíticas significativas.

c) Mielinolisis pontina central

La mielinolisis pontina central (MPC) es una complicación asociada al tratamiento hiperosmolar con SSH debido a un aumento rápido de los niveles de sodio sérico, causando una desmielinización de la sustancia blanca en el SNC o específicamente en la protuberancia. Actualmente, no se ha descrito la aparición de MPC durante el tratamiento de la HIC con SSH, si bien puede aparecer durante la corrección rápida de una hiponatremia²⁴², sobre todo en pacientes malnutridos o con etilismo crónico (fig. 14)²⁴³.

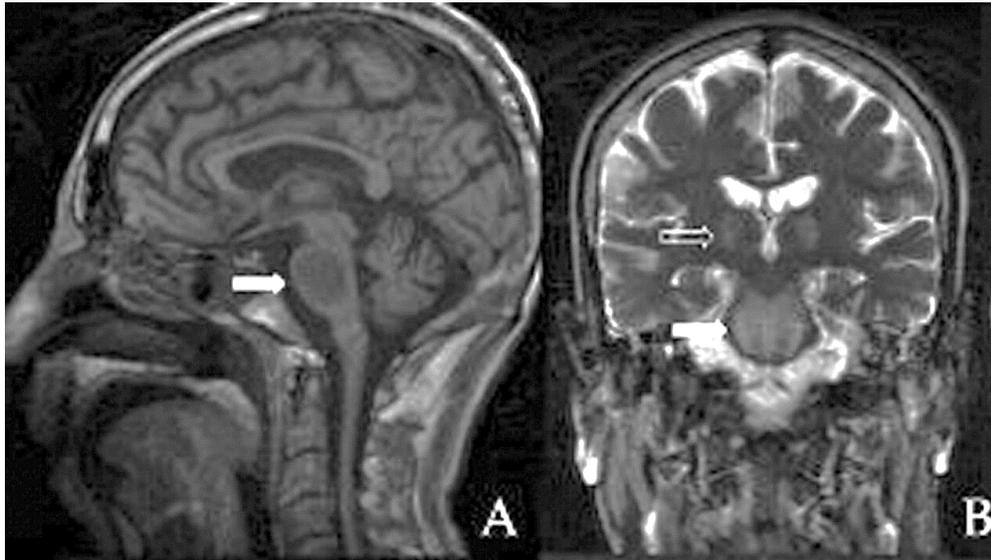


Figura 14. A) TC sagital T1; B) TC axial FLAIR. Paciente con MPC tras hipernatremia. A) Las imágenes muestran una lesión pontina central simétrica (flechas) con afectación además de fibras periféricas, con forma típica en tridente y áreas de difusión restringida. B) Se observan lesiones talámicas simétricas (flecha abierta) (De Rego I, Vieira D, Correia F, Pereira JR. Multiple brain lesions in a young man with hypernatraemia. *BMJ Case Rep* 2012; 8:1-2).

d) Hemólisis aguda

Un problema común relacionado con la administración de SSH es la precipitación de una hemólisis intravascular según estudios realizados en perros con hemorragia grave²⁴⁴, aunque estos resultados no son de aplicación en humanos, ya que, a diferencia de la mayoría de mamíferos incluido el hombre, la membrana de los eritrocitos del perro es deficitaria en ATPasa Na/K²⁴⁵. Además, el análisis in vitro no reveló evidencia de hemólisis con eritrocitos humanos²⁴⁶.

e) Flebitis y necrosis regional por infusión intravenosa

La práctica clínica habitual en muchos centros implica disponer de un acceso venoso central antes de infundir soluciones hiperosmolares, con el propósito de prevenir la flebitis, tromboflebitis séptica o necrosis regional.

Hay poca investigación clínica para apoyar o rechazar esta práctica clínica, así como no existe suficiente evidencia para aceptar un valor umbral de osmolalidad por encima del cual se requiera un acceso venoso central. Aún más importante, si bien las infusiones prolongadas de fluidos hiperosmolares por vía periférica se asocian con un aumento de complicaciones vasculares periféricas, no hay datos que demuestren que la terapia con SSH deba posponerse hasta disponer de un acceso venoso central. Los datos relativos a infusiones prolongadas de soluciones hiperosmolares proceden de estudios sobre nutrición parenteral total administradas por vena periférica. La incidencia de tromboflebitis durante la infusión periférica de una solución hiperosmolar de 829 mOsm durante 24 h fue del 4% a los 2 días, aumentando la incidencia al 14% a los 14 días. Por otra parte, la infusión de una solución hiperosmolar de 1044 mOsm produjo una incidencia del 27% y del 73% a los 2 y 14 días, respectivamente²⁴⁷. Estos mismos autores concluyeron que las soluciones administradas en infusión continua de 2 a 14 días muestran una correlación estadísticamente significativa y dosis-dependiente con la aparición de complicaciones vasculares, sugiriendo que la administración periférica prolongada de fluidos hiperosmolares podría estar contraindicada.

Respecto a la administración de SSH en bolus, se ha observado una incidencia de flebitis menor. Un estudio realizado en ovejas tratadas con SSH al 7,5% más dextrano-70 al 6% administrado en bolus por vena cefálica no evidenció cambios histológicos de lesión venosa²⁴⁸. Asimismo, no se comunicaron complicaciones vasculares en un estudio en pacientes con politraumatismo e hipotensión arterial tratados con SSH en bolus a nivel prehospitalario²⁴⁹. Coincidiendo con estos resultados, en un estudio multicéntrico sobre pacientes que recibieron tratamiento prehospitalario con SSH 7,5% más dextrano-70 6%, no se observaron complicaciones vasculares periféricas²⁵⁰. Estos resultados sugieren que la rigidez de los protocolos que recomiendan un acceso venoso central para la administración de SSH, sobre todo en situaciones de urgencia, no se fundamenta en la evidencia científica actual.

f) Fenómeno rebote de la PIC

Después del tratamiento de la HIC con agentes osmóticos, la PIC puede de nuevo elevarse rápidamente alcanzando los valores previos al tratamiento. Este fenómeno se denomina “rebote” y se produce especialmente tras la administración de manitol que induce una compensación osmótica dentro del SNC por el aumento de las concentraciones intracelulares de electrolitos. La administración repetida de agentes osmóticos, especialmente en pacientes con compliance cerebral reducida, provocarían cambios ligeros de volumen intracerebral que resultaría en un aumento significativo de la PIC, causando el fenómeno de rebote, por lo que la administración de dosis repetidas o infusión continua de los agentes osmóticos sin tiempo para su aclaramiento podría contribuir en la aparición de este fenómeno²⁵¹.

2.4.4 Manitol *versus* suero salino hipertónico

Los estudios en animales que comparan la administración de manitol y SSH sugieren una seguridad y eficacia similares¹⁵¹. Un estudio realizado en modelo ovino con TCE compara la administración de SSH al 7,5% con manitol al 20%, sin encontrar diferencias significativas entre los dos agentes osmóticos respecto a cambios hemodinámicos (PAM, FC), gasto urinario, pH sérico, PIC y PPC. El descenso en el contenido de agua cerebral fue similar en ambos grupos, así como la seguridad de los dos agentes osmóticos¹⁷³. Por el contrario, en modelos de ratón con trauma cerebral¹⁶⁸, isquemia¹⁶² y HSA^{171,252} los autores observaron un efecto superior del SSH. En un modelo canino de hemorragia intracerebral, el uso de dosis equiosmolares de manitol (1 g/kg), SSH al 3% (5,3 ml/kg) y SSH al 23,4% (0,7 ml/kg) evidenció que los tres agentes osmóticos provocaban un descenso rápido de la PIC, aunque el grado de reducción fue mayor en los perros tratados con SSH. A los 120 min, el SSH al 3% logró una reducción de PIC significativamente mayor que los otros agentes, y el SSH mostró un contenido de agua cerebral menor y una PPC mayor cuando se comparó con el manitol¹⁷⁴.

Si bien los resultados de estudios en modelo animal sugieren que el manitol y el SSH tienen unos efectos fisiológicos y clínicos comparables, la variabilidad en los resultados demuestra el papel crítico de los análisis en humanos. Varios estudios recientes han demostrado que dosis equiosmolares de manitol y SSH presentan una eficacia similar cuando se usan en monoterapia inicial para el tratamiento de la HIC en humanos²⁵³; sin embargo, el SSH reduce la PIC resistente al tratamiento con manitol^{175,198,201}. En un estudio comparativo con dosis equiosmolares de manitol al 20% y SSH al 7,45% para tratamiento de la HIC, los autores observaron una reducción significativa de la PIC en ambos grupos (45 y 35%, respectivamente)²⁵⁴. En pacientes con TCE, el SSH al 7,5% provocó una mayor reducción de la PIC cuando se comparó con el manitol al 20%, con un porcentaje mayor de pacientes resistentes al tratamiento con manitol que mostraron una mayor incidencia y duración de la HIC¹⁶⁶. Por otra parte, se ha constatado que la disminución de la PIC fue mayor y más duradera durante el tratamiento con SSH al 7,5% más dextrano al 6% cuando se comparó con el manitol²⁵³. Coincidiendo con estos resultados,

diferentes autores demostraron la eficacia del SSH al 7,45% en reducir la PIC en pacientes refractarios al tratamiento con manitol al 20%^{198,201,252}.

Wu et al observaron que el SSH al 3% proporcionaba una relajación encefálica superior al manitol 20% durante cirugía intracraneal electiva por tumor cerebral supratentorial²⁵⁵. Asimismo, en un metaanálisis que incluye 36 estudios en humanos tratados con SSH y/o manitol para el tratamiento de la HIC se comprobó que el SSH tiene una eficacia global superior en la reducción de la PIC comparado con los pacientes tratados con manitol²⁵⁶.

Los autores de los diferentes estudios realizados sobre la eficacia y seguridad del tratamiento de la HIC con manitol o SSH coinciden en que es necesaria la realización de ensayos clínicos comparativos a gran escala que evalúen no solo los efectos sobre la PIC, sino también los resultados clínicos inmediatos y a largo plazo.

2.5 Hemostasia en el paciente neuroquirúrgico

Los trastornos hemostáticos pueden generar complicaciones hemorrágicas y/o eventos tromboembólicos, a menudo graves, en los pacientes neuroquirúrgicos. Las causas del deterioro de la coagulación son múltiples y pueden estar relacionadas tanto con neoplasias cerebrales, traumatismo, procedimientos quirúrgicos complejos y daño cerebral, así como el uso de fármacos anticoagulantes y antiagregantes previo a la cirugía²⁵⁷.

2.5.1 Fisiología de la hemostasia

A pesar de que el modelo clásico de la coagulación de las vías intrínseca y extrínseca resulta útil para comprender las alteraciones en las pruebas convencionales de laboratorio, no explica adecuadamente los procesos de coagulación in vivo. Un nuevo modelo ha sido desarrollado, que tiene en cuenta las superficies celulares como base para el desarrollo de la hemostasia (modelo celular de Hoffman)²⁵⁸.

El complejo proceso de la hemostasia se determina mediante la interacción de células endoteliales y subendoteliales, plaquetas, leucocitos, factores de coagulación, así como inhibidores de la coagulación (fig. 15). Las tres principales fases en este proceso son la iniciación, amplificación y propagación.

2.5.1.1 Fase de iniciación

La lesión vascular implica la exposición al espacio intravascular del factor tisular (FT), que se une al factor VII circulante para formar el complejo FT-VIIa. Este paso inicial conlleva la activación del factor X y IX (definido como el “bucle Joso”) sobre las células portadoras del FT (fase de iniciación). Debemos considerar que la exposición intravascular del FT puede ser resultado del crecimiento invasivo de un tumor, o bien por su expresión

sobre la superficie de leucocitos estimulados en relación con procesos inflamatorios agudos o crónicos²⁵⁷.

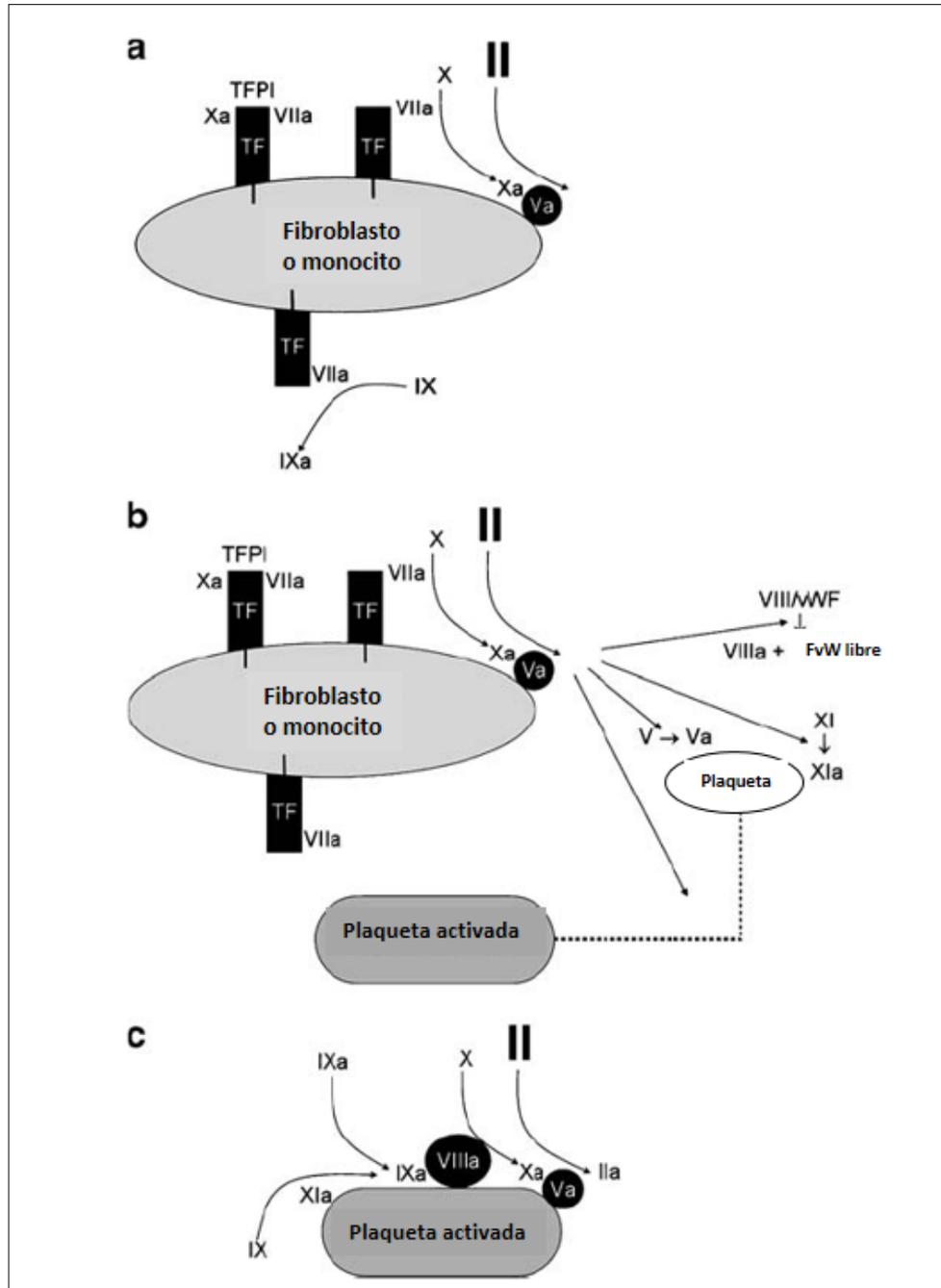


Figura 15. Las tres fases del modelo celular de activación de la coagulación. a) La iniciación de la coagulación ocurre sobre células que portan el FT, mientras el factor Xa se une a su cofactor Va para activar trombina de forma limitada; b) La amplificación de la señal procoagulante por trombina (IIa) mediante factores activadores, factor XI y plaquetas; c) La explosión de trombina requerida para una hemostasia efectiva se genera sobre la superficie plaquetaria durante la fase de propagación. (Modificado de Gerlach R, Krause M, Seifert V, Goerlinger K. Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients. Acta Neurochir 2009; 151: 873-900).

2.5.1.2 Fase de amplificación

Las plaquetas se agrupan en el lugar de la lesión mediante adhesión a la matriz subendotelial, intercedido por la interacción entre el colágeno, factor de von Willebrand (FvW) y los receptores GP Ib sobre la superficie plaquetaria. Durante la fase de iniciación, el factor Xa (activado) genera una pequeña cantidad de trombina, insuficiente para producir un coágulo de fibrina estable, si bien más tarde induce la activación de plaquetas y otros factores enzimáticos de la coagulación (factores XI, VIII y V) en lo que se denomina fase de amplificación. Las plaquetas activadas liberan tromboxano, así como el contenido de sus gránulos (ADP, serotonina, FvW, factor plaquetario 4, calcio y factores de coagulación), produciendo la activación y agregación de más plaquetas. Además, alteran su superficie mediante la expresión de fosfolípidos de carga negativa (mecanismo “flip-flop”) para facilitar la unión del factor de la coagulación mediada por calcio²⁵⁷.

2.5.1.3 Fase de propagación

La posterior activación de los factores de la coagulación y la consiguiente generación de trombina tienen lugar sobre la superficie de las plaquetas activadas (fase de propagación). La trombina por sí misma potencia su generación mediante la activación de los factores XI, VIII y V, produciendo una explosión de trombina suficiente como para escindir el fibrinógeno y activar el factor XIII, así como una enzima del tipo carboxipeptidasa B, llamada inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI). Los monómeros de fibrina solubles polimerizados se entrecruzan por medio de la intervención del factor XIIIa. Así pues, la fibrina y las plaquetas forman un coágulo estable anclado a la matriz extracelular debido al entrecruzamiento de la fibrina con proteínas de adhesión²⁵⁷.

2.5.1.4 Fibrinólisis fisiológica

La fibrinólisis es el último proceso, por el cual se elimina la fibrina innecesaria para la hemostasia, con el fin de completar la reparación del vaso y restablecer el flujo vascular. Los principales activadores fisiológicos de la fibrinólisis son el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el activador urinario del plasminógeno (u-PA), que difunden desde las células endoteliales y convierten el plasminógeno, un zimógeno del plasma absorbido en el coágulo de fibrina, en plasmina. La plasmina degrada el polímero de fibrina en pequeños fragmentos, o productos de degradación de la fibrina, que se eliminan por el sistema monocito-macrófago. En general, la plasmina no actúa sobre el fibrinógeno disuelto debido a la presencia de plasmina en la superficie del coágulo de fibrina, el cual se protege contra el inhibidor²⁵⁹.

Aunque la plasmina también puede degradar el fibrinógeno, la reacción se produce a nivel local, por varios motivos: 1) el t-PA y algunas formas del u-PA activan el plasminógeno de forma más efectiva cuando está absorbido por el coágulo de fibrina; 2) cualquier molécula de plasmina que pase a la circulación es rápidamente neutralizada por la α 2-antiplasmina, principal inhibidor de la plasmina; y 3) las células endoteliales y plaquetas liberan el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), que bloquea directamente la acción del t-PA y previene la lisis temprana del coágulo²⁵⁹.

2.5.2 Monitorización de la coagulación

A la hora de realizar una aproximación diagnóstica de las alteraciones de la coagulación, es preciso realizar una buena anamnesis y detallada exploración física del paciente. La clínica, basada en signos y síntomas, antecedentes de hemorragias, o historia de coagulopatía pueden resultar de ayuda para realizar un diagnóstico aproximado. Adicionalmente existe un variado grupo de técnicas analíticas y exploraciones complementarias que permiten un diagnóstico más preciso y evaluar la gravedad de la patología.

2.5.2.1 Pruebas de laboratorio habituales de la coagulación

a) Recuento de plaquetas

El recuento de plaquetas continúa siendo un componente de referencia en las pruebas de cribado de las anomalías de coagulación. La cifra de plaquetas en sangre se suele medir por μL ($\times 10^9/\text{L}$). La sangre entera se diluye en soluciones de oxalato amónico al 1% que destruye los eritrocitos y mantiene las plaquetas, leucocitos y reticulocitos. El recuento se realiza con la cámara de Neubauer con objetivo de 40 aumentos. Otro método de conteo manual es el método de Rees-Ecker, que diluye la sangre entera a concentraciones de 1:100 con una solución de azul de cresilo que tiñe las plaquetas de color azul brillante²⁶⁰.

b) Tiempo de protrombina

El tiempo de protrombina (TP) valora la actividad de la vía extrínseca y común de la hemostasia mediada por el plasma, siendo de gran interés en el diagnóstico de deficiencias de factores de la vía extrínseca de la coagulación, tanto hereditarias como adquiridas. El TP mide el tiempo en segundos que necesita una muestra de sangre activada para coagular. Para

su activación se mezclan preparaciones con FT en combinación con trombina, plastina y calcio en la muestra, que induce la formación de complejos FT-VII. Para detectar la formación del coágulo se emplean métodos ópticos o mecánicos con dispositivos manuales, semiautomáticos o automáticos. Por lo general, el valor normal del TP oscila entre 10 y 13 s, prolongándose en casos de déficit de factores VII, X, V, protrombina o fibrinógeno, así como ante la presencia de anticoagulantes²⁶⁰. La sensibilidad de la tromboplastina utilizada como reactivo de la prueba es variable, limitando la capacidad de comparar resultados entre laboratorios, por lo que se introdujo el INR (International Normalized Ratio) como medio de normalizar los resultados entre los diferentes laboratorios.

c) Tiempo de tromboplastina parcial activada

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) se utiliza en el diagnóstico de déficits de factores de la vía intrínseca y común de la hemostasia, tanto hereditarias como adquiridas, así como en la monitorización de tratamientos anticoagulantes y detección de inhibidores de la coagulación. Determina el tiempo en segundos necesario para que acontezca la formación del coágulo utilizando como agentes reactivos la tromboplastina, calcio, fosfolípidos, y un activador de la vía intrínseca como el caolin, celite, sílice coloidal o el ácido elágico, que permite por su carga negativa la activación del factor VII. Para determinar el TTPa se emplean métodos ópticos o mecánicos con dispositivos manuales, semiautomáticos o automáticos. El valor normal oscila entre 30 y 40 s, siendo necesario reducciones del 30-40% de lo normal para diagnosticar alteraciones en el TTPa. La prolongación del TTPa se observa en la enfermedad de Von Willebrand, síndrome de Bernard Soulier, trombostenia de Glanzmann o hipofibrinogenemia²⁶¹.

d) Tiempo de trombina

El tiempo de trombina (TT) se utiliza para evaluar la conversión del fibrinógeno en fibrina tras añadir trombina a una muestra de plasma. El reagente de trombina fragmenta el fibrinógeno en polímeros de fibrina. Asimismo, se utilizan métodos ópticos o mecánicos con dispositivos manuales, semiautomáticos o automáticos. Su valor normal es de 10 a 16 s. En casos de contaminación de la muestra con heparina, el sulfato de protamina puede restablecer el valor normal²⁶².

e) Concentración de fibrinógeno

Existen diversas técnicas para medir la concentración de fibrinógeno, como los métodos de precipitación o desnaturalización, métodos turbidimétricos, técnicas inmunológicas, medición ultravioleta de la fibrina en el coágulo y el ensayo basado en el método de Clauss, que es el método actual de referencia. Según el método de Clauss, la concentración de fibrinógeno es directamente proporcional al tiempo de trombina del plasma diluido. Se realiza una curva de calibración con concentraciones conocidas de fibrinógeno enfrentadas a los TT. Así, el resultado de la concentración de fibrinógeno en cada paciente se obtiene de la curva de calibración mediante el empleo de los diferentes tiempos de coagulación, siendo los valores de referencia entre 150 y 350 mg/dl. Esta técnica evalúa la formación de un coágulo detectable, por lo que los inhibidores de la polimerización de fibrina prolongarán los tiempos de coagulación provocando una infraestimación artificial de la concentración de fibrinógeno²⁶³. Una variación de este método es el fibrinógeno derivado, que consiste en medir la absorbancia máxima del coágulo obtenido en la dosificación del tiempo de protrombina; este método se correlaciona bien con el método Clauss si los niveles de fibrinógeno son normales, pero existen diferencias si los niveles son muy altos o muy bajos.

f) Productos de degradación del fibrinógeno

Una elevación en los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) representa un aumento en la actividad fibrinolítica. Existen trastornos en los que frecuentemente se observa una elevación de los PDF como las enfermedades hepáticas y renales, complicaciones postquirúrgicas, determinados tumores, infarto de miocardio y otras enfermedades vasculares, trombosis, embolismo pulmonar y coagulación intravascular diseminada (CID)²⁶⁰. La detección de los PDF se realiza mediante reacciones de tipo antígeno-anticuerpo. Para esta técnica se necesita una muestra de sangre en un tubo que contiene trombina, evitando así el fibrinógeno residual, así como un inhibidor de la fibrinólisis para evitar fibrinogenolisis in vitro. La muestra se mezcla con partículas de látex recubiertas de anticuerpos monoclonales PDF humanos en porta de vidrio durante un tiempo concreto, observando al final de este periodo el resultado al microscopio para comprobar si ha habido aglutinación²⁶⁰.

g) Dímeros-D

Los dímeros-D son marcadores específicos de degradación de la plasmina, representando un producto de degradación de la fibrina producido a partir del factor XIIIa y su interacción con la fibrina. Su interés radica como marcador de CID con fibrinólisis secundaria, aunque pueden aumentar en diferentes situaciones clínicas como el tromboembolismo arterial y venoso, cirugía reciente y/o traumatismo, cirrosis hepática o insuficiencia renal. La medición de dímeros-D se realiza en plasma con citrato, EDTA o heparina, y también en suero. La muestra del paciente se mezcla con partículas de látex revestidas con anticuerpos monoclonales anti-dímeros-D en un porta durante un tiempo concreto, observando al microscopio la eventual presencia de aglutinación una vez finalizado este periodo. Para medir la cantidad de dímeros-D en la muestra, se realizan diluciones y se repite el procedimiento^{260,264}.

h) Otros métodos

Se ha documentado recientemente la utilidad de la medición de los niveles plasmáticos de α 2-antiplasmina para evaluar la aparición de fibrinólisis, ya que se ha demostrado una asociación entre la disminución de α 2-antiplasmina y los procesos de fibrinólisis postraumática²⁷⁴. Por otro lado, las técnicas de enzimoanálisis (ELISA) permiten detectar los niveles de t-PA, PAI-1, TAFI o el complejo plasmina-antiplasmina (complejo PAP), siendo éste último un marcador robusto de actividad fibrinolítica²⁶⁵.

2.5.2.2 Pruebas de coagulación a pie de cama (point-of-care)

En la actualidad se dispone de una serie de sistemas analíticos sensibles y específicos para monitorizar la coagulación a pie de cama del paciente o en el lugar de asistencia del paciente (point-of-care testing, POCT), aplicable en un contexto perioperatorio, que permiten dirigir el tratamiento con fármacos hemostáticos y componentes sanguíneos sin los retrasos inherentes a las pruebas de laboratorio²⁶⁶⁻²⁶⁸.

Los sistemas comercialmente disponibles de POCT aplicables en el perioperatorio, incluyen fundamentalmente las medidas viscoelásticas de la coagulación y las pruebas de función plaquetaria.

a) Medidas viscoelásticas de la coagulación

Continuamente se ha realizado la monitorización de la hemostasia y de las alteraciones de la coagulación mediante la utilización de pruebas de coagulación efectuadas en el laboratorio como el TP y el TTPa, aunque no

obstante estas pruebas rutinarias nunca han sido indicadas para la predicción de hemorragia en el paciente clínico^{269,270}. No existe una correlación del sangrado excesivo con la prolongación del TP y TTPa, si bien se asocia a una elevada incidencia de mortalidad en determinados pacientes²⁷¹. La explicación a la ausencia de correlación clínica de las pruebas estándar de monitorización de la coagulación reside en que muestra una parte concreta y definida de la hemostasia²⁷². Por ello, y con ánimo de conseguir el desarrollo de una técnica de evaluación global del complejo sistema de la coagulación, surgieron las técnicas viscoelásticas, como la TEG, ROTEM y el analizador viscoelástico de la función plaquetaria y coagulación (Sonoclot). El aspecto exclusivo de los sistemas de monitorización viscoelástica reside en su capacidad para determinar todo el espectro de la formación del coágulo desde la generación inicial de las hebras de fibrina hasta la retracción y fibrinólisis final²⁷³⁻²⁷⁵.

Las técnicas viscoelásticas de monitorización de la coagulación se desarrollan *ex vivo*, mediante el uso de sangre total no tratada con anticoagulantes, o bien sangre citratada y recalcificada previamente a su análisis²⁷⁶. La muestra de sangre se coloca en una cubeta desechable que se mantiene a una temperatura de 37° C, donde se inserta más tarde una pequeña clavija. Mediante un sistema detector se realiza la medición de la coagulación, siendo en el TEG un alambre de torsión y en el ROTEM un detector óptico. La cubeta y la clavija se colocan en un ángulo de 4°45', siendo la cubeta la que gira en el caso del TEG o bien la clavija es la que oscila en el ROTEM²⁷⁶ (fig. 16). Posteriormente, cuando el sensor detecta el inicio de la coagulación, los datos se transfieren a un ordenador donde mediante un software específico permite generar una gráfica con la información recibida. Esta gráfica está dividida en varias partes, reflejando cada una de ellas las distintas etapas del proceso de la hemostasia como son los tiempos de coagulación, la cinemática, la fuerza del coágulo, firmeza máxima y la fibrinólisis²⁷⁶ (fig. 17).

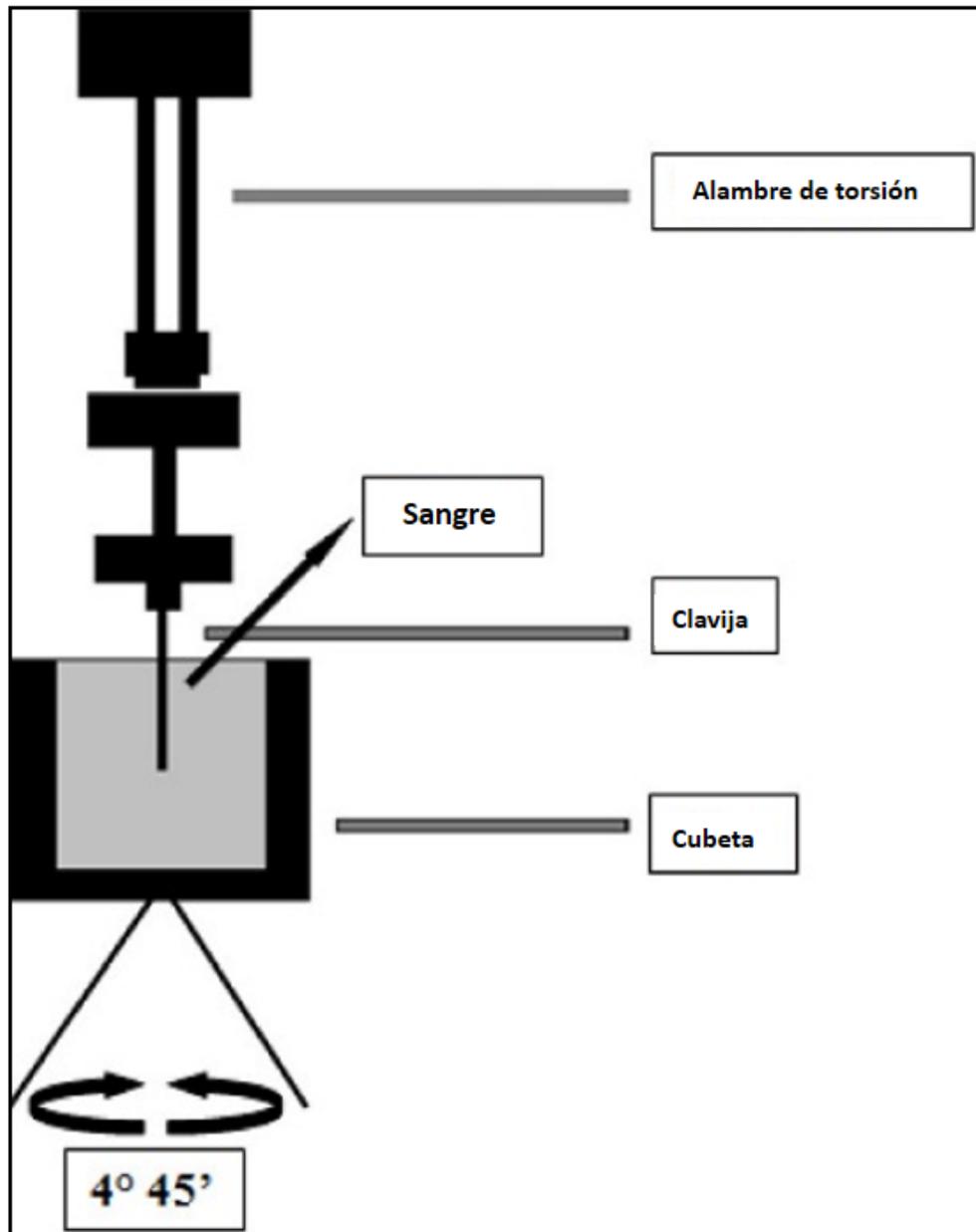


Figura 16: Principios de la tromboelastografía. Las propiedades viscoelásticas del trombo se miden insertando sangre total en la cubeta. Un alambre de torsión suspende una clavija sumergida en la cubeta y se conecta a un transductor mecánico. La clavija rota 4°45' imitando el lento flujo venoso y activando la coagulación. La velocidad y firmeza del coágulo se mide de varias formas, actualmente por ordenador, y depende de la actividad del sistema de coagulación, plaquetas y fibrinólisis (*Adaptado de da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thrombelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2013; 16:21-29).*

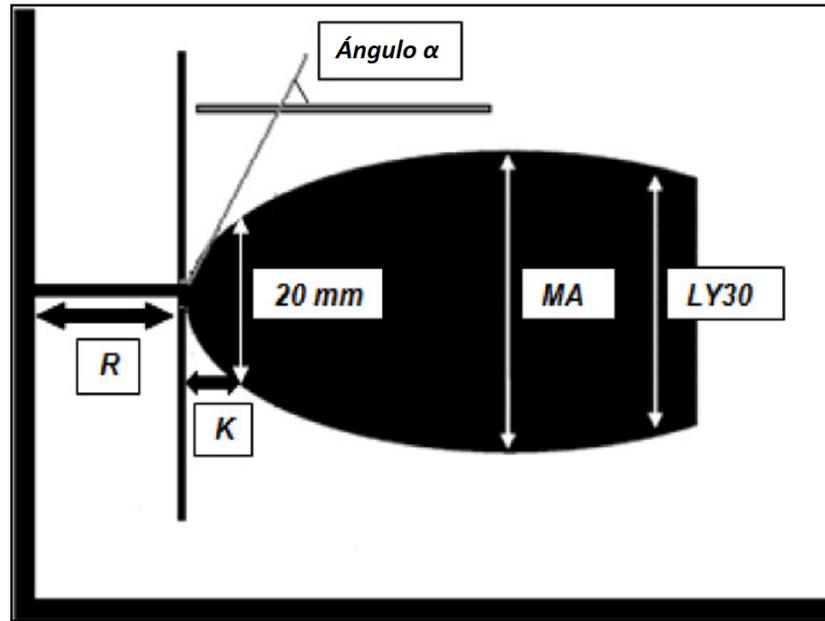


Figura 17: Curva de trazado de TEG normal. R(s) = tiempo desde el comienzo del test hasta la formación inicial de fibrina; K(s) = tiempo hasta lograr un cierto nivel de firmeza (amplitud de 20mm); ángulo α ($^{\circ}$) = mide la velocidad a la que la fibrina se acumula y estabiliza, evaluando la tasa de formación del coágulo; MA (mm) = representa la firmeza final del coágulo de fibrina; LY30 (%) = disminución porcentual de amplitud tras 30' post.MA, evalúa el grado de fibrinólisis (*Adaptado de da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thrombelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2013; 16:21-29*).

La técnica de TEG para la evaluación de la hemostasia ha sido aplicada para la investigación en humanos desde 1948, siendo desarrollada por Hartert como una técnica de evaluación de las propiedades viscoelásticas de la coagulación en sangre total bajo condiciones de bajo rozamiento²⁷³. En la actualidad las pruebas que miden la viscoelasticidad se han hecho populares, debido a los numerosos estudios realizados, sobre todo en la monitorización y tratamiento de pacientes con alteraciones hemostáticas²⁷⁷⁻²⁸¹. En la figura 18 se muestra los trazados en el TEG relacionados con diferentes situaciones clínicas.

Hoy en día, la TEG se utiliza ampliamente en la monitorización de la hemostasia en una gran variedad de situaciones clínicas, sobre todo durante el perioperatorio de cirugía cardíaca y en el trasplante hepático²⁸². Estudios recientes han demostrado que el riesgo de hemorragia perioperatoria disminuye si se utiliza la TEG como una de las estrategias de prevención del sangrado quirúrgico²⁸³; p.ej., la administración del factor de coagulación

VIIa, precisa de la TEG para la monitorización y predicción de la respuesta del paciente²⁸⁴. Asimismo, se ha demostrado que pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios sometidos a cirugía cardiaca presentan menos complicaciones hemorrágicas si se monitoriza la coagulación mediante TEG²⁸⁵, dato importante debido a la elevada incidencia de complicaciones hemorrágicas durante la cirugía cardiaca.

La técnica de TEG no es un sustituto de las pruebas de coagulación realizadas en el laboratorio como el TP o TTPa, aunque ofrece información adicional y puede guiar la transfusión de sangre. Además, la TEG puede emplearse como prueba en el lugar de asistencia del paciente o POCT, requiriendo múltiples calibraciones diarias y manejo por personal entrenado. Aunque puede ofrecer datos parciales en minutos, la realización completa de la prueba puede durar tanto como las pruebas de laboratorio. Las variables más importantes derivadas de la TEG son la firmeza del coagulo y la fibrinólisis, siendo la firmeza del coagulo el parámetro que determina que la hemorragia es debido por una coagulopatía, fundamental en la aplicación de guías clínicas de transfusión sanguínea.

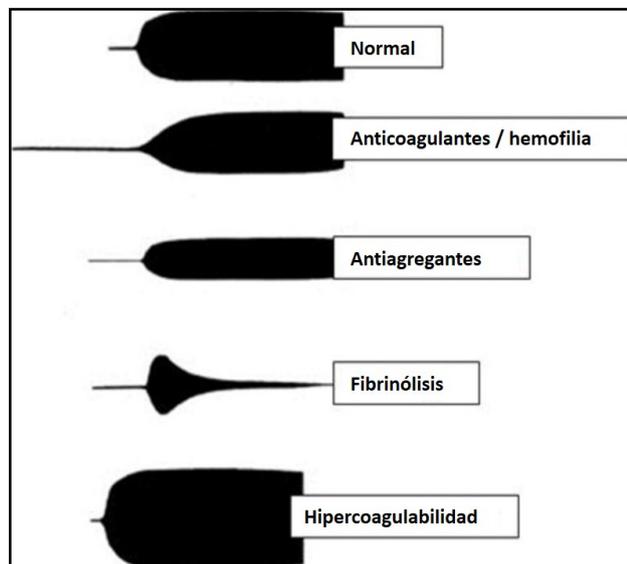


Figura 18. Ejemplos de trazado normal y anormal en el TEG. Normal (R,K, α y MA son normales); tratamiento con anticoagulantes o paciente hemofílico – déficit de factores de coagulación (R,K prolongados y α y MA reducidos); antiagregantes o disfunción plaquetaria (R normal, K prolongado y MA reducido); fibrinólisis (R normal y MA con reducción progresiva); e hipercoagulabilidad (R, K reducidos y MA aumentado) (*Adaptado de da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thrombelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2013; 16:21-29.*)

Una evolución de la técnica de TEG desarrollada en los últimos años ha sido la técnica de ROTEM, que junto a otros dispositivos como el analizador Sonoclot²⁷⁵ permite evaluar las propiedades viscoelásticas de la formación del coágulo en sangre total citratada y recalcificada o no citratada²⁸⁶, proporcionando representaciones gráficas así como parámetros numéricos como el CT (tiempo de coagulación), CFT (tiempo de formación del coágulo), MCF (máxima firmeza del coágulo), A10 (amplitud a los 10 minutos del inicio de la formación del coágulo), ángulo α (velocidad de formación del coágulo), así como la evaluación de la fibrinólisis: índice de lisis a los 30 min (LI30), índice de lisis a los 45 min (LI45), índice de lisis a los 60 min (LI60) o lisis máxima (ML)²⁸⁷. La técnica de ROTEM perfeccionó el procedimiento de TEG original y añadió modificaciones en los test para facilitar un diagnóstico diferencial, identificando situaciones como la deficiencia de fibrinógeno, trombocitopenia, generación prolongada del trombo debido a varios déficit de factores de la coagulación, presencia de heparina, así como una estabilidad alterada del coágulo debida a cuadros de hiperfibrinólisis y déficit de factor XIII²⁸⁷.

Los test que podemos utilizar por medio de ROTEM incluyen el EXTEM, FIBTEM, APTM, INTEM y el HEPTM. En la figura 19 se muestra un trazado normal de ROTEM tras la utilización de los test EXTEM y FIBTEM. El test EXTEM emplea el FT recombinante para activar y evaluar la coagulación a través de la vía extrínseca²⁸⁷. En el test FIBTEM, la citocalasina D, un inhibidor plaquetario, permite la evaluación de la contribución del fibrinógeno a la firmeza del coágulo²⁸⁷. Comparando los resultados de FIBTEM y EXTEM es posible diferenciar una trombopenia de una dis- o hipofibrinogenemia. En el test APTM, la aprotinina inhibe la fibrinólisis, cuya magnitud se evalúa mediante la comparación de los resultados de los test EXTEM y APTM²⁸⁷. El test INTEM usa ácido elágico como activador de contacto para analizar el estado general de la coagulación a través de la vía intrínseca²⁸⁷. El test HEPTM puede ser útil para detectar efectos anticoagulantes específicos²⁸⁷.

Las medidas viscoelásticas como POCT de la coagulación presentan algunas limitaciones, como la falta de especificidad asociada a los hallazgos anómalos e interpretación cualitativa que han impedido su estandarización³⁰⁸. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la reproducibilidad de los parámetros del ROTEM no estuvo influenciada por su realización en el lugar de asistencia del paciente o, de forma alternativa, en las pruebas realizadas en el laboratorio²⁸⁹. Diversos factores pueden influir en los parámetros determinados por el ROTEM, como son la edad, sexo, o el uso de anticonceptivos orales²⁹⁰; la consideración de estos factores es necesaria cuando se utiliza el ROTEM para monitorizar la hemostasia.

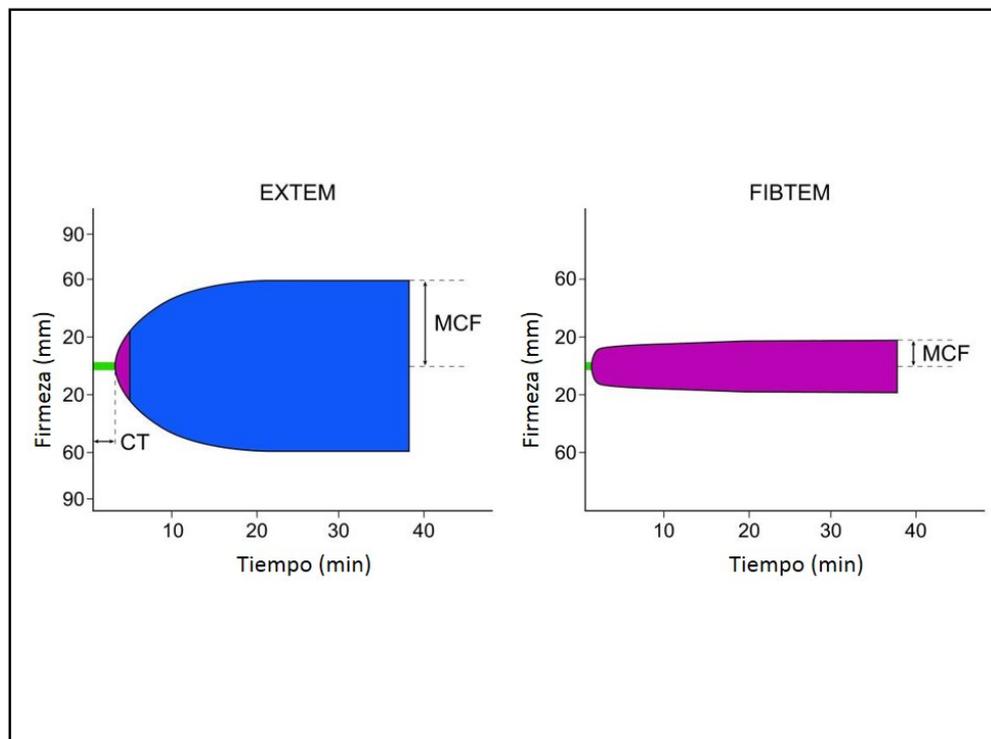


Figura 19. Parámetros de tromboelastometría rotacional (ROTEM): tiempo de coagulación (CT), firmeza máxima del coágulo (MCF) en los test EXTEM y FIBTEM. (Adaptado de Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, Kozek-Langenecker S et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM®)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care*. 2010; 14(2): R55).

En pacientes neuroquirúrgicos, el uso de TEG mostró un estado de hipercoagulabilidad durante la cirugía, siendo estos cambios más pronunciados en pacientes sometidos a craneotomía que en pacientes

sometidos a procedimientos espinales²⁹¹. La tromboplastina, un activador de la vía extrínseca de la cascada de la coagulación, es liberada durante la cirugía intracraneal y podría contribuir al estado de hipercoagulabilidad²⁹².

Una revisión sistemática ha demostrado que el uso de TEG o ROTEM en pacientes politransfundidos reduce el sangrado quirúrgico y las necesidades de transfusión tanto de plaquetas como de plasma fresco congelado (PFC), aunque el uso de sistemas viscoelásticos no afectó la supervivencia de los pacientes²⁹³. En pacientes quirúrgicos, el manejo de la coagulación guiado por POCT reduce significativamente la trasfusión de sangre y hemoderivados, y por consiguiente mejora el pronóstico²⁹⁴.

b) Pruebas de función plaquetaria

A pesar de que los parámetros viscoelásticos pueden detectar una disfunción plaquetaria, su sensibilidad y especificidad son limitadas. Los métodos de laboratorio disponibles para detectar una disfunción plaquetaria son la ergometría óptica y la flujocitometría con anticuerpos marcados con colorantes fluorescentes; análisis de laboratorio complejos, de coste elevado y que requieren mucho tiempo. Por fortuna disponemos de análisis de función plaquetaria diseñados para usar en el lugar de asistencia del paciente, como el tiempo de hemorragia, analizador de la función plaquetaria HemoSTATUS, el Rapid Platelet Function Analyzer y el Plateletworks²⁹⁵⁻²⁹⁹.

Tiempo de hemorragia

Este análisis simula la lesión de un vaso en presencia de ADP o adrenalina, ambos potentes activadores plaquetarios. Mide el tiempo que tarda en ocluirse la herida por un trombo. Este método evalúa la función plaquetaria detectando alteraciones en el número y funcionalidad plaquetaria e integridad vascular²⁹⁵. Entre los métodos descritos destaca el método de

Duke, que consiste en realizar un corte con lanceta en el lóbulo de la oreja. Posteriormente se desarrolló la técnica por Ivy mediante una presión constante de 40 mmHg y posterior incisión en el antebrazo, utilizándose aún hoy en día. El valor normal suele ser entre 1 y 9 minutos²⁹⁵, siempre que el paciente no tome tratamiento anticoagulante.

Analizador de la función plaquetaria HemoSTATUS

Este método aprovecha la capacidad del factor activador plaquetario para acelerar la formación del coagulo del tiempo de coagulación activada con caolín. Se ha demostrado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca una relación fuerte entre la disfunción plaquetaria determinada por medio de este análisis y la incidencia de complicaciones hemorrágicas. Asimismo, la velocidad de coagulación máxima determinada con este analizador mejoró tras la administración de desmopresina o de plaquetas²⁹⁷.

Rapid Platelet Function Analyzer

El Rapid Platelet Function Analyzer es un análisis turbidimétrico automatizado de la función plaquetaria en sangre total que evalúa la capacidad de las plaquetas para fijarse a cuentas de poliestireno recubiertas de fibrinógeno. Su funcionamiento es sencillo y constituye un método rápido para usar a la cabecera del enfermo, aunque no están claras sus posibles aplicaciones en el perioperatorio.

Plateletworks

El Plateletworks utiliza un hemocitómetro para realizar recuentos de plaquetas en muestras de sangre total en presencia o ausencia de agonistas estimulantes plaquetarios como el colágeno o el ADP, proporcionando un

parámetro directo de la agregación plaquetaria que se correlaciona de forma razonable con los analizadores basados en el laboratorio²⁹⁸⁻²⁹⁹.

Los progresos en la investigación de la hemostasia y la trombosis a nivel molecular han contribuido a la innovación en las pruebas efectuadas en el lugar de asistencia del paciente, permitiendo tomar decisiones informadas sobre la necesidad de transfusión o tratamiento con fármacos hemostáticos para reducir las complicaciones hemorrágicas perioperatorias.

2.5.3 Trastornos hemostáticos en el paciente neuroquirúrgico

Las alteraciones de la hemostasia en neurocirugía puede aumentar la incidencia de complicaciones hemorrágicas que podrían causar muerte o déficit neurológico, siendo la etiología multifactorial y relacionada con neoplasias cerebrales, complejidad quirúrgica, lesión cerebral o fármacos.

2.5.3.1 Parénquima cerebral y sistema de coagulación

Existe una creciente evidencia que sugiere que el parénquima cerebral normal, así como diferentes tumores cerebrales, tienen una influencia local sobre la coagulación y fibrinólisis. El FT, principal iniciador de la coagulación, se expresa en abundancia en el tejido cerebral normal³⁰⁰, así como en tumores astrocíticos, según el grado de malignidad³⁰¹. Por otro lado, los pacientes con daño cerebral grave presentan concentraciones de FT significativamente superiores a aquellos con daño moderado³⁰². Existen datos contradictorios en cuanto a la expresión tumoral de tPa, así Goh et al. demostraron hasta un 50% de expresión en meningiomas en comparación con glioblastomas³⁰⁴, mientras que Sawaya et al. encontraron que los tumores benignos contenían tres veces más tPa que los malignos, aunque no hubo

correlación entre el tPa plasmático y el tisular³⁰⁵. La actividad fibrinolítica total se redujo en un 15% en pacientes con tumor maligno, con un descenso de tPa y aumento de proteína C³⁰⁶. Además, muestras tisulares de diferentes tumores se asociaron a una inhibición variable de plasmina³⁰⁷. Los pacientes con glioblastoma y metástasis intracerebral mostraron concentraciones plasmáticas mayores del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)³⁰⁸, reflejando un mecanismo compensatorio frente al estado procoagulante en pacientes con estos tumores.

Así pues, tanto los tumores cerebrales³⁰⁹ como el daño cerebral³¹⁰ presentan una influencia directa sobre la coagulación y fibrinólisis. Esto explicaría, al menos en parte, la frecuente aparición de trombosis vascular intratumoral en glioblastomas, o la alta incidencia de complicaciones tromboembólicas sistémicas como la trombosis venosa profunda^{311,312} o embolismo pulmonar³¹³ debidos a un estado procoagulante asociado en pacientes neuroquirúrgicos. Los pacientes con glioma de alto grado presentan asimismo una predisposición genética similar a los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (condiciones trombofílicas como mutación del gen de protrombina o factor V de Leiden)³¹⁴.

2.5.3.2 Alteraciones hemostáticas perioperatorias en el paciente neuroquirúrgico

En pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos urgentes resulta difícil obtener una anamnesis adecuada debido a la alteración del estado de conciencia o la necesidad de intubación y sedación, siendo asimismo complicado obtener un análisis detallado de la hemostasia o la capacidad fibrinolítica mediante los test clásicos de laboratorio. En los pacientes sin traumatismo cerebral, las alteraciones hemostáticas pueden no ser evidentes hasta que la cirugía haya comenzado. Además, los test de laboratorio pueden demorarse 30-60 min, por lo que los POCT resultan de

interés en este subgrupo de pacientes, fundamentalmente la TEM y agregometría de impedancia²⁵⁷.

Las alteraciones de la coagulación durante la cirugía electiva pueden ser debidas a coagulopatía, disfunción plaquetaria, hiperfibrinolisis o CID^{316,317}. En un estudio en pacientes con coagulopatía intraoperatoria no filiada, se evidenciaron niveles inferiores intraoperatorios de factor XIII que los pacientes sin coagulopatía, lo que ocasionó una pérdida de firmeza del coágulo asociada a un incremento de hemorragia intraoperatoria³¹⁸. Algunos autores atribuyen estas alteraciones a la hiperfibrinolisis, o de forma secundaria a la CID^{319,320}, si bien la primera puede detectarse fácilmente mediante TEM, y el déficit de factor XIII sólo en parte³²¹. Igualmente, el deterioro hemostático puede ser preoperatorio sin relevancia clínica y amplificarse durante la cirugía, así como una nueva coagulopatía intraoperatoria puede ser debida a hemorragia, hemodilución y consumo de factores de la coagulación, siendo el fibrinógeno el primer factor de la coagulación que alcanza niveles críticos durante el sangrado masivo^{322,323}. El equilibrio entre hemostasia y fibrinólisis puede estar alterado en los tumores cerebrales, tras TCE o como consecuencia de la propia cirugía²⁵⁷. Zetterling et al observaron una incidencia elevada de hematoma postoperatorio en pacientes con altas pérdidas hemorrágicas intraoperatorias, siendo la coagulopatía una consecuencia del sangrado excesivo asociado a la transfusión masiva³²⁴.

La hipotermia aplicada durante neurocirugía (clipaje de aneurismas, cirugía de bypass) o bien el descenso espontáneo de temperatura corporal tras TCE grave y reanimación pueden provocar una coagulopatía no prevista³²⁵, fundamentalmente asociada a acidosis severa³²⁶.

El riesgo de hematoma postquirúrgico es mayor tras cirugía de meningioma (6-8%)^{320,327,328} asociándose con frecuencia a coagulopatía y trombocitopenia o disfunción plaquetaria³²⁰. El 55% de pacientes con complicaciones hemorrágicas postoperatorias fallecieron o presentaron resultados desfavorables, y el 67% presentaban factores de riesgo que podría

haberse corregido³²⁰. De estos factores, el uso de antiagregantes fue el más frecuente (47% de pacientes tratados), y un 16% tomaban anticoagulantes orales. Los efectos de estos fármacos pueden monitorizarse con POCT como la ROTEM.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Este trabajo está dirigido a estudiar los efectos que produce la administración de soluciones equiosmolares de SSH al 3% y manitol al 20% sobre la hemostasia en pacientes neuroquirúrgicos, así como intentar explicar los mecanismos por los cuales estos efectos tienen lugar.

3.1 Hipótesis:

Los trastornos hemostáticos en un paciente neuroquirúrgico son de gran importancia, ya que pueden desencadenar complicaciones hemorrágicas que podrían significar la aparición de secuelas o la muerte. Diversos estudios in vitro han demostrado que tanto el manitol como el SSH interfieren negativamente con varios componentes de la coagulación sanguínea, provocando reducción de la firmeza del coágulo y alteraciones en la formación de fibrina. Sin embargo, en la actualidad, no existen estudios controlados y aleatorizados que analicen en pacientes neuroquirúrgicos los efectos de las soluciones equiosmolares de manitol y SSH sobre la coagulación y sus posibles alteraciones.

A partir de estas observaciones, en nuestro estudio podemos formular dos hipótesis, cuya verificación dependerá de los resultados obtenidos.

1. La **hipótesis de trabajo principal** que la presente Tesis Doctoral pretende refutar o validar es que la administración de soluciones equiosmolares de SSH 3% y manitol 20% provoca alteraciones de la hemostasia que pueden causar complicaciones hemorrágicas en el paciente neuroquirúrgico.
2. Una **segunda hipótesis** que el presente ensayo clínico pretende refutar o verificar es que la tromboelastometría puede evidenciar estas alteraciones de la hemostasia durante la cirugía intracraneal electiva, permitiendo orientar la terapia hemostática.

3.2 Objetivos:

Aparte de verificar o refutar estas hipótesis se han planteado los siguientes objetivos:

1. Describir los efectos de la administración intravenosa de soluciones equiosmolares de SSH 3% y de manitol 20% sobre la hemostasia durante la cirugía intracraneal para procedimientos neuroquirúrgicos electivos, mediante la utilización de pruebas de laboratorio y de tromboelastometría.
2. Correlacionar los cambios producidos en las pruebas de coagulación con los cambios provocados en los parámetros determinados por medio de la tromboelastometría.
3. Describir los efectos de la administración intravenosa de SSH 3% y manitol 20% sobre la relajación encefálica.
4. Detectar posibles efectos secundarios asociados a la administración intravenosa de SSH 3% y manitol 20% mediante la monitorización exhaustiva de parámetros hemodinámicos y bioquímicos (electrolitos, lactato y osmolaridad plasmática).

El conocimiento de los efectos de las soluciones hiperosmolares de SSH y manitol sobre la hemostasia, la relajación encefálica y la hemodinámica sistémica, así como del mecanismo o mecanismos por los cuales afecta a la coagulación permitirá racionalizar su uso en pacientes sometidos a cirugía intracraneal introduciendo un nuevo elemento en el manejo perioperatorio del paciente neuroquirúrgico que parece que no ha sido adecuadamente estudiado.

4. MATERIAL CLÍNICO Y MÉTODOS

4.1 Selección de pacientes

4.1.1 Pacientes

4.1.1.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron de forma prospectiva 60 pacientes intervenidos en el quirófano de neurocirugía por patología intracraneal tumoral, MAV y aneurisma cerebral incidental. Para ser elegible, cada paciente debía de cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Estado físico ASA \leq III.
2. Aclaramiento de creatinina superior a 60 ml/min calculado según la fórmula de Cockcroft.
3. Adecuada función de la médula ósea con Hb \geq 10 mg/l, recuento leucocitario \geq 4.500/mm³ y plaquetas \geq 100.000/mm³.
4. Pruebas de hemostasia preoperatorias dentro de la normalidad.
5. Adecuada función hepática con cifras de bilirrubina \leq 1,5 mg/dl y AST y ALT \leq 80 UI/l.
6. Función cardiopulmonar normal.

4.1.1.2 Criterios de exclusión

Fueron excluidos del estudio los pacientes que presentaron los siguientes criterios:

1. Pacientes menores de 18 años y mayores de 70 años.
2. Osmolaridad sérica medida mayor de 320 mOsm/kg.
3. Hipo o hipernatremia perioperatoria (Na⁺ sérico $<$ 130 o $>$ 150 mEq/l).
4. Tratamiento con manitol o SSH en las 24 horas previas.
5. Enfermedad cardíaca conocida.

6. Evidencia de hepatopatía con valores de bilirrubina $\geq 1,5$ mg/dl y AST y ALT ≥ 80 UI/l.
7. Insuficiencia renal con niveles de ClCr ≤ 60 ml/min calculado según la fórmula de Cockcroft.
8. Pruebas de hemostasia y coagulación preoperatorias anormales.
9. Coagulopatía previa, o tratamiento preoperatorio con anticoagulantes orales o terapia antiagregante en la semana previa a la cirugía.
10. Administración intravenosa de expansores plasmáticos distintos a la albúmina, en los 5 días previos a la intervención.

4.1.2 Soluciones hiperosmolares y reactivos de laboratorio

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron SSH al 3% y manitol al 20% (Manitol al 20%, Lab. Fresenius), administrados a través de un catéter central en recipientes de características similares e iguales etiquetas, preparados por el Servicio de Farmacia del Hospital, para que los investigadores desconocieran la asignación de los tratamientos. Debido a que no disponemos de SSH al 3%, éste fue preparado añadiendo 10,5 ml de cloruro sódico al 20% (NaCl 20%, Lab. Braun Medical) a 100 ml de cloruro sódico al 0,9% (Solución salina fisiológica, Lab. Grifols, SA).

Los reactivos de laboratorio utilizados para la determinación de los parámetros de la ROTEM, incluyeron:

1. Solución EXTEM – S. Lab ROTEM Innovations GmbH. Activación de la coagulación mediante tromboplastina tisular sin citocalasina D.
2. Solución INTEM – S. Lab. ROTEM Innovations GmbH. Activación de la coagulación mediante ácido eláxico.
3. Solución FIBTEM – S. Lab. ROTEM Innovations GmbH. Activación de la coagulación mediante tromboplastina tisular con citocalasina D e inhibición plaquetaria.

4.1.3 Equipamiento médico-sanitario

1. Dispositivo de tromboelastometría de cuatro canales simultáneos (ROTEM®), Pentafarm, AG, Basilea, Suiza) con monitor LCD y set de cubetas y micropipetas (fig. 20).
2. Ordenador personal MacBook Air®.
3. Impresora Canon MP260.
4. Analizador de gases en sangre ABL 800 FLEX. Lab. Radiometer (fig. 21).
5. Jeringa de gasometría arterial. Lab. BD (BD Preset® Eclipse).
6. Sonda de temperatura esofágica. Lab. Covidien.
7. Sensor de índice bispectral. Lab. Covidien (BIS™ Quatro Sensor).
8. Equipo de anestesia Draeger Primus™ (Draeger Medical).
9. Sistema de monitorización hemodinámica Vigileo® (Lab. Edwards).
10. Bomba de infusión electrónica Braun Infusomat Space® (Braun Medical)
11. Sistema Flo-Trac® de monitorización hemodinámica. Lab. Edwards.
12. Manta térmica para quirófano Thermacare® (Lab. Gaymar).
13. Tubo de muestra sanguínea para coagulación, 1,4 ml con 0,14 ml de solución citratada (0,106 mol/l de citrato trisódico). Lab. Terumo (Venosafe®).
14. Tubo de muestra sanguínea para hematología, 5 ml con EDTA K2. Lab. Terumo (Venosafe®).

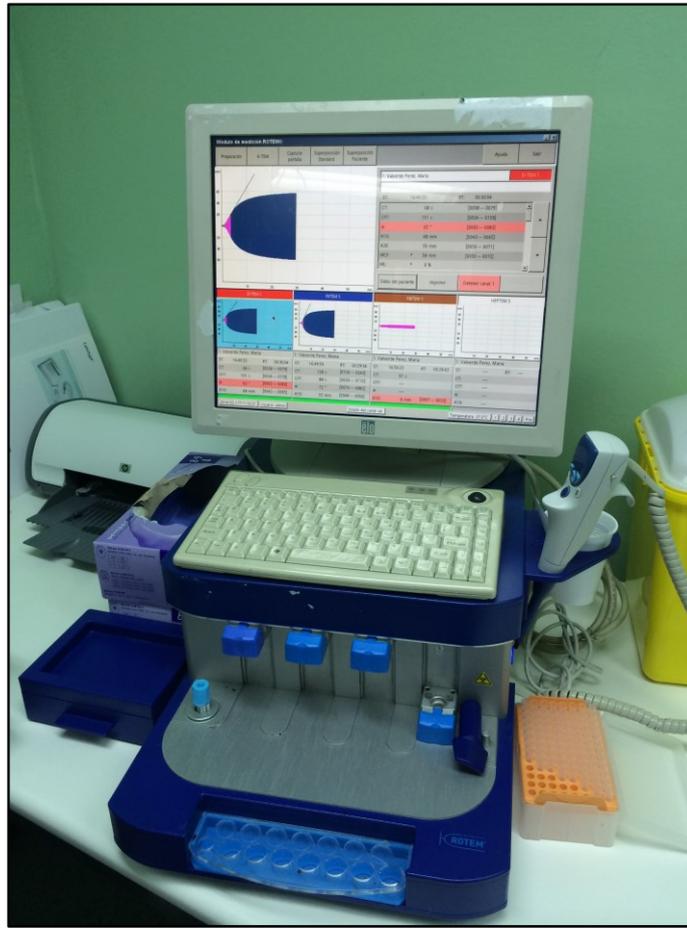


Figura 20. Dispositivo de tromboelastometría ROTEM® de cuatro canales utilizado en nuestro estudio.

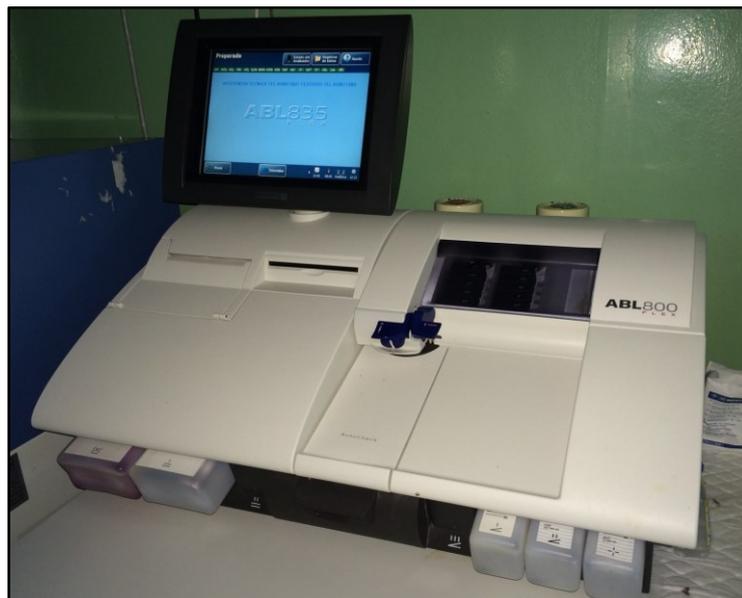


Figura 21. Analizador de gases en sangre ABL 800 FLEX (Lab. Radiometer) utilizado en nuestro estudio.

4.1.4 Programas informáticos

1. Procesador de textos Word (Microsoft, Office 2013) para el tratamiento de la información obtenida.
2. Programa Excel para Windows (Microsoft, Office 2013) para la creación de tablas y gráficos.
3. Programa estadístico SPSS para Windows, versión 22, como base de datos de las variables registradas y análisis estadístico.
4. Programa informático Selene, de aplicación hospitalaria. Mediante este programa de acceso intrahospitalario se accedió a la historia de los pacientes, las exploraciones complementarias, pruebas de imagen (radiografía, TC y RM) así como las pruebas de laboratorio.
5. Búsqueda bibliográfica con Pubmed en Medline. Se emplearon los descriptores “mannitol”, “hypertonic saline”, “blood coagulation”, “thrombelastometry”, “intracranial surgery”, como palabras clave.

4.2 Métodos

4.2.1 Diseño de la investigación

El diseño del trabajo y los protocolos de recogida de datos fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”, con el número MHS/2013 (ver Apéndices). El estudio clínico fue realizado en el quirófano de neurocirugía del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca durante el período de tiempo comprendido entre mayo de 2013 y marzo de 2014.

Se planteó un ensayo clínico prospectivo, randomizado y a triple-ciego en pacientes de ambos sexos sometidos a cirugía intracraneal para procedimientos neuroquirúrgicos electivos en nuestro hospital. La aleatorización se realizó mediante programa informático.

Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos, en función de la administración en el momento de la incisión del cuero cabelludo, de soluciones equiosmolares de 3 ml/kg de manitol al 20% (osmolaridad = 1098 mOsm/l, grupo manitol) o bien de 3 ml/kg de solución de SSH al 3% (osmolaridad = 1026 mOsm/l, grupo SSH) para la relajación encefálica intraoperatoria, según protocolo establecido en el Servicio de Anestesiología y Reanimación. Ambas soluciones se administraron a través de una línea venosa central durante 15 minutos.

Para asegurar el enmascaramiento, el material necesario para la perfusión fue aportado por personal ajeno a la investigación antes de iniciar el procedimiento quirúrgico, de forma que ni el investigador principal, ni el personal de quirófano ni el paciente conocían el contenido real de la solución hipertónica administrada mediante bomba de perfusión volumétrica. Para evitar la cristalización accidental del manitol, se calentaron las soluciones tanto de manitol como de SSH hasta 37° C previamente a su administración intravenosa.

4.2.2 Número de sujetos previsto y estimación del tamaño muestral

En nuestro estudio los parámetros determinados por el ROTEM fueron considerados como variable principal, ya que el objetivo principal del estudio fue, por tanto, estudiar el efecto de las soluciones equiosmolares de manitol y SSH sobre la hemostasia. De acuerdo con los resultados obtenidos por Luostarinen et al⁹, considerando una diferencia mínima significativa entre valores medios de MCF EXTEM de 9 entre los grupos de SSH y manitol, se estimó un poder estadístico del 95% si se consideraba una muestra de 30 pacientes por grupo, con un nivel de seguridad de 0,95 y una proporción esperada de pérdidas del 10 %.

4.2.3 Desarrollo del estudio y evaluación de la respuesta

Tras la aprobación del Comité de Ética de Investigación de nuestro hospital, los datos fueron totalmente anónimos de forma que no resultó posible la

identificación de cada paciente incluido en el estudio. Se aplicó de forma prospectiva un protocolo de recogida de datos para cada uno de los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión. Los datos se obtuvieron durante el manejo perioperatorio del paciente, así como a través de los medios informáticos e historia clínica disponibles en nuestro hospital.

Las variables principales del estudio fueron el estudio tromboelastométrico intraoperatorio, hemograma y pruebas de coagulación, así como la evaluación del estado de relajación encefálica. Asimismo, se evaluó la respuesta en cuanto a los objetivos secundarios del estudio clínico por medio de las variables de la hemodinámica sistémica, osmolaridad sérica y electrolitos, siendo las variables analizadas las siguientes:

4.2.3.1 Variables preoperatorias

1. **Edad** en años.
2. **Sexo**.
3. **Peso** en kg.
4. **IMC o índice de masa corporal** en kg/m^2 .
5. **Aclaramiento de creatinina**, calculado según la fórmula de Cockcroft y expresado en ml/min.
6. **Comorbilidad y tratamiento preoperatorio**. Se recogieron los antecedentes médicos no incluidos en los criterios de exclusión así como los tratamientos crónicos.
7. **Evaluación preoperatoria del riesgo anestésico-quirúrgico** mediante la clasificación del estado físico ASA.
8. **Evaluación neurológica según la escala de coma de Glasgow (SCG)** que evalúa tres parámetros: la apertura ocular, la respuesta verbal y la respuesta motora; el valor más bajo que puede obtenerse es de 3 (1 + 1 + 1), y el más alto de 15 (4 + 5 + 6). Asimismo, se evaluó el estado de consciencia y se realizó una exploración motora y sensitiva.
9. **Localización de la lesión neurológica** según iconografía (RM, TC,....).

10. **Evaluación del efecto masa** según escala de Gordon-Firing: Grado 0, ausencia de efecto de masa; Grado I, compresión de los surcos de la convexidad; Grado II, compresión o colapso ventricular del lado del proceso expansivo; Grado III, a lo anterior se agrega desplazamiento de línea media hacia el lado opuesto; Grado IV, a lo anterior se agrega dilatación del ventrículo lateral contralateral.

11. **Tamaño de la lesión ocupante de espacio** por medio de la fórmula de Pollock et al³²⁹ : volumen = $\pi / 6 . x . y . z$, donde x, y y z son los diámetros máximos en las tres coordenadas cartesianas.

4.2.3.2 Variables intraoperatorias

Las variables intraoperatorias que se registraron para conseguir los objetivos del estudio fueron las siguientes:

1. **Hemoglobina** en g/dl.
2. **Hematocrito** en %
3. **Recuento plaquetario** en unidades/mm³.
4. **Actividad de protrombina** en %.
5. **Tiempo de protrombina** en s.
6. **Tiempo de tromboplastina parcial activada** en s.
7. **Fibrinógeno derivado** en mg/dl.
8. **Dímero D** en ng/ml.
9. **Gasometría arterial** para determinar el pH arterial, lactato (mmol/l), glucosa (mg/dl), electrolitos sodio, potasio, cloruro y calcio (mmol/l), pO₂ (mm Hg) y pCO₂ (mm Hg).
10. **Osmolaridad sanguínea** en mOsm/l determinada por el método crioscópico y **osmolaridad urinaria** en mOsm/l.
11. **Parámetros respiratorios como** la saturación arterial de oxígeno en % (SpO₂), presión de dióxido de carbono telespiratorio en mm Hg (etCO₂) y fracción inspirada de oxígeno (FiO₂ = concentración de O₂/100).
12. **Índice biespectral (BIS)** para monitorización de la profundidad anestésica, basado en un algoritmo matemático complejo sobre datos extraídos del EEG de individuos sometidos a anestesia general. Los

valores de BIS oscilan entre 100 y 0, reflejando el estado despierto y la ausencia de actividad cerebral, respectivamente. Los valores de BIS entre 45 y 60 se consideran adecuados para la anestesia general durante la cirugía.

- 13. Temperatura esofágica** en °C mantenida entre 36°C y 37°C, mediante manta térmica.
- 14. Estudio hemodinámico** que incluyó la medición de la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) expresadas en mmHg, la frecuencia cardíaca (FC) en lat/min, la presión venosa central (PVC) en mm Hg, así como variables derivadas del análisis de la onda del pulso por medio del monitor FloTrac/Vigileo (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), como son el índice cardíaco (IC) en l/min/m², la variabilidad del volumen sistólico (VVS) en %, el índice de volumen sistólico (IVS) en ml/lat/m² y el índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) en din-seg-m²/cm⁵.
- 15. Estudio tromboelastométrico utilizando** los test INTEM-S®, EXTEM-S®, y FIBTEM-S® de cada paciente durante 60 min, registrados con el número de historia clínica del paciente en la estación de tromboelastometría ROTEM® (TEM-International GmbH, Munich, Alemania) disponible en el área quirúrgica (fig.20). Los parámetros evaluados fueron el CT, CFT, ángulo α , y MCF en los test INTEM y EXTEM, así como MCF en FIBTEM (300 μ l de sangre entera por test). Los test EXTEM sirven como pruebas de screening sensibles a deficiencias de factores de la coagulación dependientes de vitamina K, fibrinógeno, factor XIII y plaquetas. El test FIBTEM permite detectar déficit de fibrinógeno o trastornos de la polimerización de la fibrina, p.ej. inducido por disfibrinogenemias, infusión de coloides o deficiencia de factor XIII. El test INTEM activa la fase de contacto de la hemostasia, influyendo en su resultado tanto los factores de coagulación, plaquetas, fibrinógeno y heparina.

Las variables de laboratorio (1-10) se recogieron mediante muestras sanguíneas del paciente en tubos con EDTA (1-3), con citrato sódico (4-

8,16) o tubo de gasometría (9-10). Las variables intraoperatorias anteriormente reseñadas se midieron en cuatro periodos concretos durante la cirugía:

- **T0**, antes de la administración del agente osmótico elegido,
- **T30**, 30 minutos después de la infusión,
- **T120**, 120 minutos después de la infusión,
- **T360**, 360 minutos después de la infusión.

16. Relajación encefálica, que fue evaluada por el cirujano durante la apertura de la duramadre sobre una escala de 4 puntos: 1) perfectamente relajado, 2) relajación satisfactoria, 3) encéfalo tenso, y 4) abultamiento del encéfalo.

17. Diuresis en ml durante el periodo de estudio comprendido entre el inicio de la anestesia hasta 360 min tras la administración de la solución hiperosmolar.

18. Volumen de líquidos administrados en ml durante el periodo de estudio.

19. Balance de líquidos en ml durante el periodo de estudio.

20. Necesidades transfusionales intra y postoperatorias por medio del registro de las unidades de concentrado de hematíes transfundidas en el periodo intraoperatorio.

El tipo de lesión cerebral, localización y tamaño mediante estudio de resonancia magnética (RM) fueron evaluados por el cirujano responsable.

La coagulopatía fue definida, mediante los test de coagulación estándar, como uno o más de los siguientes resultados: TP >14 s, TTPA >35 s, fibrinógeno < 150 mg dl⁻¹, plaquetas < 100 x 10³ ul⁻¹. Asimismo, mediante los resultados de ROTEM, como uno o más de los siguientes resultados: CT > 80 s, CFT > 159 s, MCF < 50 mm (EXTEM), CT > 240 s, CFT > 110 s, MCF < 50 mm (INTEM), y MCF < 9 mm o > 25 mm (FIBTEM).

4.2.3.3 Variables postoperatorias

1. **Momento de la extubación endotraqueal** registrado en horas tras la suspensión de los agentes anestésicos.
2. **Complicaciones neurológicas:** crisis comiciales, hemorragia intracraneal, edema cerebral, debilidad o parálisis muscular, alteraciones en el habla, la memoria, o deterioro de conciencia.
3. **Complicaciones cardiovasculares:** hiper / hipotensión arterial, arritmias cardíacas o la cardiopatía isquémica.
4. **Complicaciones pulmonares:** edema pulmonar neurogénico, atelectasia o la neumonía asociada a la ventilación mecánica.
5. **Otras complicaciones:** oliguria o las alteraciones electrolíticas.
6. **Estancia en Unidad de Reanimación** en días.
7. **Estancia postoperatoria en planta** en días.
8. **Estancia hospitalaria** en días, como suma de las variables 6 y 7.
9. **Evaluación neurológica al alta** mediante escala de coma de Glasgow.
10. **Mortalidad** a los 30 días del procedimiento quirúrgico.

4.2.4 Procedimiento quirúrgico y anestésico

El procedimiento quirúrgico empleado en los pacientes incluidos en el estudio consistió en la cirugía intracraneal electiva para enfermedades neuroquirúrgicas (lesión ocupante de espacio (LOE), aneurisma cerebral y malformación arteriovenosa cerebral) de localización supratentorial e infratentorial.

4.2.4.1 Protocolo de craneotomía

Los diferentes procedimientos neuroquirúrgicos se realizaron por medio de una craneotomía supratentorial o infratentorial

Craneotomía supratentorial

La mayoría de las craneotomías realizadas para patología supratentorial se llevaron a cabo con el paciente en decúbito supino y con la cabeza ligeramente elevada. Los abordajes más habituales fueron el pterigoideo, frontal, parasagital, temporal y occipital. La craneotomía pterigoidea es el abordaje más frecuente utilizado para cirugía supratentorial. Proporciona un acceso a lo largo del ala del esfenoides y de la cisura de Silvio hasta las porciones anterior y medial del lóbulo temporal, el espacio paraselar y supraselar, y la porción superior del clivus, por lo que se utiliza con frecuencia para clipar aneurismas de la circulación anterior, reseca tumores del lóbulo temporal, craneofaringiomas y tumores basales del área paraselar y ala del esfenoides. Se realiza una incisión curvilínea posterior y lateralmente al área frontal por detrás de la línea del cabello y hasta 1 cm por delante del trago de la oreja a nivel del arco cigomático (fig. 22).

La craneotomía frontal proporciona acceso a los lóbulos frontales y ventrículos laterales. Se realiza una incisión de la piel por detrás de la línea del cabello, en paralelo a la sutura coronal bilateralmente (fig. 23).



Figura 22. Abordaje para craneotomía pterigoidea para resección de meningioma de silla turca. (De Arifin MZ, Mardjono I, Sidabutar R, Wirjomartani BA, Faried A. *Pterional approach versus unilateral frontal approach on tuberculum sellae meningioma: Single centre experiences. Asian J Neurosurg.* 2012;7(1):21-4).

Para el abordaje unilateral, se separa el colgajo óseo inmediatamente por encima del arco orbitario y hacia la línea media cerca de la raíz nasal. Para las lesiones bilaterales, como los meningiomas bifrontales extensos, se realiza un colgajo óseo bifrontal (fig. 23)

Para acceder a lesiones por debajo de la convexidad craneal en el lóbulo parietal, el lóbulo occipital y cara posterior del lóbulo temporal o a nivel alto de la bóveda craneal, se realiza un colgajo óseo libre de forma rectangular centrado en el punto de entrada intracraneal.

En las lesiones laterales el paciente se encuentra en supino con el torso rotado 20-39°, mediante la elevación del hombro y pelvis con almohadas o en posición de decúbito lateral con la cabeza rotada al lado contrario de la lesión.



Figura 23. Abordaje para craneotomía bifrontal. (De Aguiar PH, Pulici GA, Lourenco LO, Flores JA, Cescato VA. Preservation of the olfactory tract in bifrontal craniotomy. *Arq Neur Psiquiatr.* 2002;60(1):12-6).

En las lesiones paramedianas por detrás de la sutura coronal, se coloca al paciente en posición semisentada o decúbito lateral con el vértex elevado. Las lesiones parietales requieren que el paciente esté en decúbito lateral o posición semisentada. Para el abordaje parasagital de las lesiones de la hoz, el tercer ventrículo o cuerpo calloso, se realiza una incisión en herradura, con la base lateralmente, para exponer el seno sagital (fig. 24).

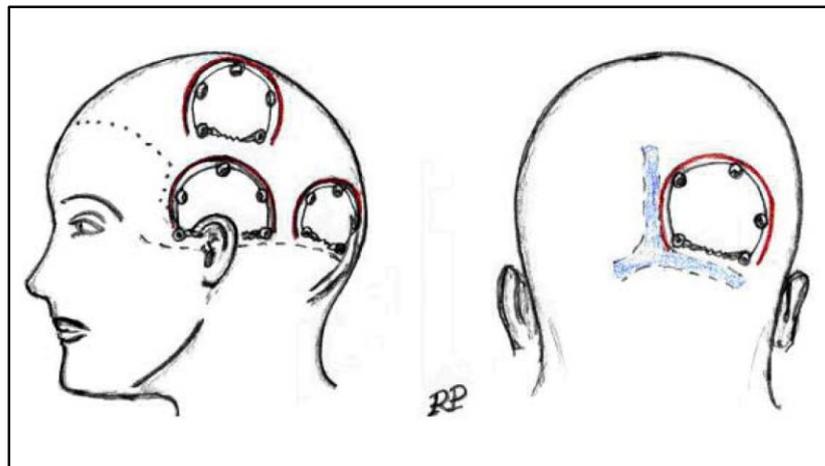


Figura 24. Craneotomías para accesos laterales posteriores y superiores supratentoriales. (De Karagiosov L.: *Técnica Neuroquirúrgica. II Ed.* p 23,39. Editorial Científico-Técnica. La Habana, 1977).

Craneotomía infratentorial

En nuestra institución, el protocolo de craneotomía infratentorial para exploración de la fosa posterior incluye la colocación al paciente en posición de decúbito prono, decúbito lateral o en posición semiprona o en “banco de parque”.

La posición lateral (fig. 25) permite el abordaje a las lesiones del ángulo pontocerebeloso y las hemisféricas cerebelosas, así como para las lesiones del clivus, borde petroso y foramen magno. Varios procedimientos realizados en nuestros pacientes requieren esta posición, como el abordaje retromastoideo y petroso presigmoideo. La posición lateral permite la retracción del cerebelo asistida por la gravedad en las lesiones del ángulo pontocerebeloso. La craneotomía se extiende hasta los márgenes del seno transversal y sigmoideo para asegurar un espacio adecuado para abordar el ángulo pontocerebeloso sin necesidad de retracción excesiva.



Figura 25. Posición lateral del paciente para craneotomía suboccipital (De Rath GP, Dash HH. *Anaesthesia for neurosurgical procedures in paediatric patients. Indian J Anaesth. 2012;56(5):502-10*).

La posición prona resulta especialmente útil para las lesiones situadas en la línea media o en sus proximidades, incluso el cuarto ventrículo (fig. 26). La cabeza se mantiene en posición mediante un sistema de fijación craneal. La posición semiprona o en banco de parque (fig. 27) es útil para el acceso de lesiones en hemisferio cerebeloso, así como para lesiones laterales y de línea media.

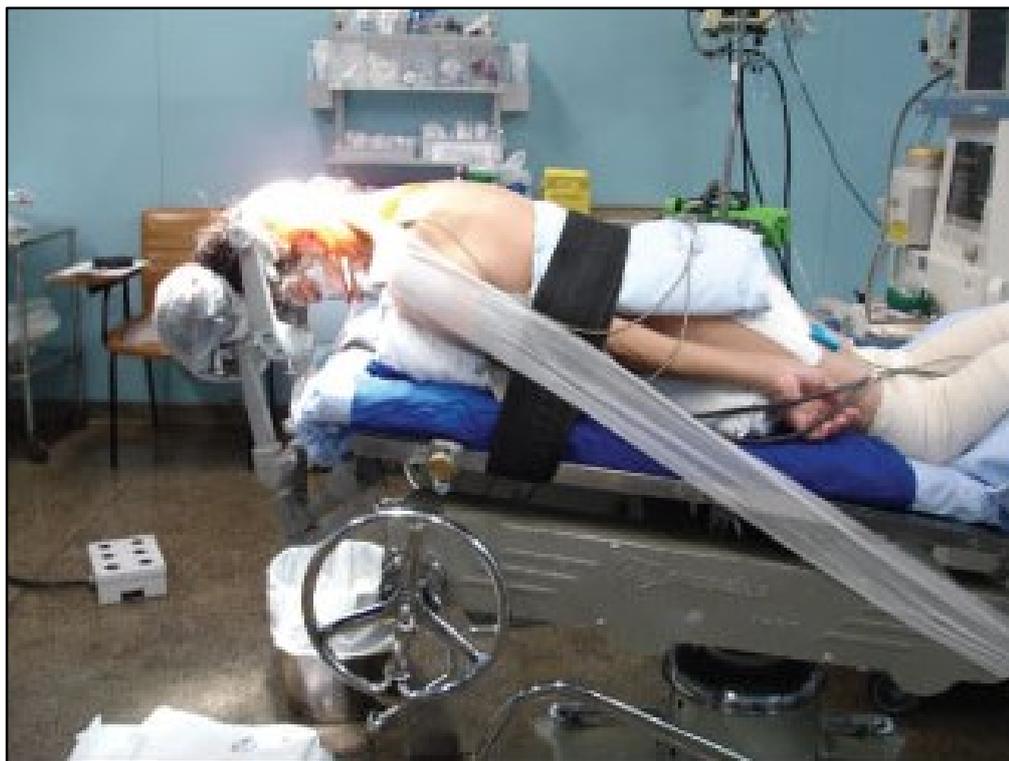


Figura 26. Posición del paciente en decúbito prono para craneotomía infratentorial. (De Taricco MA, Melo LRS. Retrospective study of patients with Chiari: malformation submitted to surgical treatment. *Arq Neuro Psiquiatr.* 2008;66(2):184-88).

La posición sentada (fig. 28) tiene muchas ventajas, pero también el mayor riesgo de embolismo venoso, hipotensión y neumoencéfalo. En nuestro hospital apenas se utiliza y se reserva a pacientes con cuello corto o cifosis cervicodorsal significativa y sobre todo si la lesión se encuentra en la región pineal o en el cuarto ventrículo.



Figura 27. Posición del paciente en “banco de parque”. (De Baj A, Capparé P, Autelitano L, De Riu G, Beltrami GA, Segna E et al. *The park-bench position in cervico-facial reconstructive surgery: a technical note. Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2013;33(2):129-32).



Figura 28. Posición sentada en paciente con tumor de fosa posterior. (De Rath GP, Dash HH. *Anaesthesia for neurosurgical procedures in paediatric patients. Indian J Anaesth.* 2012;56(5):502-10).

4.2.4.2 Protocolo anestésico

Se realizó una evaluación preoperatoria próxima a la cirugía que incluyó una anamnesis, evaluación de la vía aérea y valoración de pruebas complementarias según la edad y enfermedades asociadas. Se informó de la técnica anestésica y de las posibles complicaciones, y se obtuvo el consentimiento informado de la anestesia.

La medicación utilizada para la inducción anestésica consistió en propofol 2 – 2,5 mg/kg o tiopental sódico 3 – 5 mg/kg, fentanilo 3-5 µg/kg y cisatracurio 0,2 mg/kg. El mantenimiento de la anestesia se consiguió con anestesia inhalatoria (sevoflurano 0,5 – 1 de MAC) o anestesia total intravenosa (propofol 100 – 150 µg/kg/min) más remifentanilo 0,25-0,3 µg/kg/min y cisatracurio 0.05-0,06 mg/kg/h, con valores de BIS entre 45-60. Se utilizó bupivacaína al 0,5% con vasoconstrictor para la infiltración anestésica de la piel antes del inicio de la cirugía y lidocaína al 1% en los puntos posibles de colocación de los pinchos del cabezal de fijación. Los pacientes fueron sometidos a ventilación controlada por presión con un volumen tidal de 8 – 10 mL/kg, con mezcla de oxígeno y aire (FiO₂ 0,4) ajustando la frecuencia respiratoria para conseguir un PaCO₂ entre 35-40 mm Hg de acuerdo a los valores de etCO₂. Los pacientes fueron monitorizados con pulsioximetría, electrocardiograma continuo, capnografía, PVC, diuresis horaria, monitorización de la profundidad anestésica con BIS, termómetro esofágico, presión arterial invasiva continua mediante catéter en arteria radial y monitorización hemodinámica FloTrac Vigileo®. Los valores de presión arterial sanguínea se mantuvieron con valores basales ±20% utilizando bolos de 5 mg de efedrina y ajustando la profundidad anestésica. Se emplearon solución Isofundin® o concentrados de hematíes a discreción del anestesiólogo responsable.

Tras la monitorización, se procedió a colocar en las extremidades inferiores dispositivos de compresión neumática intermitente, con objeto de

establecer la profilaxis de la trombosis venosa. Además, los pacientes fueron cubiertos con una manta térmica de aire forzado a temperatura de 39°C. La profilaxis antibiótica consistió en cefuroxima 1,5 g /4 h IV, y en caso de alergia, vancomicina 1 g/12 h IV mas gentamicina 3 mg/kg IV. Tras la apertura de la duramadre, el cirujano que desconocía la solución hiperosmolar utilizada evaluó la relajación encefálica mediante una escala de cuatro puntos: 1) perfectamente relajado, 2) relajación satisfactoria, 3) encéfalo tenso, y 4) abultamiento del encéfalo.

El tratamiento del dolor postoperatorio se consiguió con la administración de 1 g de paracetamol y 0,1-0,15 mg/Kg de morfina en el momento del cierre de la craneotomía, seguido de 1 g de paracetamol cada 6 horas en el postoperatorio, utilizando como analgesia de rescate morfina en bolo i.v. de 2 mg. Asimismo, se administraron 4 mg de ondansetrón como profilaxis antiemética.

Tras la finalización de la cirugía intracraneal, se procedió a la educación de la anestesia. La extubación y valoración neurológica fue consensuada entre el anesesiólogo y el neurocirujano según diversos factores, como el tipo de neuropatología, duración de la cirugía, edad del paciente y enfermedades asociadas. Una vez realizada la extubación endotraqueal del paciente, bien en quirófano o en la unidad de reanimación, se procedió a realizar una evaluación neurológica inicial que consistió en la valoración de conciencia mediante la escala SCG y evaluación de nuevo déficit neurológico con respecto al estado preoperatorio.

Al término de la intervención quirúrgica, los pacientes fueron trasladados a la unidad de reanimación donde permanecieron ingresados al menos durante las primeras 24 horas del postoperatorio para control de los signos vitales y el estado neurológico. Ante la estabilidad hemodinámica, neurológica, respiratoria y renal, los pacientes eran dados de alta a planta de hospitalización.

En la planta se evaluó la función neurológica, así como las funciones cardiovascular y renal, procediéndose a realizar el alta domiciliaria una vez constatada la normalidad de las exploraciones físicas y complementarias realizadas.

4.2.5 Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado mediante el software estadístico SPSS, versión 22 (SPSS Inc., Chicago, IL). Se estableció un análisis descriptivo de todas las variables recogidas. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes y número de pacientes, y las variables cuantitativas como media y desviación estándar. La evaluación de la relajación encefálica se presentó como mediana (rango). Las variables cuantitativas fueron analizadas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar su distribución normal.

Para las variables cuantitativas se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) de una vía y el test de la t de Student para medidas repetidas en cada grupo (parámetros de ROTEM, variables hemodinámicas y de laboratorio). Cuando se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos manitol y SSH, se aplicó el test de la Chi cuadrado (variables cualitativas), test de la U de Mann-Whitney (evaluación de la relajación encefálica) y el test de la t de Student no pareado con corrección de Bonferroni para medidas múltiples (parámetros de ROTEM, variables hemodinámicas, balance hídrico y variables de laboratorio). Las variables CT, CFT y MCF obtenidas de los test EXTEM, INTEM y FIBTEM fueron correlacionadas con el recuento plaquetario, fibrinógeno, TP y TTPA mediante la medida de asociación de Pearson y coeficiente de correlación lineal simple. Se consideraron diferencias significativas con un valor de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 Características de los pacientes

5.1.1 Características demográficas

Durante el periodo de estudio comprendido entre mayo de 2013 y marzo de 2014, el número de pacientes evaluados para elegibilidad fue de 82, de los cuales 4 rechazaron su inclusión en el estudio, 5 pacientes mostraban cifras de aclaramiento de creatinina inferiores a 60 ml/min, 9 pacientes presentaban cardiopatía y/o broncopatía establecida y 4 pacientes eran menores de 18 años. Por lo tanto el análisis estadístico se realizó con 60 pacientes, 30 en el grupo manitol 20% y 30 pacientes en el grupo SSH 3% mediante aleatorización por programa informático (fig. 29).

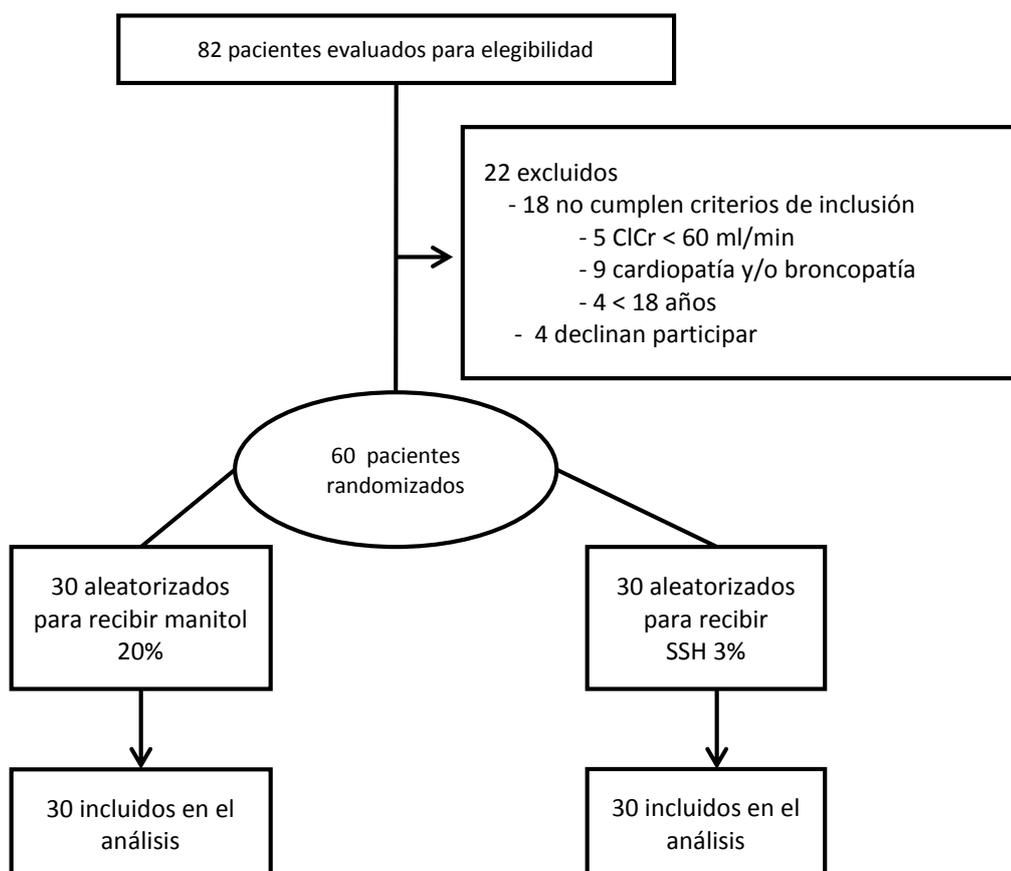


Figura 29. Inclusión de pacientes en nuestro estudio. ClCr = aclaramiento de creatinina.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cuanto a edad, sexo, peso, talla e IMC (tabla 1). De los 60 pacientes incluidos en el estudio, el 57 % fueron hombres y el 43 % mujeres, con una mediana de edad de 46 años (cuartiles 25-75, 38-61 años).

Tabla 1. Características demográficas.

	Grupo manitol (n = 30)	Grupo SSH (n = 30)	p
Edad (años)	50 ± 16	49 ± 15	0,778 ^a
Sexo (H/M)	17 (57%) / 13 (43%)	17 (57%) / 13 (43%)	1,000 ^b
Altura (cm)	168 ± 10	166 ± 8	0,430 ^a
Peso (kg)	78 ± 14	72 ± 10	0,061 ^a
IMC (kg/m²)	27,8 ± 4,9	26,2 ± 3,2	0,140 ^a

SSH = suero salino hipertónico; H/M = hombre/mujer; IMC = índice de masa corporal. Datos expresados como media ± desviación estándar, y n (%).

^a t de Student.

^b Chi cuadrado de Pearson.

5.1.2 Características clínicas

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto a la puntuación estado físico ASA, patología neuroquirúrgica o localización intracraneal de la lesión (tabla 2). Con respecto a la puntuación del estado físico ASA, no existieron diferencias significativas respecto a la gravedad de la enfermedad sistémica asociada a la enfermedad neuroquirúrgica (fig. 30). Considerando la enfermedad neuroquirúrgica, en ambos grupos el tumor supratentorial fue la lesión más frecuente, seguida del aneurisma cerebral y MAV. Dentro de los tumores supratentoriales, los más frecuentes fueron los tumores ubicadas en el lóbulo temporal tanto en el grupo manitol como en el grupo SSH, seguidas de la localización parietal (tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas.

	Grupo manitol (n = 30)	Grupo SSH (n = 30)	p
Estado físico ASA II /III	12 (40) / 18 (60)	14 (47) / 16 (53)	1,000 ^a
Enfermedad neuroquirúrgica			0,398 ^a
Tumor supratentorial	19 (63)	15 (50)	0,465 ^a
Frontal	2	3	
Temporal	9	6	
Parietal	3	3	
Fosa media	3	2	
Occipital	2	1	
Tumor infratentorial	3 (10)	3 (10)	1,000 ^a
Aneurisma cerebral	5 (17)	9 (30)	0,268 ^a
MAV	3 (10)	3 (10)	1,000 ^a
Volumen tumoral (cc)	45,3 ± 96,8	51,5 ± 50,1	0,794 ^b
Mantenimiento anestésico			
(intravenosa/balanceada)	8 (27) / 22 (73)	10 (33) / 20 (67)	0,573 ^a
Tiempo anestésico (min)	546 ± 98	574 ± 180	0,462 ^b
Tiempo quirúrgico (min)	407 ± 101	425 ± 177	0,630 ^b
Fluidos (ml)	4366 ± 871	3962 ± 770	0,061 ^b
Diuresis (ml)	1960 ± 951	1776 ± 848	0,432 ^b
Balance de fluidos (ml)	2376 ± 1076	2102 ± 791	0,265 ^b
Pérdidas hemáticas (ml)	490 ± 440	508 ± 343	0,863 ^b

ASA = American Society of Anesthesiologists; SSH = suero salino hipertónico; IMC = índice de masa corporal. MAV = malformación arteriovenosa; SCG = Escala de coma de Glasgow. Datos expresados como media ± desviación estándar, y n (%).

^a Chi cuadrado de Pearson.

^b t de Student.

La técnica anestésica balanceada fue la más frecuentemente utilizada en ambos grupos. El tiempo de la cirugía en ambos grupos superó los 360 min correspondientes al periodo de estudio, si bien el tiempo anestésico resultó muy superior a la duración de la cirugía, debido al tiempo empleado para la inducción y monitorización anestésica, así como para la monitorización neurofisiológica, colocación adecuada del paciente o por la utilización de técnicas de neuronavegación previas al inicio de la cirugía. Por otra parte, se encontró una diuresis a los 360 min mayor en el grupo de manitol que en el grupo de SSH, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

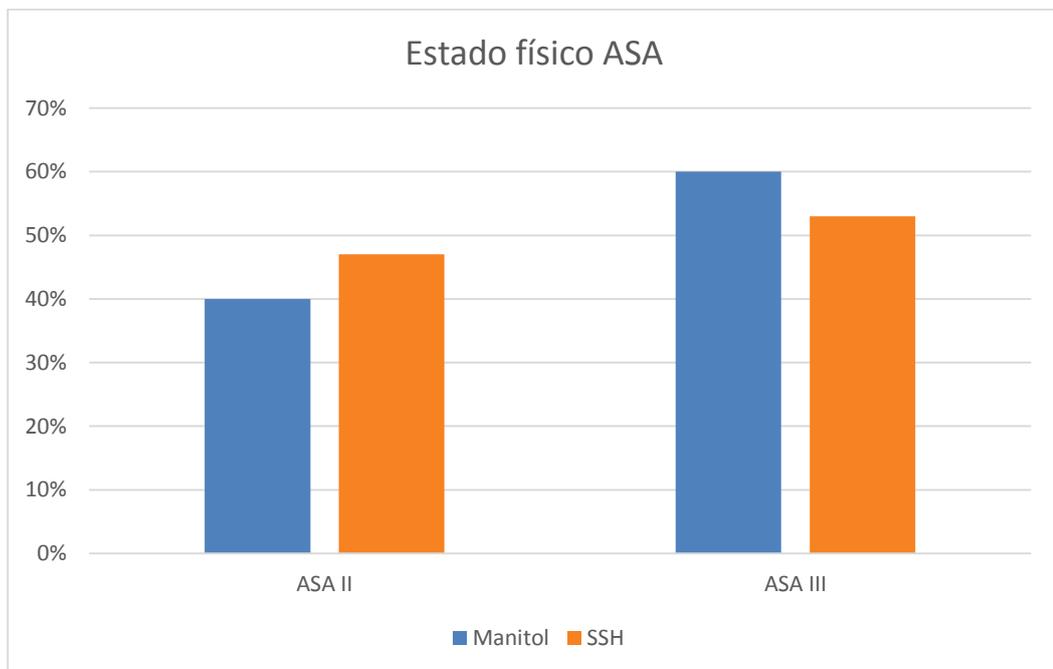


Figura 30. Porcentaje de pacientes según la clasificación del estado físico ASA. Datos expresados en %. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Se compararon ambos grupos según el efecto masa por medio de la utilización de la escala de Gordon Firing, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p = 0,352$) (tabla 3).

Tabla 3. Efecto masa en el grupo manitol y SSH

	Grupo manitol (n = 30)	Grupo SSH (n = 30)	p
Efecto masa			0,352 ^a
Grado 0	6 (20%)	9 (30%)	
Grado I	9 (30%)	3 (10%)	
Grado II	5 (17%)	7 (23%)	
Grado III	6 (20%)	5 (17%)	
Grado IV	4 (13%)	6 (20%)	

SSH = suero salino hipertónico. Escala de efecto masa (Gordon Firing): 0 = ausencia de efecto masa; I = compresión de surcos; II = compresión del ventrículo del mismo lado; III = compresión del ventrículo más desplazamiento de línea media; IV = dilatación del ventrículo lateral. Datos expresados en n (%).

^a Chi cuadrado de Pearson.

Asimismo, se muestra en la figura 31 la incidencia de las principales enfermedades neuroquirúrgicas, con una distribución similar por grupos ($p = 0,398$).

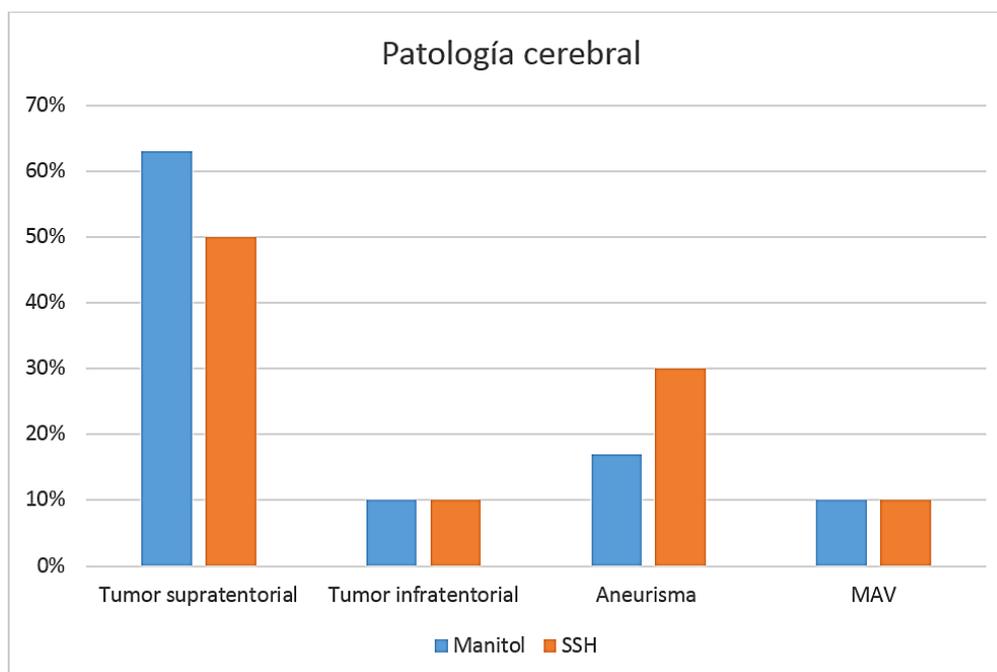


Figura 31. Distribución de pacientes según el tipo de patología cerebral en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Datos expresados en %.

En la tabla 4 se muestran en cada grupo las distintas enfermedades asociadas a la enfermedad neuroquirúrgica, siendo las más frecuentes la HTA, seguida de la dislipemia, tabaquismo y crisis comiciales asociadas a la patología tumoral o neurovascular, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,696$).

Asimismo, en la tabla 5 se describen los fármacos administrados en las 48 h previas a la cirugía, siendo los más utilizados la dexametasona por su efecto antiedema, seguido de fármacos anticomiciales, antihipertensivos y benzodiacepinas.

Tabla 4. Enfermedades asociadas a la patología quirúrgica.

	Grupo manitol (n = 30)	Grupo SSH (n = 30)	Total
Tabaquismo	8 (27%)	6 (20%)	14 (23%)
Alcohol	2 (7%)	-	2 (3%)
Dislipemia	7 (23%)	7 (23%)	14 (23%)
Hipertensión arterial	8 (27%)	13 (43%)	21 (35%)
Diabetes mellitus	5 (17%)	2 (7%)	7 (12%)
Obesidad	4 (13%)	-	4 (7%)
Hipotiroidismo	4 (13%)	1 (3%)	5 (8%)
Glaucoma	1 (3%)	-	1 (2%)
Asma bronquial previa	-	1 (3%)	1 (2%)
Polineuropatía	1 (3%)	-	1 (2%)
Epilepsia	4 (13%)	5 (17%)	9 (15%)
Parkinson	1 (3%)	-	1 (2%)
Talasemia	1 (3%)	-	1 (2%)
Síndrome de Raynaud	1 (3%)	-	1 (2%)
Hipertrofia benigna de próstata	1 (3%)	-	1 (2%)
Poliquistosis	-	1 (3%)	1 (2%)
Nefrolitiasis	1 (3%)	-	1 (2%)
Cardiopatía isquémica previa	-	1 (3%)	1 (2%)
Fibrilación auricular paroxística	1 (3%)	-	1 (2%)
Hipertensión pulmonar moderada	1 (3%)	-	1 (2%)
Fibromialgia	-	1 (3%)	1 (2%)
Síndrome ansioso depresivo	1 (3%)	3 (10%)	4 (7%)
Trastorno bipolar	1 (3%)	-	1 (2%)
Esquizofrenia	1 (3%)	-	1 (2%)

SSH = suero salino hipertónico. Datos expresados en n (%). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Chi cuadrado).

Tabla 5. Fármacos administrados en las 48 h previas a la cirugía.

	Grupo manitol (n = 30)	Grupo SSH (n = 30)	Total
Antiepilépticos	10 (33%)	12 (40%)	22 (37%)
Dexametasona	12 (40%)	12 (40%)	24 (40%)
Antihipertensivos	8 (27%)	12 (40%)	20 (33%)
Antidiabéticos orales	3 (10%)	1 (3%)	4 (7%)
Insulina	1 (3%)	-	1 (2%)
Benzodiacepinas	2 (7%)	5 (17%)	7 (12%)
Estatinas	1 (3%)	2 (7%)	3 (5%)
Fibratos	-	2 (7%)	2 (3%)
Tiroxina	3 (10%)	1 (3%)	4 (7%)
Omeprazol	1 (10%)	3 (10%)	4 (7%)
Salbutamol	-	1 (3%)	1 (2%)
Neurolépticos	1 (3%)	-	1 (2%)
Ácido acetilsalicílico	-	1 (3%)	1 (2%)
Inhibidores recaptación serotonina	-	1 (3%)	1 (2%)
Nimodipino	1 (3%)	1 (3%)	2 (3%)

SSH = Suero salino hipertónico. Datos expresados en n (%). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

5.2 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la hemostasia

5.2.1 Cambios en los parámetros de tromboelastometría

5.2.1.1 Análisis EXTEM

Los valores basales de CT, CFT, MCF y ángulo alfa se encontraron dentro del rango de la normalidad de referencia según el laboratorio, no detectándose diferencias significativas entre el grupo manitol y SSH (tabla 6).

En el análisis EXTEM no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros CT, CFT, MCF y ángulo alfa entre el grupo manitol y SSH, con valores en cada grupo dentro de la normalidad (tabla 6).

El CFT en el grupo manitol fue significativamente más prolongado a los 30 min ($p < 0.05$) comparado con el valor basal (T0) (fig. 32). Asimismo, la MCF se acortó significativamente a los 30 min ($p < 0.01$) con respecto al momento T0, recuperándose a los 360 min de la administración del manitol (fig. 32). A pesar de los cambios estadísticamente significativos, los valores de CFT y MCF se encontraron dentro del rango de la normalidad.

Tabla 6. Comparación de parámetros de EXTEM en sangre entera entre grupos.

	T0	T30	T120	T360
CT (s)				
SSH	58 ± 9	59 ± 9	57 ± 9	57 ± 8
Manitol	59 ± 10	57 ± 8	57 ± 10	57 ± 14
CFT (s)				
SSH	119 ± 27	119 ± 30	120 ± 25	123 ± 30
Manitol	113 ± 33	120 ± 33	119 ± 44	116 ± 35
MCF (mm)				
SSH	61 ± 4	61 ± 5	60 ± 5	59 ± 7
Manitol	62 ± 6	60 ± 7	60 ± 7	61 ± 7
Ángulo alfa (°)				
SSH	70 ± 6	69 ± 7	69 ± 6	69 ± 8
Manitol	70 ± 8	69 ± 7	69 ± 9	71 ± 8

CT = tiempo de coagulación; CFT = tiempo de formación del coágulo; MCF = firmeza máxima del coágulo; SSH = suero hipersalino; T0 = momento inmediatamente antes de la infusión del agente a estudio; T30, T120, T360 = 30 min, 120 min, y 360 min, respectivamente, tras la administración del agente a estudio. Datos expresados como media ± desviación estándar. No se observaron diferencias significativas entre grupos en ninguno de los momentos de medición (ANOVA).

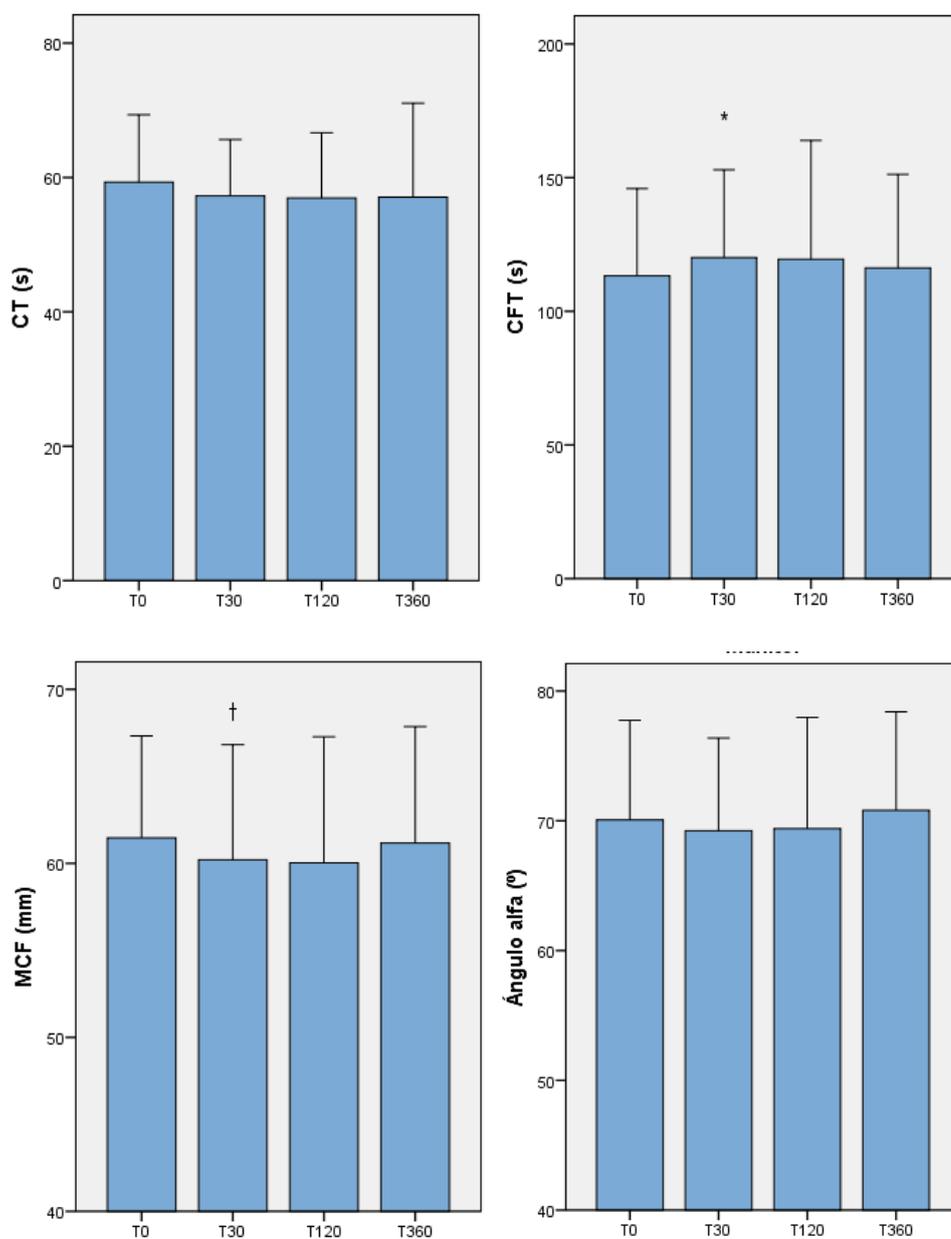


Figura 32. Parámetros de EXTEM en el grupo manitol. CT = tiempo de coagulación, CFT = tiempo de formación del coágulo y MCF = firmeza máxima del coágulo en el grupo manitol obtenidos en los distintos momentos de medición; T0 = situación basal; T30, T120 y T360 = 30, 120 y 360 min tras la infusión del manitol; s = segundos; mm = milímetros; ° = grados. Datos expresados como media. Las barras de error representan la desviación estándar. * = $p < 0,05$, † = $p < 0,01$, con respecto al valor basal T0 (t de Student).

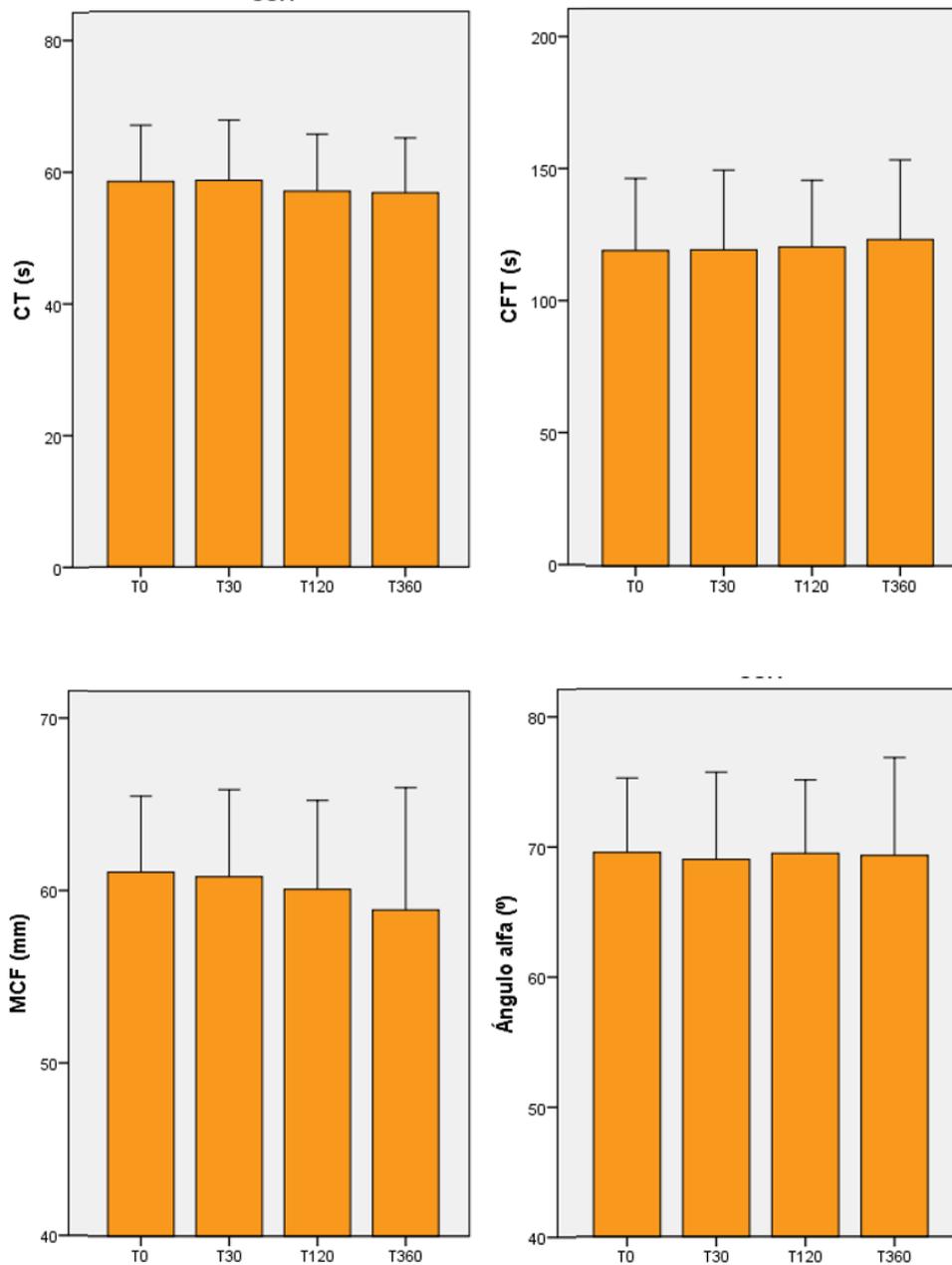


Figura 33. Parámetros de EXTEM en el grupo SSH. CT = tiempo de coagulación, CFT = tiempo de formación del coágulo y MCF = firmeza máxima del coágulo en el grupo SSH obtenidos en los distintos momentos de medición; T0 = momento basal; T30, T120 y T360 = 30, 120 y 360 min tras la infusión del SSH; s = segundos; mm = milímetros; ° = grados. Datos expresados como media. Las barras de error representan la desviación estándar. No se encontraron diferencias significativas a los 30, 120 y 360 min de la administración del SSH con respecto al valor basal. T0 (t de Student).

5.2.1.2 Análisis INTEM

Los valores basales de CT, CFT, ángulo alfa y MCF se encontraron dentro del rango de la normalidad de referencia según el laboratorio, no detectándose diferencias significativas entre el grupo manitol y SSH (tabla 7).

En el análisis INTEM se encontró un CT más prolongado en el grupo de SSH, con respecto al grupo manitol, a los 360 min ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros CFT, ángulo alfa y MCF entre el grupo manitol y SSH, con valores en cada grupo dentro de la normalidad (tabla 7).

El CT fue significativamente más corto a los 120 min y a los 360 min ($p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente) en el grupo manitol, así como en el grupo SSH ($p < 0,05$) comparado con el valor basal (fig. 34 y 35). Asimismo, el CFT fue más prolongado a los 30 min ($p < 0,05$), 120 min ($p < 0,01$) y 360 min ($p < 0,05$) en el grupo manitol, y a los 30 min ($p < 0,05$) en el grupo SSH con respecto a la al momento T0. La MCF se acortó significativamente a los 120 min ($p < 0,05$) con respecto al valor basal, en el grupo manitol. Los cambios estadísticamente significativos de los valores de CT, CFT y MCF no tuvieron relevancia clínica.

Tabla 7. Comparación de parámetros de INTEM en sangre entera entre grupos.

	T0	T30	T120	T360
CT (s)				
SSH	160 ± 17	160 ± 26	154 ± 20	153 ± 21
Manitol	161 ± 15	157 ± 15	153 ± 19	141 ± 17*
CFT (s)				
SSH	77 ± 26	86 ± 36	77 ± 18	71 ± 20
Manitol	69 ± 16	74 ± 20	81 ± 36	74 ± 19
MCF (mm)				
SSH	64 ± 4	62 ± 6	63 ± 5	63 ± 5
Manitol	64 ± 6	64 ± 6	62 ± 7	62 ± 12
Ángulo alfa (°)				
SSH	75 ± 5	74 ± 5	75 ± 3	76 ± 4
Manitol	76 ± 5	76 ± 4	74 ± 6	76 ± 4

CT = tiempo de coagulación; CFT = tiempo de formación del coágulo; MCF = firmeza máxima del coágulo; SSH = suero hipersalino; T0 = momento inmediatamente antes de la infusión del agente a estudio; T30, T120, T360 = 30 min, 120 min, y 360 min, respectivamente, tras la administración del agente a estudio. Datos expresados como media ± desviación estándar. * = p <0,05 entre grupos (ANOVA).

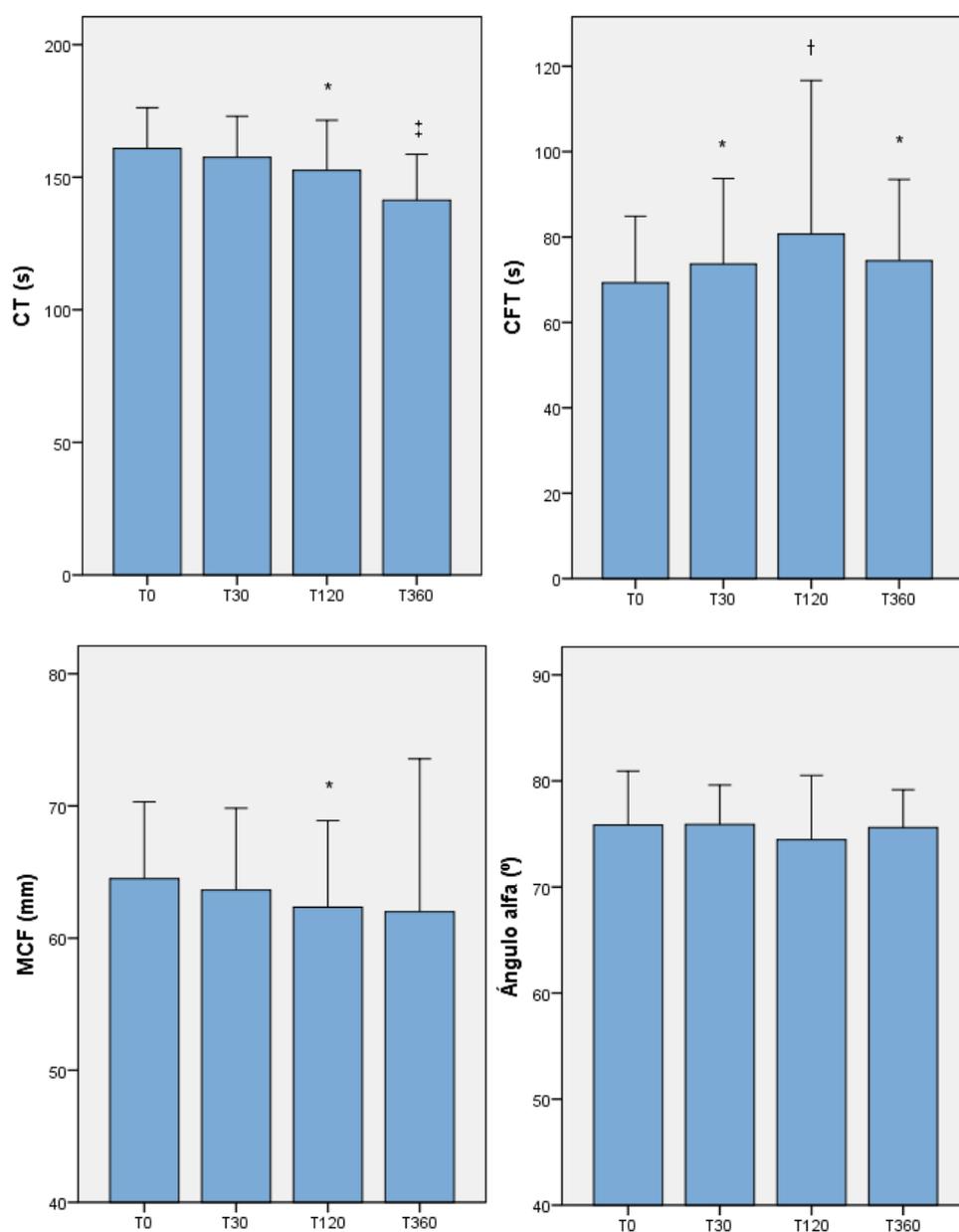


Figura 34. Parámetros de INTEM en el grupo manitol. CT = tiempo de coagulación, CFT = tiempo de formación del coágulo y MCF = firmeza máxima del coágulo en el grupo manitol obtenidos en los distintos momentos de medición; T0 = situación basal; T30, T120 y T360 = 30, 120 y 360 min tras la infusión del manitol; s = segundos; mm = milímetros; ° = grados. Datos expresados como media. Las barras de error representan la desviación estándar. * = $p < 0,05$, † = $p < 0,01$ y ‡ = $p < 0,001$, con respecto al valor basal T0 (t de Student).

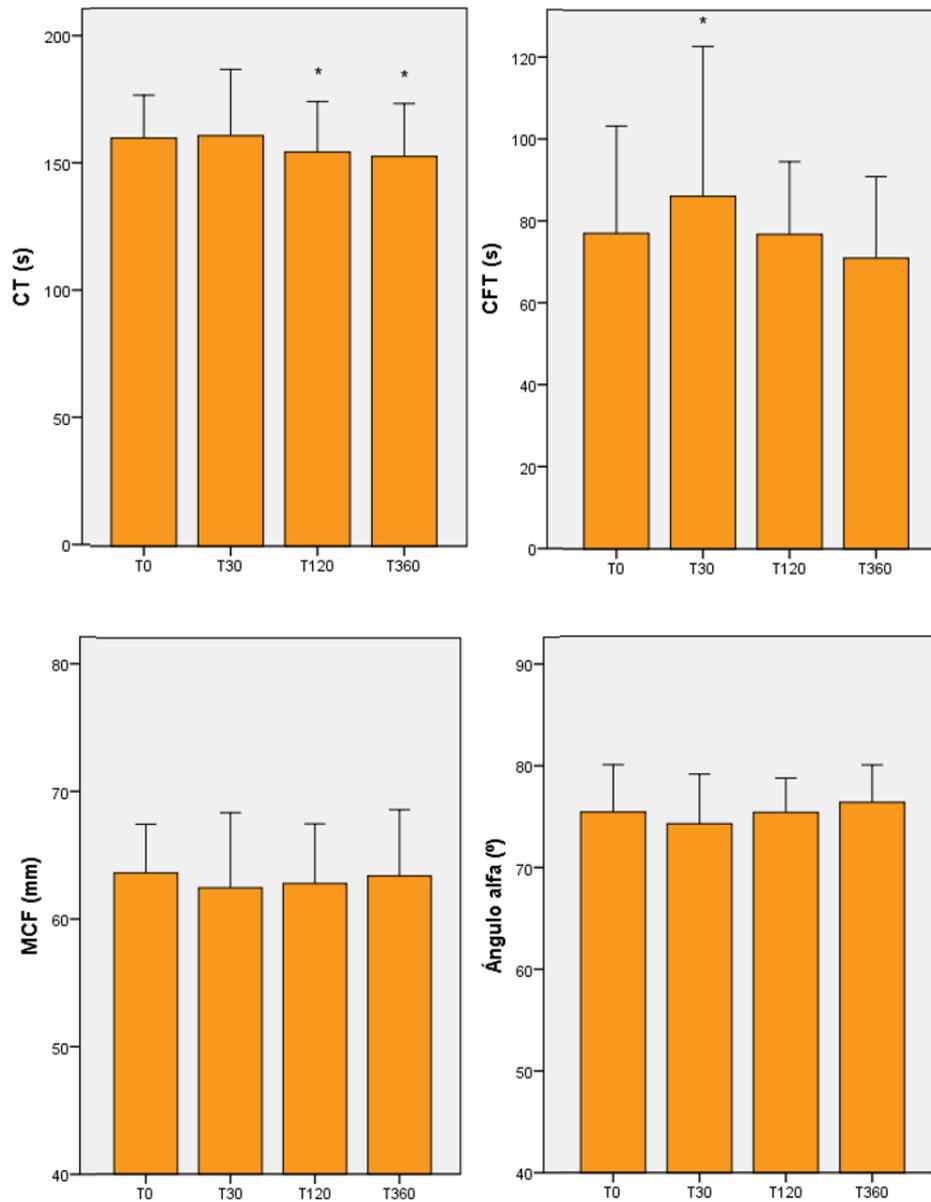


Figura 35. Parámetros de INTEM en el grupo SSH. CT = tiempo de coagulación, CFT = tiempo de formación del coágulo y MCF = firmeza máxima del coágulo en el grupo SSH obtenidos en los distintos momentos de medición; T0 = momento basal; T30, T120 y T360 = 30, 120 y 360 min tras la infusión del SSH; s = segundos; mm = milímetros; ° = grados. Datos expresados como media. Las barras de error representan la desviación estándar. * = $p < 0,05$ con respecto al valor basal T0 (t de Student).

5.2.1.3 Análisis FIBTEM

Los valores basales de MCF se encontraron dentro del rango de la normalidad, no detectándose diferencias significativas entre el grupo manitol y SSH (tabla 8).

En el análisis FIBTEM, el parámetro MCF disminuyó significativamente a los 120 min ($p < 0,01$) y a los 360 min ($p < 0,05$) en el grupo manitol con respecto al valor basal. Asimismo, en el grupo SSH el parámetro MCF fue menor a los 30 min ($p < 0,05$) y a los 360 min ($p < 0,01$) con respecto al momento T0. A pesar de estos cambios significativos, los valores en cada grupo se encontraron dentro de la normalidad (fig. 36).

Tabla 8. Comparación del parámetro MCF FIBTEM en sangre entera entre grupos.

	T0	T30	T120	T360
MCF (mm)				
SSH	14 ± 4	13 ± 4	13 ± 4	13 ± 4
Manitol	14 ± 5	14 ± 5	13 ± 5	13 ± 5

MCF = firmeza máxima del coágulo; SSH = suero hipersalino; T0 = momento inmediatamente antes de la infusión del agente a estudio; T30, T120, T360 = 30 min, 120 min, y 360 min, respectivamente, tras la administración del agente a estudio. Datos expresados como media ± desviación estándar. No se encontraron diferencias significativas entre grupos en ninguno de los momentos de medición (ANOVA).

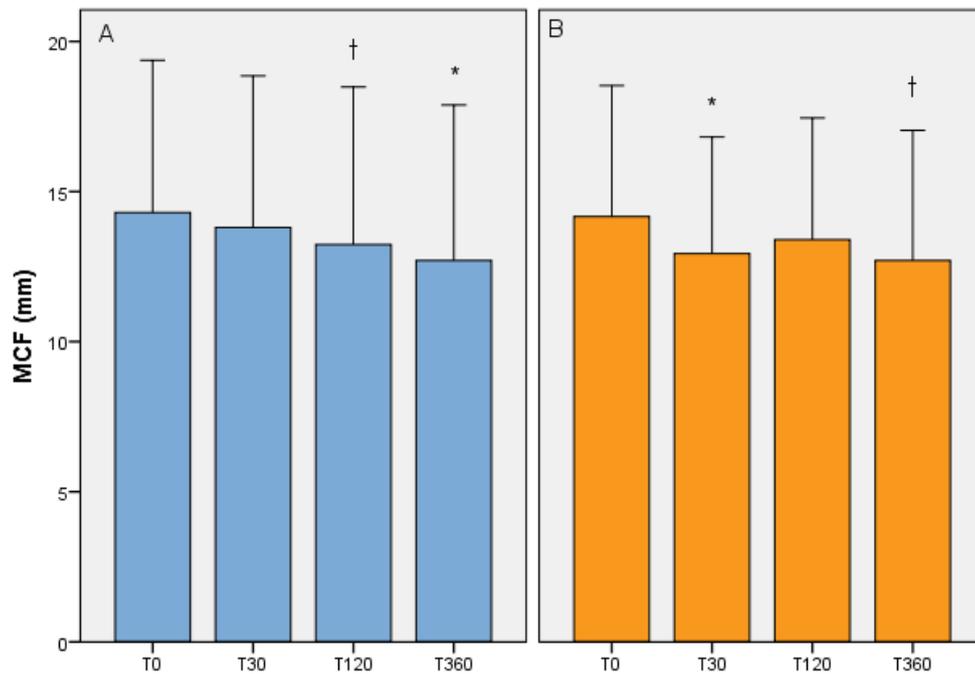


Figura 36. Análisis de FIBTEM. MCF = firmeza máxima del coágulo en el grupo manitol (A) y SSH (B) obtenidos en los distintos momentos de medición; T0 = momento basal; T30, T120 y T360 = 30, 120 y 360 min tras la infusión del manitol o SSH; mm = milímetros. Datos expresados como media. Las barras de error representan la desviación estándar. * = $p < 0,05$, † = $p < 0.01$ con respecto a la situación basal, T0 (t de Student).

5.2.2 Cambios en los datos de laboratorio

En relación con los valores de los parámetros de laboratorio recogidos en nuestro estudio, tanto la hemoglobina y Hct como el recuento plaquetario, fibrinógeno, dímero D, TP y TTPa fueron similares en ambos grupos, con valores que se encontraron dentro de la normalidad (Tabla 9).

En el grupo manitol se evidenció un descenso significativo del Hct y de la hemoglobina en todos los puntos de medición ($p < 0,001$) con respecto a los valores basales. Asimismo, hubo un descenso en la cifra de plaquetas a los 30 min, 120 min ($p < 0,001$) y 360 min ($p < 0,01$) con respecto a T0 (fig. 37). En cuanto a los parámetros de coagulación, se observó un aumento significativo del TP a los 30 min, 360 min ($p < 0,05$) y 120 min ($p < 0,01$) respecto a T0. El fibrinógeno disminuyó a los 360 min ($p < 0,05$) y el dímero D aumentó a los 120 min ($p < 0,05$) y a los 360 min ($p < 0,01$) con respecto a la situación basal (fig. 38). A pesar de los cambios estadísticamente significativos, los parámetros de hematología y coagulación se encontraron dentro de la normalidad según rango establecido por el laboratorio.

Asimismo, hubo un descenso significativo del Hct, hemoglobina y recuento plaquetario a los 30, 120 y 360 min tras la administración de SSH 3% ($p < 0,001$) (fig. 39). Por otra parte, el TTPa aumentó a los 30 y 120 min ($p < 0,05$) así como el TP aumentó significativamente a los 30, 120 y 360 min después de la administración de SSH 3% ($p < 0,001$). Respecto a los niveles de fibrinógeno, se registró una disminución estadísticamente significativa a los 30 min ($p < 0,05$), 120 min ($p < 0,01$) y a los 360 min ($p < 0,001$), y el dímero D se incrementó a los 360 min ($p < 0,05$) con respecto a los valores previos a la administración de SSH (fig. 40). No obstante, como en el grupo manitol, todos los parámetros registrados se mantuvieron igualmente dentro de la normalidad.

Tabla 9. Cambios en el hematocrito, hemoglobina y pruebas de coagulación realizadas en el laboratorio en los grupos manitol y SSH

	Grupo SSH (n = 30)	Grupo manitol (n = 30)	p (entre grupos)
Hct (%)			
T0	37,9 ± 4,7	37,3 ± 4,3	0,595
T30	35,8 ± 4,7	35,0 ± 4,5	0,481
T120	34,6 ± 4,5	34,2 ± 4,3	0,739
T360	34,0 ± 4,3	33,8 ± 4,3	0,823
Hb (g/dl)			
T0	12,7 ± 1,9	12,4 ± 1,7	0,440
T30	12,0 ± 1,7	11,7 ± 1,6	0,486
T120	11,6 ± 1,7	11,4 ± 1,6	0,731
T360	11,4 ± 1,7	11,4 ± 1,6	0,893
Plaquetas (x10³/µl)			
T0	206 ± 45	220 ± 61	0,320
T30	188 ± 43	200 ± 56	0,373
T120	187 ± 46	201 ± 52	0,267
T360	186 ± 49	205 ± 53	0,163
TTPa (s)			
T0	25,7 ± 3,9	26,0 ± 3,7	0,768
T30	27,3 ± 4,8	26,3 ± 3,4	0,366
T120	26,5 ± 4,7	26,8 ± 4,1	0,770
T360	25,9 ± 4,3	24,9 ± 3,3	0,304
TP (s)			
T0	11,7 ± 1,0	11,9 ± 1,4	0,601
T30	12,2 ± 1,1	12,1 ± 1,3	0,907
T120	12,2 ± 1,1	12,3 ± 1,2	0,799
T360	12,4 ± 1,1	12,2 ± 1,3	0,583
Fibrinógeno (mg/dl)			
T0	279 ± 84	273 ± 62	0,727
T30	269 ± 89	259 ± 58	0,594
T120	259 ± 78	261 ± 62	0,911
T360	250 ± 62	256 ± 58	0,663
Dímero D (ng/ml)			
T0	0,44 ± 0,48	0,44 ± 0,71	0,987
T30	0,44 ± 0,42	0,45 ± 0,67	0,973
T120	0,52 ± 0,44	0,54 ± 0,82	0,930
T360	0,77 ± 0,65	0,77 ± 1,11	0,987

SSH = suero salino hipertónico; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activada; TP = tiempo de protrombina; Hct = hematocrito; Hb = hemoglobina. T0 = momento inmediatamente antes de la infusión del agente a estudio (SSH o manitol); T30, T120, T360 = 30 min, 120 min, y 360 min, tras la administración del agente a estudio. % = tanto por ciento; g/dl = gramos por decilitro; µl = microlitro; s = segundos; mg/dl = miligramos por decilitro; ng/ml = nanogramos por mililitro. No hubo diferencias significativas entre grupos en ninguno de los puntos de medición (ANOVA).

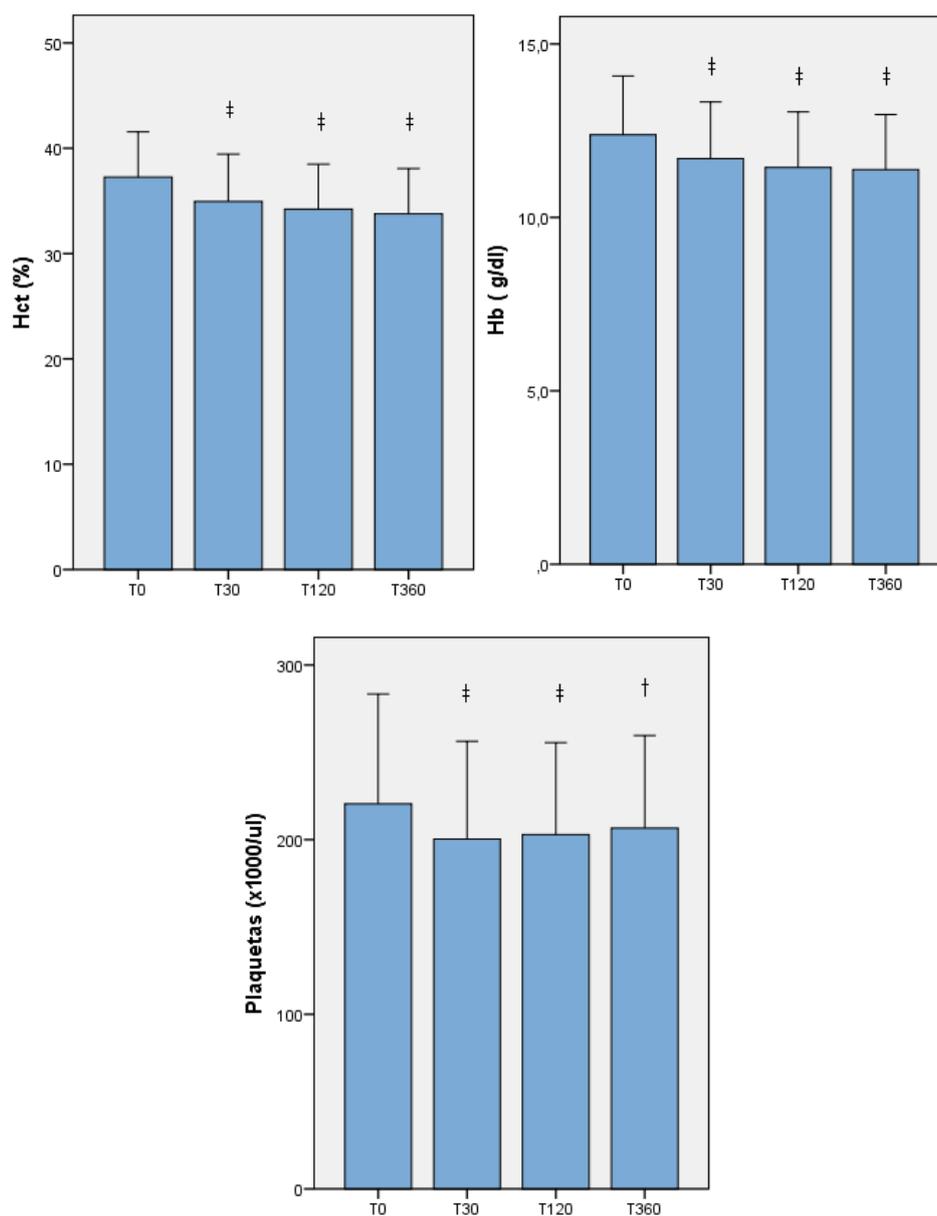


Figura 37. Parámetros de hematología en el grupo manitol. Hct = hematocrito, Hb = hemoglobina en el grupo manitol obtenidos en los distintos momentos de medición; T0 = momento basal; T30, T120 y T360 = 30, 120 y 360 min tras la infusión del manitol; % = tanto por ciento; g/dl = gramos por decilitro; ul = microlitro. Datos expresados como media. Las barras de error representan la desviación estándar. † = $p < 0,01$ y ‡ = $p < 0,001$ comparado con los valores registrados en el momento T0 (t de Student).

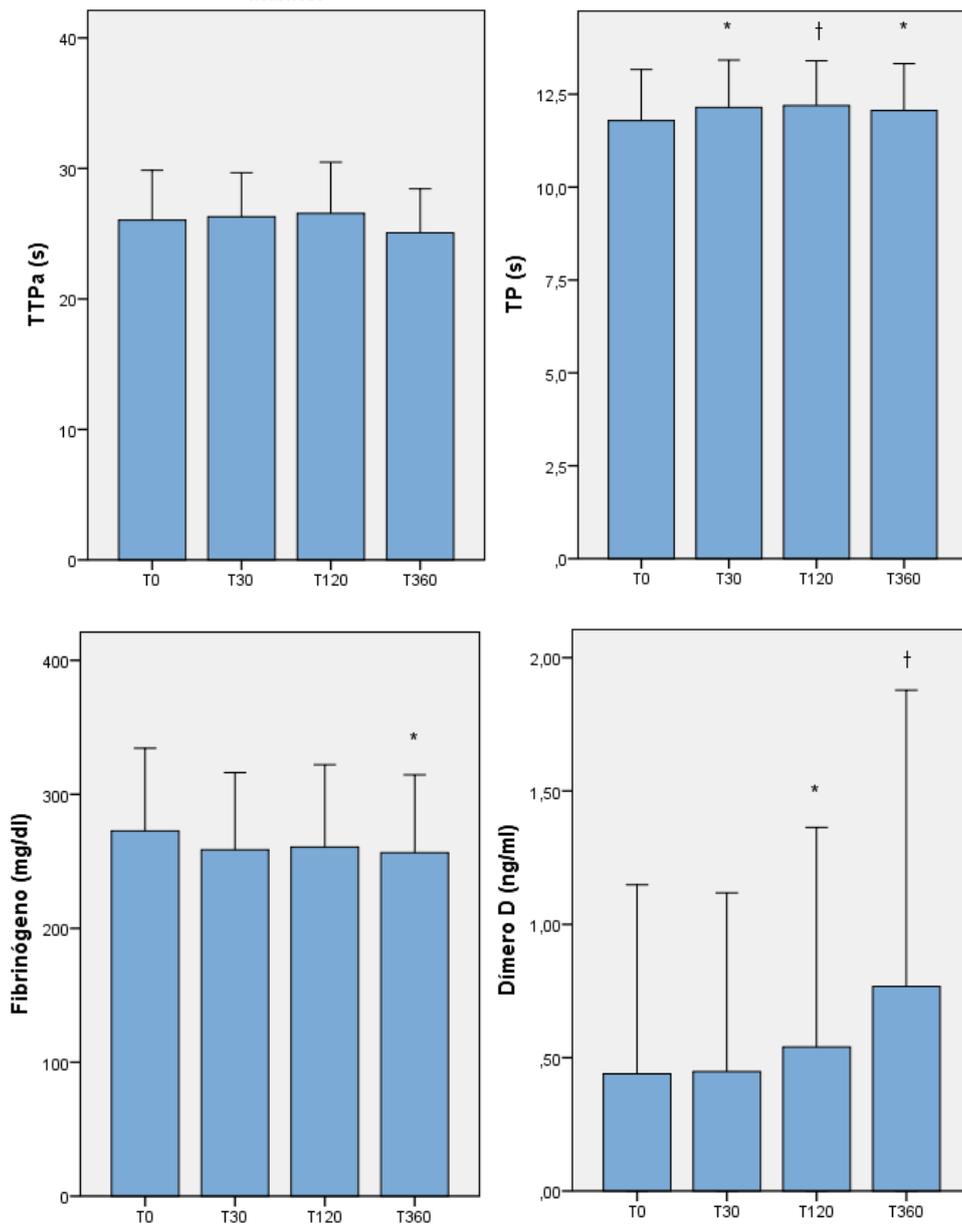


Figura 38. Cambios en los parámetros de coagulación en el grupo manitol. TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado, TP = tiempo de protrombina en el grupo manitol obtenidos en los distintos momentos de medición; T0 = momento basal; T30, T120 y T360 = 30, 120 y 360 min tras la infusión del manitol; s = segundos; mg/dl = miligramos por decilitro; ng/ml = nanogramos por mililitro. Datos expresados como media. Las barras de error representan la desviación estándar. * = $p < 0,05$ y † = $p < 0,01$ comparado con los valores registrados antes de la administración de manitol (t de Student).

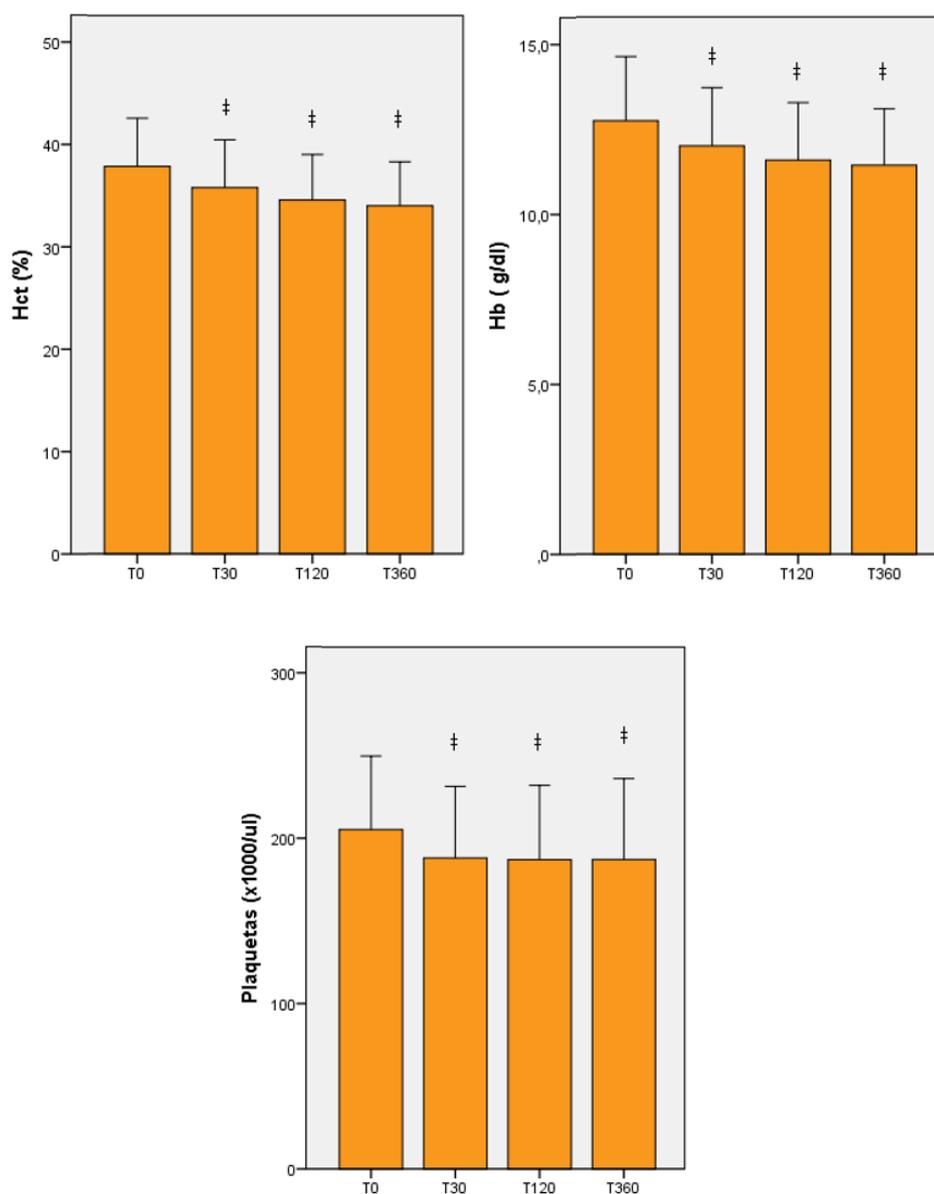


Figura 39. Cambios en el hematocrito, hemoglobina y plaquetas tras la administración de SSH 3%. Hct = hematocrito, Hb = hemoglobina en el grupo SSH obtenidos en los distintos momentos de medición; T0 = momento basal; T30, T120 y T360 = 30, 120 y 360 min tras la infusión del SSH; % = tanto por ciento; g/dl = gramos por decilitro; ul = microlitro. Datos expresados como media. Las barras de error representan la desviación estándar. ‡ = p < 0,001 comparado con la situación basal (t de Student).

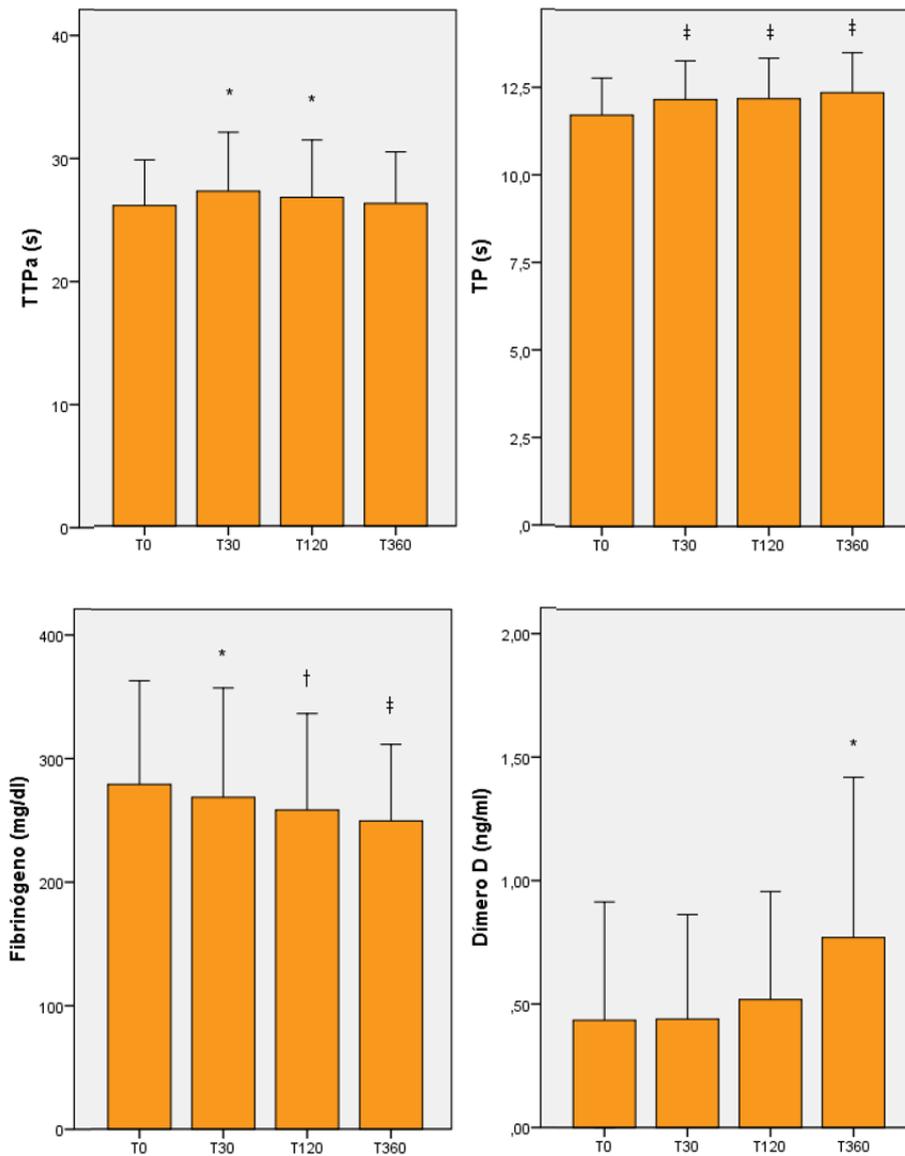


Figura 40. Parámetros de coagulación en el grupo SSH. TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado, TP = tiempo de protombina en el grupo SSH obtenidos en los distintos momentos de medición; T0 = momento basal; T30, T120 y T360 = 30, 120 y 360 min tras la infusión del SSH; s = segundos; mg/dl = miligramos por decilitro; ng/ml = nanogramos por mililitro. Datos expresados como media. Las barras de error representan la desviación estándar. * = $p < 0,05$, † = $p < 0,01$ y ‡ = $p < 0,001$ comparado con los valores basales (t de Student).

5.3 Análisis de regresión entre parámetros de ROTEM y datos de laboratorio

El análisis de regresión entre los parámetros de ROTEM y parámetros de coagulación de laboratorio se realizó sobre la totalidad de los datos obtenidos de la combinación de ambos grupos. El CT, CFT, MCF y ángulo alfa obtenidos de EXTEM, INTEM y FIBTEM fueron correlacionados con el recuento plaquetario, fibrinógeno, TP, TTPa y dímero-D utilizando el coeficiente de correlación de Pearson (tabla 10).

5.3.1 CFT frente fibrinógeno, recuento plaquetario, TP, TTPa y dímero D

5.3.1.1 EXTEM

El coeficiente de correlación entre CFT EXTEM y parámetros de laboratorio mostró una correlación significativa, aunque débil, entre los valores de CFT EXTEM en sangre entera y el nivel de fibrinógeno ($r = -0,386$, $p < 0,001$), recuento plaquetario ($r = -0,398$, $p < 0,001$) y dímero D ($r = -0,368$, $p < 0,001$) (tabla 10). La representación gráfica del coeficiente de correlación lineal entre CFT EXTEM y plaquetas y fibrinógeno se muestra en la figura 41.

5.3.1.2 INTEM

Se observó una correlación débil entre CFT INTEM y el fibrinógeno ($r = -0,325$, $p < 0,001$) y plaquetas ($r = -0,379$, $p < 0,001$), y moderada con el dímero D ($r = -0,453$, $p < 0,001$) (tabla 10).

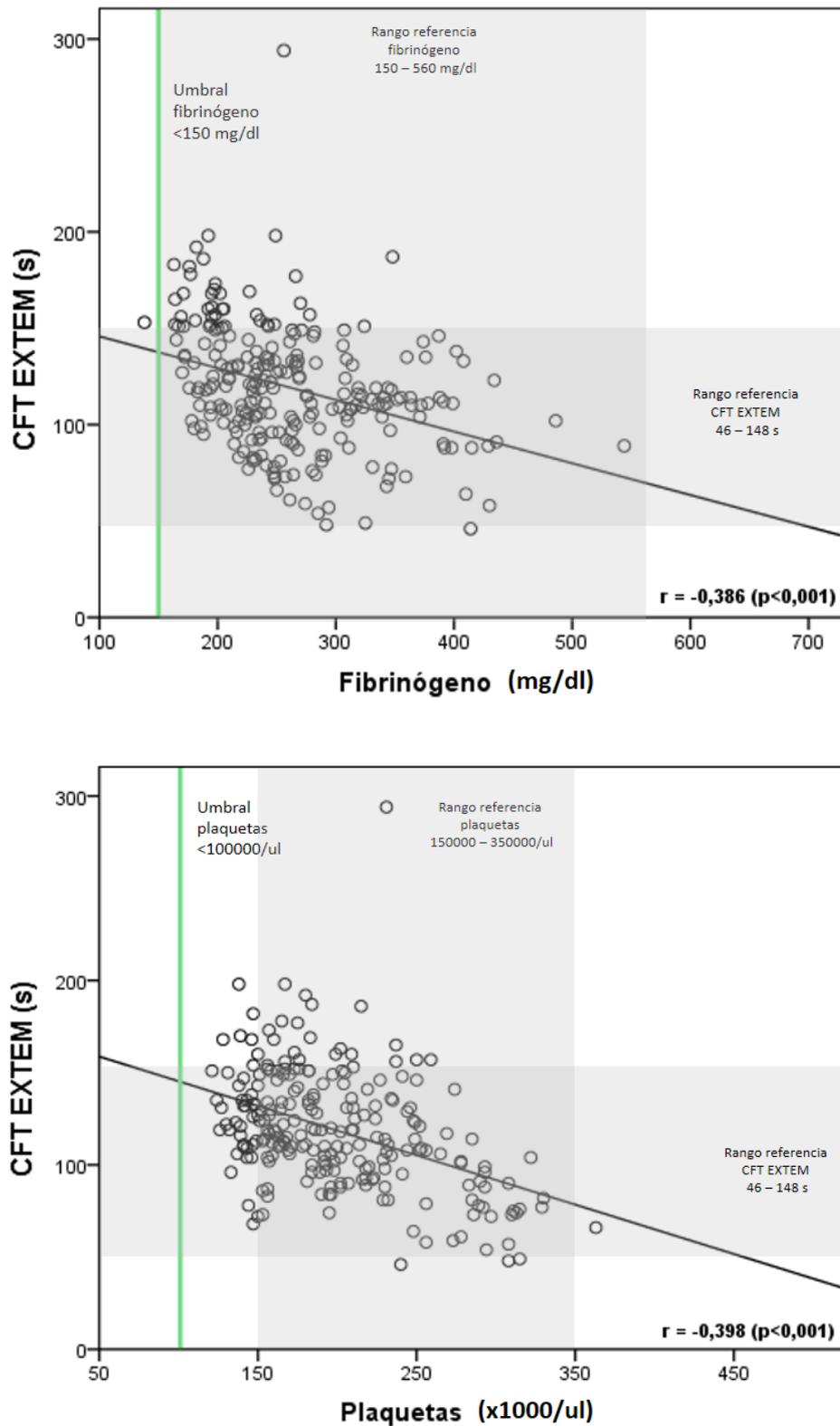


Figura 41. Correlación lineal de Pearson entre CFT EXTEM y fibrinógeno y recuento plaquetario. CFT = tiempo de formación del coágulo; r = coeficiente de correlación; mg/dl = miligramos por decilitro; ul = microlitro; s = segundos.

5.3.2 MCF frente fibrinógeno, recuento plaquetario, TP, TTPa y dímero D

5.3.2.1 EXTEM

El coeficiente de correlación de Pearson demostró una asociación significativa entre los valores de MCF en sangre entera por una parte, y por otra las plaquetas y el fibrinógeno (tabla 10). El grado de asociación entre el MCF EXTEM y fibrinógeno fue moderado ($r = 0,472$, $p < 0,001$), y débil con el recuento plaquetario ($r = -0,391$, $p < 0,001$) y el dímero D ($r = 0,381$, $p < 0,001$) (tabla 10). La figura 42 muestra las gráficas del coeficiente de correlación lineal entre MCF EXTEM y plaquetas y fibrinógeno, así como los valores fuera de rango.

Tabla 10. Coeficiente de correlación de Pearson entre parámetros de ROTEM y datos de laboratorio

Parámetro	Fibrinógeno	Plaquetas	TP	TTPa	Dímero D
EXTEM					
CT	-0,097	0,124	-0,119	-0,037	-0,231*
CFT	-0,386‡	-0,398‡	-0,175†	-0,132*	-0,368‡
MCF	0,472‡	0,391‡	0,145*	0,131*	0,381‡
INTEM					
CT	-0,152*	0,001	0,215†	0,315‡	-0,434‡
CFT	-0,325‡	-0,379‡	-0,104	-0,185†	-0,453‡
MCF	0,443‡	0,377‡	0,103	0,144*	0,446‡
FIBTEM					
MCF	0,506‡	0,060	0,087	0,066	0,375‡

ROTEM = tromboelastometría rotacional; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activada; TP = tiempo de protrombina; CT = tiempo de coagulación; CFT = tiempo de formación del coágulo; MCF = firmeza máxima del coágulo.

* = $p < 0,05$, † = $p < 0,01$ y ‡ = $p < 0,001$.

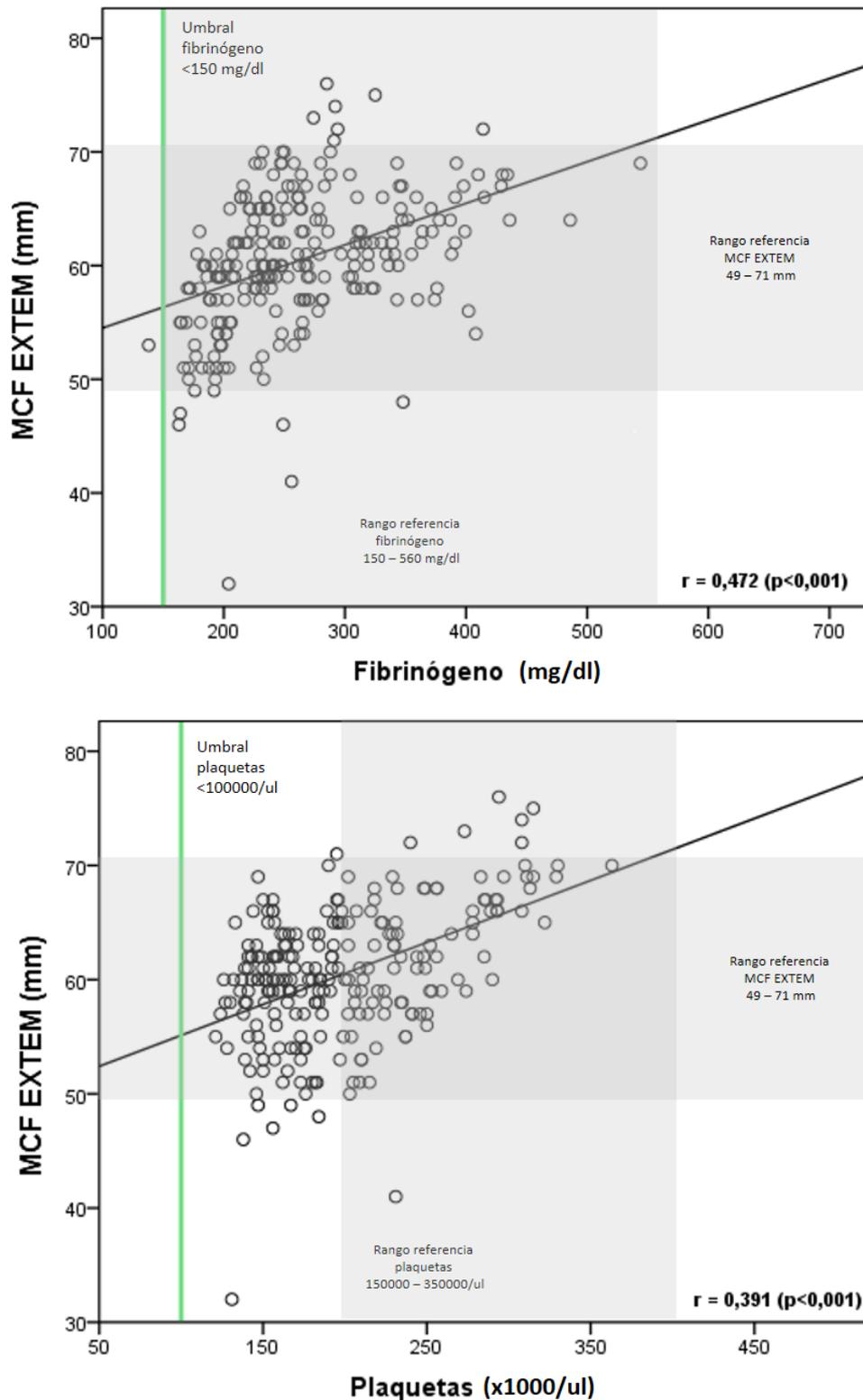


Figura 42. Correlación entre MCF EXTEM, fibrinógeno y recuento plaquetario. MCF = firmeza máxima del coágulo; r = coeficiente de correlación; mg/dl = miligramos por decilitro; ul = microlitro; mm = milímetros.

5.3.2.2 INTEM

Se detectó una correlación moderada entre el MCF INTEM y el fibrinógeno ($r = 0,443$, $p < 0,001$) y dímero D ($r = 0,446$, $p < 0,001$), y una correlación débil entre el MCF INTEM y el recuento plaquetario ($r = 0,377$, $p < 0,001$). La figura 43 muestra la gráfica del coeficiente de correlación lineal entre MCF INTEM y plaquetas, así como los valores fuera de rango.

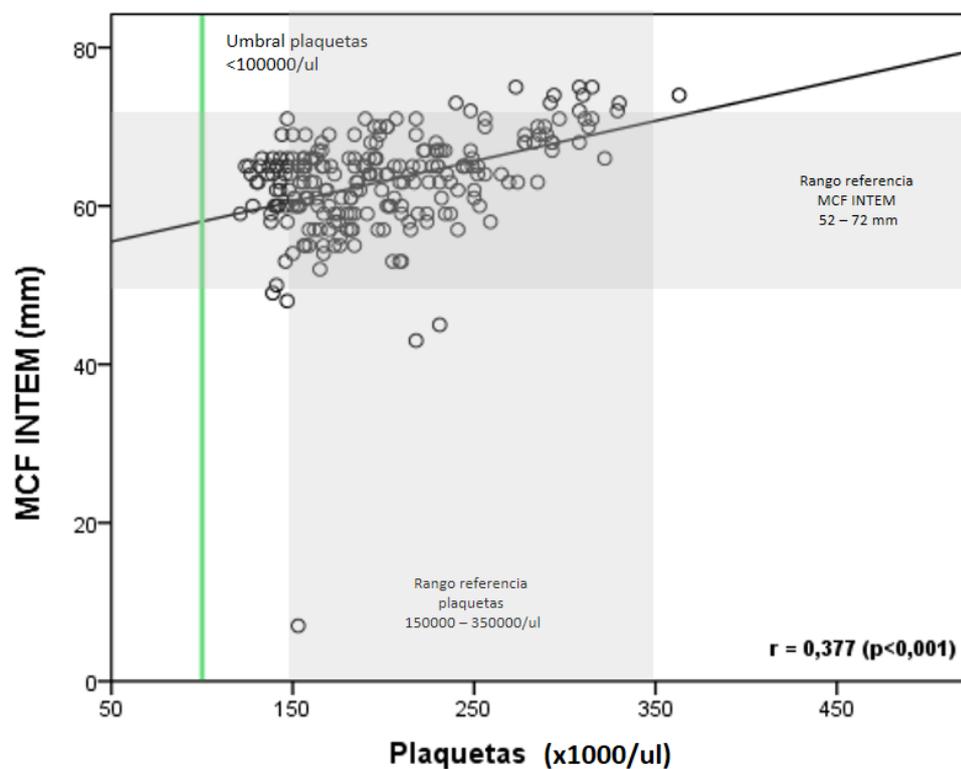


Figura 43. Correlación entre MCF INTEM y recuento plaquetario. MCF = firmeza máxima del coágulo; r = coeficiente de correlación; ul = microlitro; mm = milímetros.

5.3.2.3 FIBTEM

Los valores de MCF FIBTEM y de fibrinógeno mostraron una correlación moderada ($r = 0,506$, $p < 0,001$) y una correlación débil entre MCF FIBTEM y el dímero D ($r = 0,375$, $p < 0,001$) (tabla 10). La figura 44 muestra la gráfica del coeficiente de correlación lineal entre MCF FIBTEM y fibrinógeno.

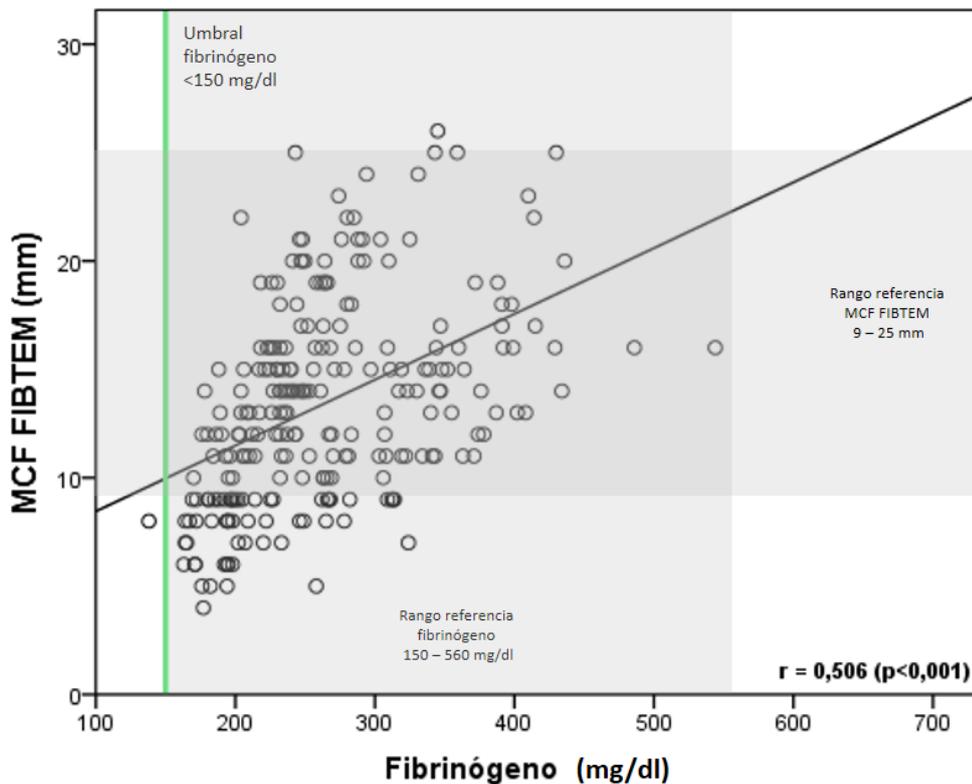


Figura 44. Correlación entre MCF FIBTEM y fibrinógeno. MCF = firmeza máxima del coágulo; r = coeficiente de correlación; mg/dl = miligramos por decilitro; mm = milímetros.

5.4 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la relajación encefálica

Tanto el manitol como el SSH tuvieron un efecto similar sobre el grado de relajación encefálica ($p = 0,549$) (tabla 11). En nuestra serie de pacientes se consiguieron condiciones óptimas de relajación encefálica para la cirugía en el 87 % de los pacientes pertenecientes al grupo SSH y en el 76 % en el grupo manitol.

Para mejorar la relajación encefálica en pacientes con cerebro tenso durante la valoración inicial por parte del cirujano o por empeoramiento posterior, se realizó HV adicional (PaCO₂ mantenida entre 30-35 mm Hg) en 10 pacientes, tanto en el grupo manitol como en el grupo SSH (tabla 11).

Tabla 11. Grado de relajación encefálica tras la administración de manitol o SSH. Pacientes que precisaron HV.

	Grupo Manitol (n = 30)	Grupo SSH (n = 30)	p
Relajación encefálica			<i>0,495^a</i>
Grado 1	17 (57%)	16 (53%)	
Grado 2	9 (30%)	7 (23%)	
Grado 3	4 (13%)	5 (17%)	
Grado 4	0 (0%)	2 (7%)	
Mediana (rango)	1 (1-2)	1 (1-3)	<i>0,549^b</i>
Hiperventilación	10 (33%)	10 (33%)	<i>1,000^a</i>

SSH = suero salino hipertónico. Escala de relajación encefálica: 1 = perfectamente relajado, 2 = relajación satisfactoria, 3 = encéfalo tenso, 4 = abultamiento del encéfalo. Datos expresados como n (%) y mediana (rango).

^a = Chi cuadrado de Pearson.

^b = U de Mann Whitney.

5.5 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la osmolaridad y electrolitos

5.5.1 Cambios en la osmolaridad en sangre y orina

a) Osmolaridad en sangre

En cuanto a la osmolaridad sanguínea en nuestro estudio, los valores basales en ambos grupos se encontraron dentro de la normalidad, sin diferencias estadísticamente significativas (tabla 12). Tanto el manitol 20% como el SSH 3% presentaron un incremento similar en la osmolaridad en sangre, con un pico de concentración a los 120 min tras su administración y permaneciendo elevada sobre la situación basal durante 6 h, no observando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (tabla 12). En ambos grupos se evidenció un aumento significativo de la osmolaridad con respecto a los valores de referencia en todos los puntos de medición (fig. 45).

Tabla 12. Comparación de osmolaridad en sangre arterial entre grupos

	Grupo SSH (n = 30)	Grupo Manitol (n = 30)	p
Osmolaridad plasmática (mOsm/l)			
T0	292 ± 5	294 ± 5	0,321
T30	310 ± 6	318 ± 7	0,126
T120	316 ± 7	321 ± 7	0,082
T360	319 ± 5	314 ± 6	0,093

SSH = suero hipersalino. mOsm/l = miliosmoles por litro; T0 = momento inmediatamente antes de la infusión del agente a estudio (SSH o manitol); T30, T120, T360 = 30, 120, y 360 min, tras la administración del agente a estudio. Datos expresados como media ± desviación estándar. No se observaron diferencias significativas entre grupo (ANOVA).

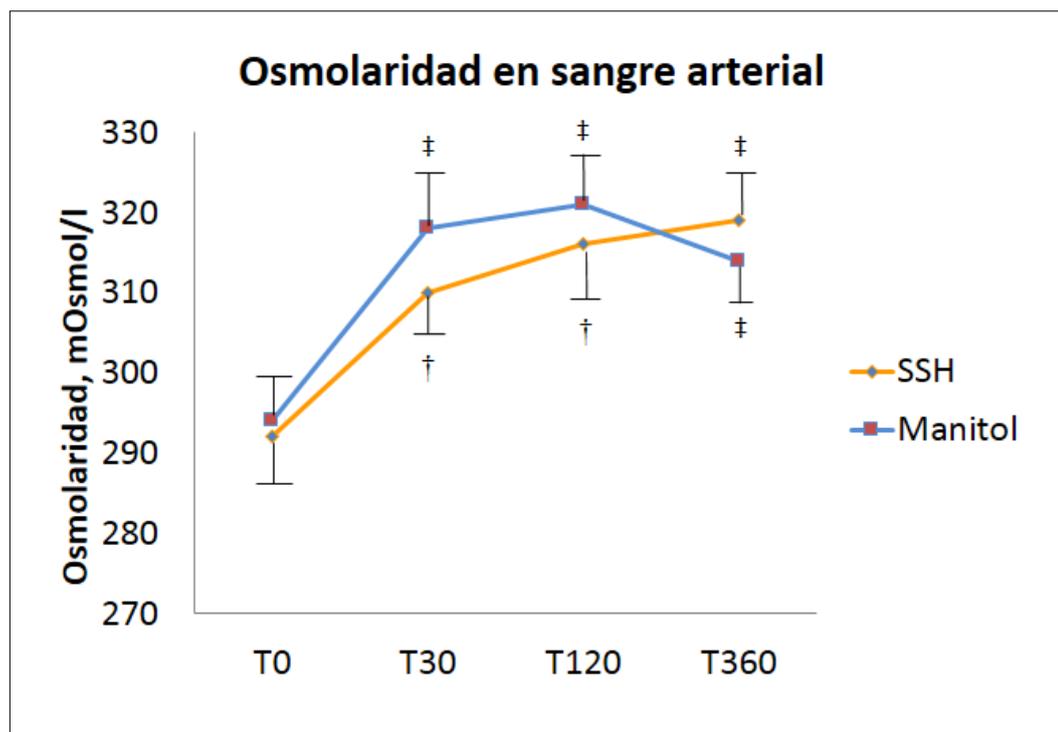


Figura 45. Osmolaridad plasmática en sangre arterial en ambos grupos, registrada en los distintos momentos de medición; T0 = momento basal; T30, T120 y T360 = 30, 120 y 360 min tras la infusión del manitol; mOsm/l = miliosmoles por litro. Datos expresados como media. Las barras de error representan la desviación estándar. † = $p < 0,01$ y ‡ = $p < 0,001$ comparado con los valores en el momento T0 (t de Student).

b) Osmolaridad urinaria

Tanto el manitol como el SSH provocaron una disminución significativa ($p < 0,001$) de la osmolaridad urinaria a los 120 min de su administración (fig.46), siendo ésta significativamente mayor en el grupo manitol (tabla 13).

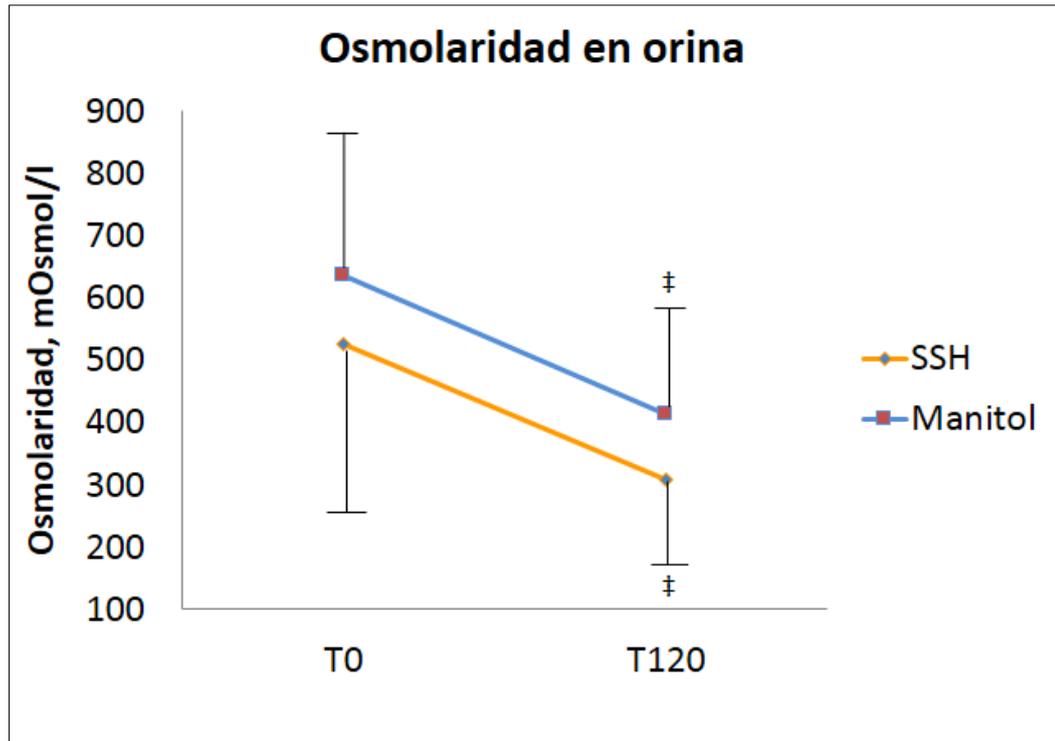


Figura 46. Osmolaridad urinaria en ambos grupos, registrada en los distintos momentos de medición. T0 = momento basal; T120 = 120 min tras la infusión del agente (SSH o manitol); mOsm/l = miliosmoles por litro. Datos expresados como media. Las barras de error representan la desviación estándar. ‡ = $p < 0,001$ comparado con los valores registrados en el momento T0 (t de Student).

Tabla 13. Comparación de osmolaridad en orina entre grupos.

	Grupo SSH (n = 30)	Grupo Manitol (n = 30)	p
Osmolaridad urinaria (mOsm/l)			
T0	526 ± 265	636 ± 250	0,104
T120	307 ± 152	413 ± 169	0,013

SSH = suero hipersalino; mOsm/l = miliosmoles por litro; T0 = momento inmediatamente antes de la infusión del agente a estudio (SSH o manitol); T120 = 120 min tras la administración del agente a estudio. Datos expresados como media ± desviación estándar. El valor de p refleja las diferencias entre grupos (ANOVA).

5.5.2 Cambios en los electrolitos en sangre y orina

a) Electrolitos sodio, potasio, calcio y cloruro en sangre

Los valores basales de los electrolitos **sodio, potasio, calcio y cloruro** en sangre fueron similares en ambos grupos. Se observó un aumento significativo del sodio en el grupo SSH comparado con el grupo manitol a los 30 min ($p = 0,001$) y a los 120 min ($p = 0,009$) (tabla 14).

Tabla 14. Datos comparativos de electrolitos en sangre arterial entre grupos

	Grupo SSH (n = 30)	Grupo Manitol (n = 30)	p
Sodio (mmol/l)			
T0	139 ± 3	140 ± 3	0,295
T30	143 ± 2	138 ± 4	0,001
T120	143 ± 3	140 ± 4	0,009
T360	143 ± 4	142 ± 4	0,153
Potasio (mmol/l)			
T0	3,8 ± 0,4	3,6 ± 0,3	0,062
T30	3,8 ± 0,4	3,7 ± 0,3	0,091
T120	4,1 ± 0,4	3,9 ± 0,4	0,130
T360	4,1 ± 0,4	4,0 ± 0,3	0,171
Calcio (mmol/l)			
T0	1,16 ± 0,06	1,15 ± 0,05	0,559
T30	1,15 ± 0,05	1,13 ± 0,05	0,185
T120	1,16 ± 0,05	1,15 ± 0,05	0,693
T360	1,18 ± 0,05	1,16 ± 0,05	0,224
Cloruro (mmol/l)			
T0	109 ± 4	110 ± 4	0,480
T30	115 ± 3	109 ± 4	0,001
T120	115 ± 3	112 ± 4	0,009
T360	116 ± 4	114 ± 3	0,032

SSH = suero hipersalino. mmol/l = milimoles por litro. T0 = momento inmediatamente antes de la infusión del agente a estudio (SSH o manitol); T30, T120, T360 = 30, 120, y 360 min, respectivamente, tras la administración del agente a estudio. Datos expresados como media ± desviación estándar. El valor de p refleja las diferencias entre grupos (ANOVA).

Asimismo, se registró un aumento del cloruro estadísticamente significativo en el grupo SSH comparado con el grupo manitol durante el periodo de estudio (tabla 14). No se encontraron diferencias significativas en los niveles de potasio y calcio entre grupos (tabla 14).

El manitol provocó una disminución estadísticamente significativa del sodio y calcio a los 30 min de su administración ($p < 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente), seguido de un aumento del sodio a los 360 min ($p < 0,001$) (fig. 47). Sin embargo, los electrolitos potasio y cloruro aumentaron significativamente ($p < 0,001$) a los 120 y 360 min de la administración de manitol (fig. 47). Por otra parte, el efecto del SSH sobre los electrolitos consistió en un aumento significativo ($p < 0,001$) del sodio y cloruro durante el periodo de estudio y del potasio ($p < 0,001$) a los 120 y 360 min de su administración (fig. 47).

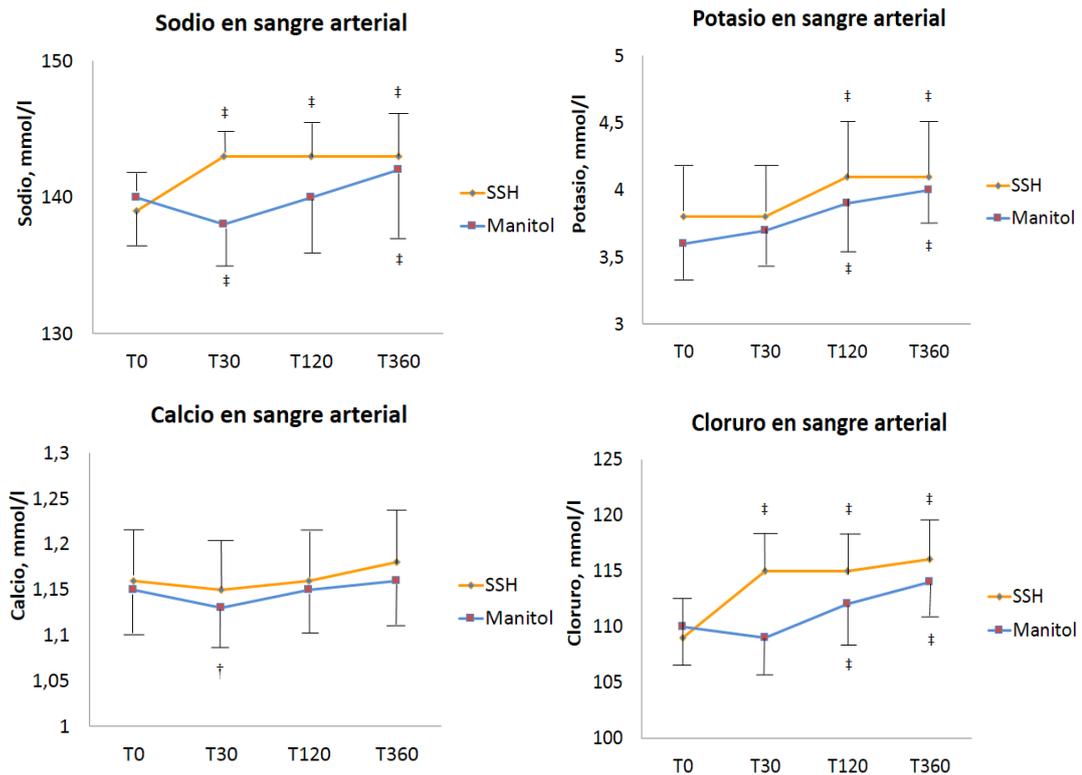


Figura 47. Electrolitos en sangre arterial en ambos grupos. SSH = suero hipersalino; T0 = momento basal; T30, T120 y T360 = 30, 120 y 360 min tras la infusión del agente a estudio (SSH o manitol); mmol/l = milimoles por litro. Datos expresados como media. Las barras de error representan la desviación estándar. † = $p < 0,01$ y ‡ = $p < 0,001$ comparado con los valores registrados en el momento T0 (t de Student).

b) Electrolitos sodio, potasio y cloruro en orina

La concentración basal de los electrolitos **sodio, potasio y cloruro** en orina fue similar en ambos grupos previo a la administración de SSH o manitol (tabla 15). No se encontraron diferencias significativas en los valores de sodio, potasio y cloruro entre grupos a los 120 min de la administración del agente a estudio (tabla 15).

Tanto en el grupo SSH como en el grupo manitol se produjo una reducción significativa del sodio ($p < 0,05$ y $p < 0,01$, respectivamente), potasio ($p < 0,001$) y cloruro ($p < 0,05$ y $p < 0,01$, respectivamente) a los 120 min de la administración de la solución hiperosmolar (fig. 48).

Tabla 15. Comparación de electrolitos en orina entre grupos

	Grupo SSH (n = 30)	Grupo Manitol (n = 30)	p
Sodio (mmol/l)			
T0	87 ± 42	108 ± 51	0.054
T120	64 ± 38	58 ± 44	0.527
Potasio (mmol/l)			
T0	51 ± 32	44 ± 23	0.439
T120	22 ± 14	17 ± 17	0.339
Cloruro (mmol/l)			
T0	87 ± 44	99 ± 56	0.181
T120	64 ± 41	54 ± 41	0.283

SSH = suero hipersalino. mmol/l = milimoles por litro. T0 = momento inmediatamente antes de la infusión del agente a estudio (SSH o manitol); T120 = 120 min tras la administración del agente a estudio. Datos expresados como media ± desviación estándar. El valor de p refleja las diferencias entre grupos (ANOVA).

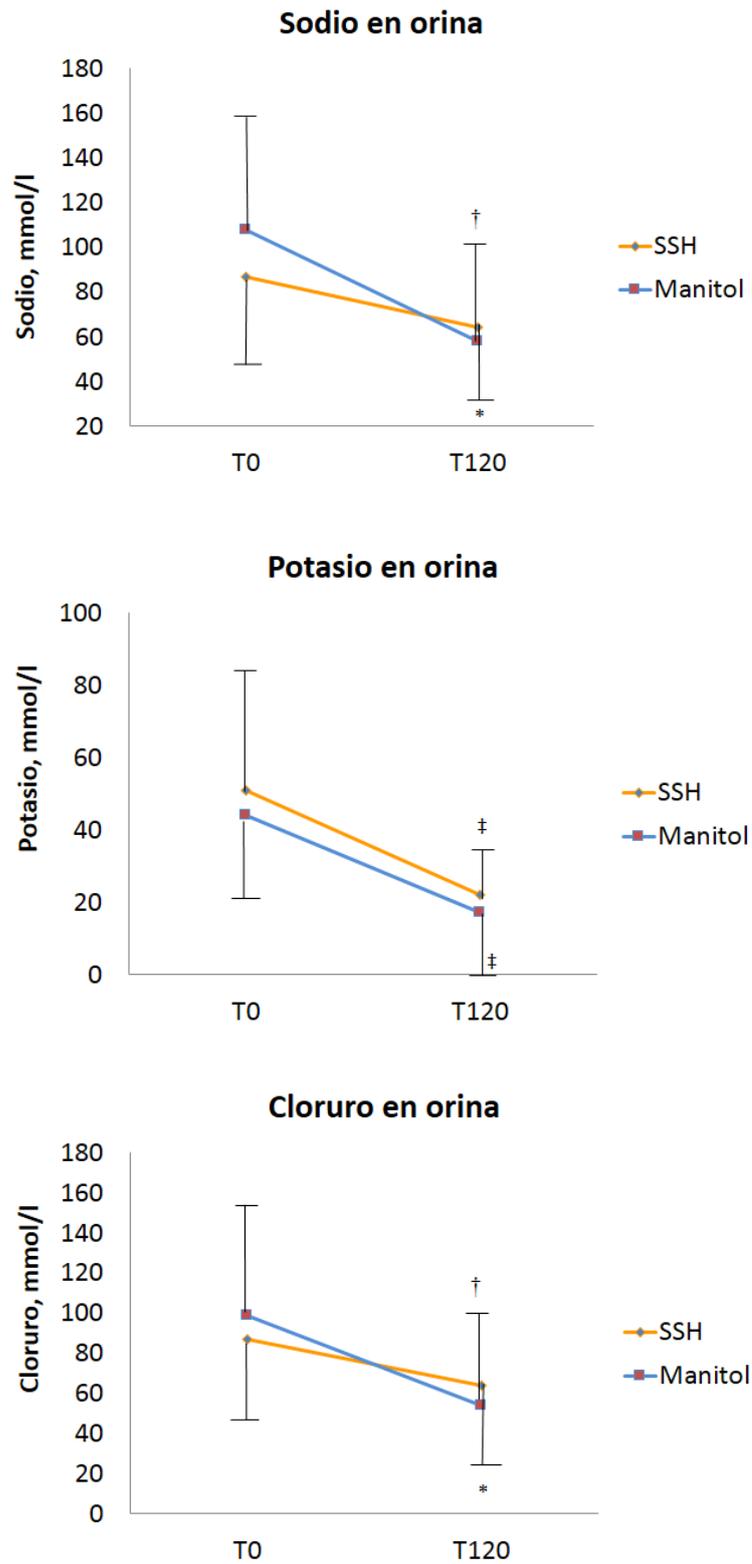


Figura 48. Electrolitos en orina en ambos grupos. T0 = momento basal; T120 = 120 min tras la infusión del agente a estudio (SSH o manitol); mmol/l = milimoles por litro. Datos expresados como media. Las barras de error representan la desviación estándar. * = $p < 0,05$, † = $p < 0,01$ y ‡ = $p < 0,001$ comparado con los valores registrados en el momento T0 (t de Student).

5.6 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la glucemia y lactato

No se observaron diferencias significativas en los valores de glucemia y lactato en sangre entre los grupos manitol y SSH durante el periodo de estudio. Se excluyeron los pacientes diabéticos para evitar su influencia en los resultados de glucemia registrados en los pacientes no diabéticos (tabla 16).

Tabla 16. Comparación de glucemia y lactato en sangre arterial entre grupos

	Grupo SSH (n = 26)	Grupo Manitol (n = 26)	p
Glucosa (mg/dl)			
T0	110 ± 18	108 ± 15	0,781
T30	115 ± 20	108 ± 14	0,344
T120	122 ± 22	114 ± 15	0,422
T360	138 ± 26	135 ± 25	0,606
Lactato (mmol/l)*			
T0	1,29 ± 0,61	1,40 ± 0,70	0,530
T30	1,61 ± 0,91	1,92 ± 1,28	0,275
T120	2,11 ± 1,29	2,35 ± 1,45	0,514
T360	2,90 ± 1,32	2,95 ± 1,34	0,870

SSH = suero hipersalino; mg/dl = miligramos por decilitro; mmol/l = milimoles por litro; T0 = momento inmediatamente antes de la infusión del agente a estudio; T30, T120, T360 = 30, 120, y 360 min, tras la administración del agente a estudio. Datos expresados como media ± desviación estándar. No se encontraron diferencias significativas entre grupos en ninguno de los puntos de medición (ANOVA).

*: n = 30.

Comparado con el valor de glucemia previa a la administración de manitol, se observó un aumento significativo a los 120 min ($p < 0,01$) y 360 min ($p < 0,001$). En el grupo SSH la glucosa se incrementó con respecto al momento T0 a los 30 min ($p < 0,05$), 120 min y 360 min ($p < 0,001$) (fig. 49). Por otra parte, el lactato también aumentó en ambos grupos a los 30 min ($p < 0,01$), 120 y 360 min ($p < 0,001$) de la administración de la solución hiperosmolar (fig. 49).

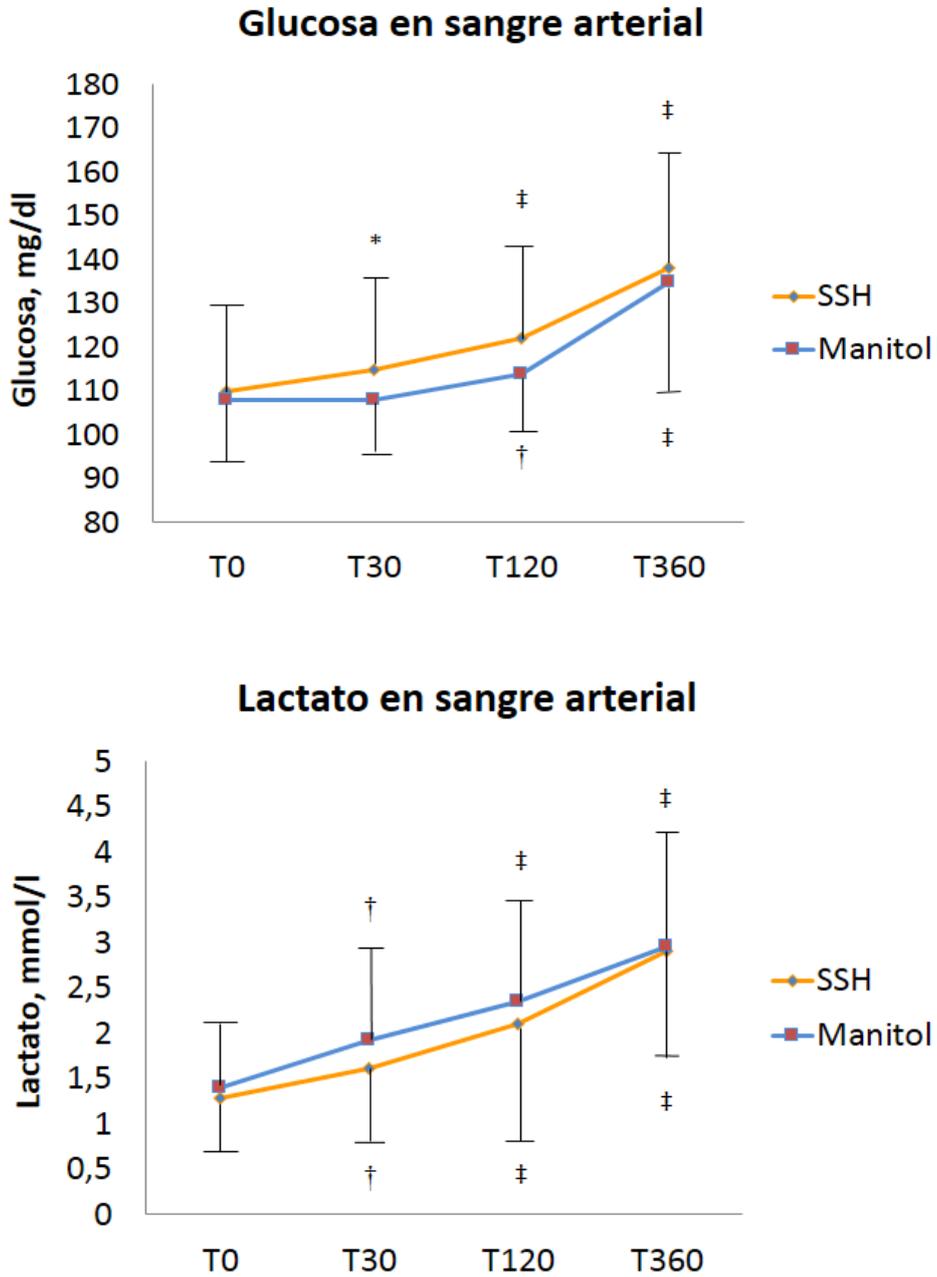


Figura 49. Glucosa y lactato en sangre arterial en ambos grupos. SSH = suero hipersalino; mg/dl = miligramos por decilitro; mmol/l = milimoles por litro. T0 = situación basal; T30, T120 y T360 = 30, 120 y 360 min, tras la administración del agente a estudio. * = $p < 0.05$, † = $p < 0.01$ y ‡ = $p < 0.001$ comparado con el momento T0 (t de Student).

5.7 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la hemodinámica sistémica

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos manitol y SSH en relación con los valores basales de los parámetros hemodinámicos registrados, así como en los diferentes momentos del estudio (tabla 17).

En el grupo manitol, se produjo un aumento de la PAM a los 30 min ($p < 0,05$) de su administración (fig. 50). El resto de parámetros hemodinámicos analizados no varió en este grupo a lo largo del periodo de estudio.

Respecto al grupo SSH, la FC aumentó a los 360 min ($p < 0,001$) del momento T0, mientras que la PVC aumentó a los 30 min, 120 min ($p < 0,001$) y 360 min ($p < 0,05$) (fig. 50). Asimismo, se observó una elevación del IC a los 360 min ($p < 0,05$), un descenso de VVS a los 30 min ($p < 0,05$), una disminución del IRVS a los 360 min ($p < 0,05$) y un incremento en el IVS a los 30 min ($p < 0,01$) de la administración del SSH al 3% (fig. 51).

Tabla 17. Parámetros hemodinámicos

	Grupo SSH (n = 30)	Grupo Manitol (n = 30)	p
PAM (mm Hg)			
T0	73 ± 11	74 ± 9	0,801
T30	75 ± 10	79 ± 13	0,223
T120	74 ± 8	76 ± 10	0,315
T360	72 ± 9	75 ± 10	0,163
FC (lat/min)			
T0	63 ± 10	67 ± 12	0,112
T30	61 ± 8	63 ± 8	0,498
T120	66 ± 9	65 ± 10	0,443
T360	71 ± 10	70 ± 10	0,674
IC (l/min/m²)			
T0	2,9 ± 0,8	3,2 ± 0,9	0,133
T30	3,2 ± 0,9	3,3 ± 0,9	0,548
T120	3,2 ± 0,9	3,2 ± 0,9	0,964
T360	3,3 ± 1,1	3,3 ± 0,8	0,762
VVS (%)			
T0	11 ± 4	11 ± 4	0,758
T30	9 ± 4	10 ± 4	0,470
T120	10 ± 3	11 ± 4	0,572
T360	10 ± 4	11 ± 4	0,711
IRVS (din-seg-m²/cm⁵)			
T0	1849 ± 491	1781 ± 538	0,615
T30	1724 ± 510	1754 ± 479	0,820
T120	1668 ± 521	1806 ± 479	0,297
T360	1632 ± 471	1673 ± 488	0,744
IVS (ml/lat/m²)			
T0	47 ± 14	48 ± 14	0,793
T30	53 ± 11	52 ± 11	0,726
T120	49 ± 11	48 ± 12	0,669
T360	47 ± 10	46 ± 9	0,845
PVC (mm Hg)			
T0	8 ± 3	8 ± 3	0,492
T30	9 ± 3	9 ± 3	0,619
T120	9 ± 3	9 ± 4	0,905
T360	9 ± 2	9 ± 3	0,824

SSH = salino hipertónico. PAM = presión arterial media; FC = frecuencia cardíaca; IC = índice cardíaco; VVS = variación del volumen sistólico; IRVS = índice de resistencias vasculares sistémicas; IVS = índice del volumen sistólico; PVC = presión venosa central. mm Hg = milímetros de mercurio; lat/min = latidos por minuto; l/min/m² = litros por minuto y metro cuadrado; % = tanto por ciento; din-seg-m²/cm⁵ = dinas por segundo y m² por cm⁵; ml/lat/m² = mililitros por latido y m²; °C = grados centígrados. T0 = situación basal; T30, T120, T360 = 30, 120 y 360 min, tras la administración la solución hiperosmolar. No se observaron diferencias significativas entre grupos en ninguno de los momentos de medición (ANOVA).

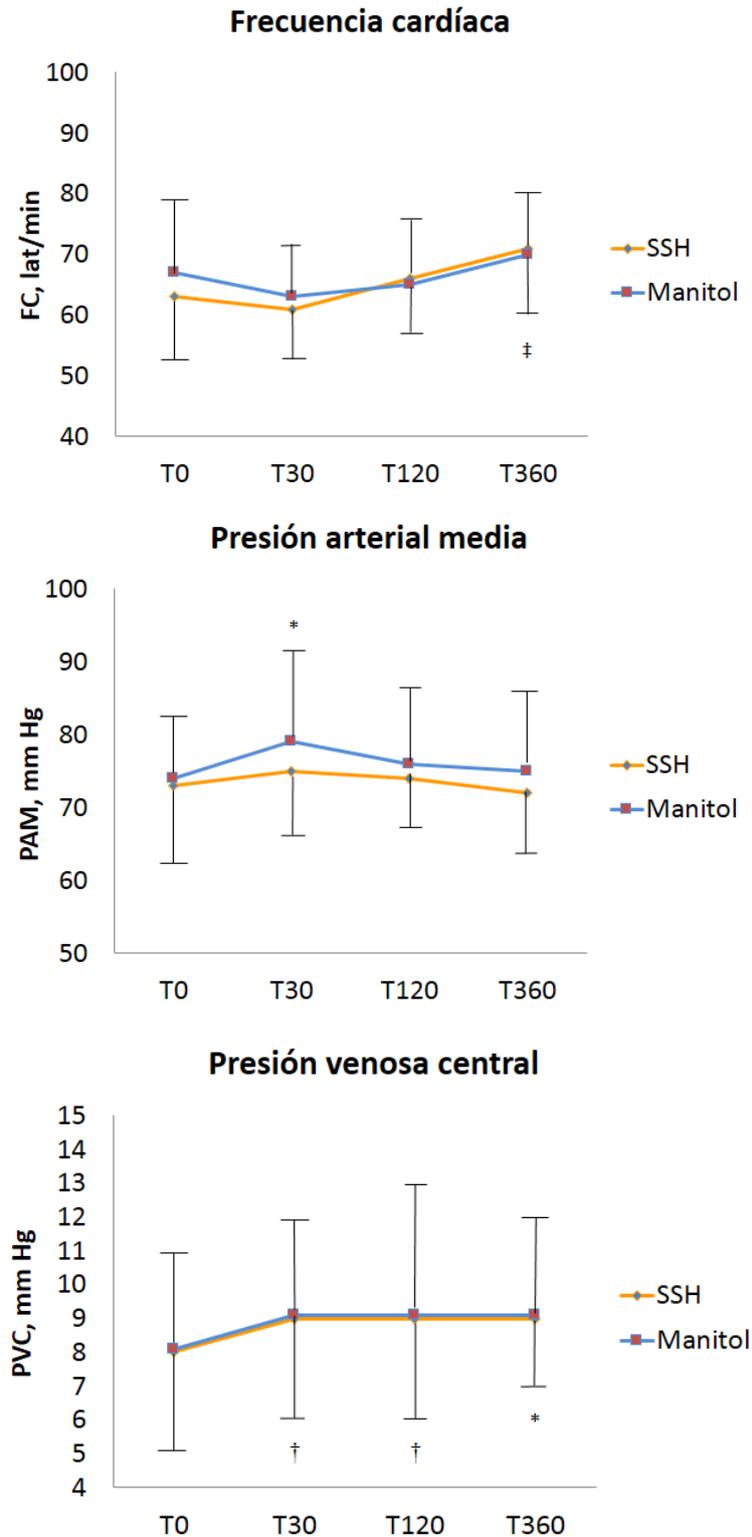


Figura 50. Parámetros hemodinámicos registrados en ambos grupos. SSH = suero hipersalino; FC = frecuencia cardíaca; PAM = presión arterial media; PVC = presión venosa central; lat/min = latidos por minuto; mm Hg = milímetros de mercurio. T0 = situación basal; T30, T120 y T360 = 30, 120 y 360 min, tras la administración de la solución hiperosmolar. * = $p < 0,05$, † = $p < 0,01$ y ‡ = $p < 0,001$ comparado con la situación basal T0 (t de Student).

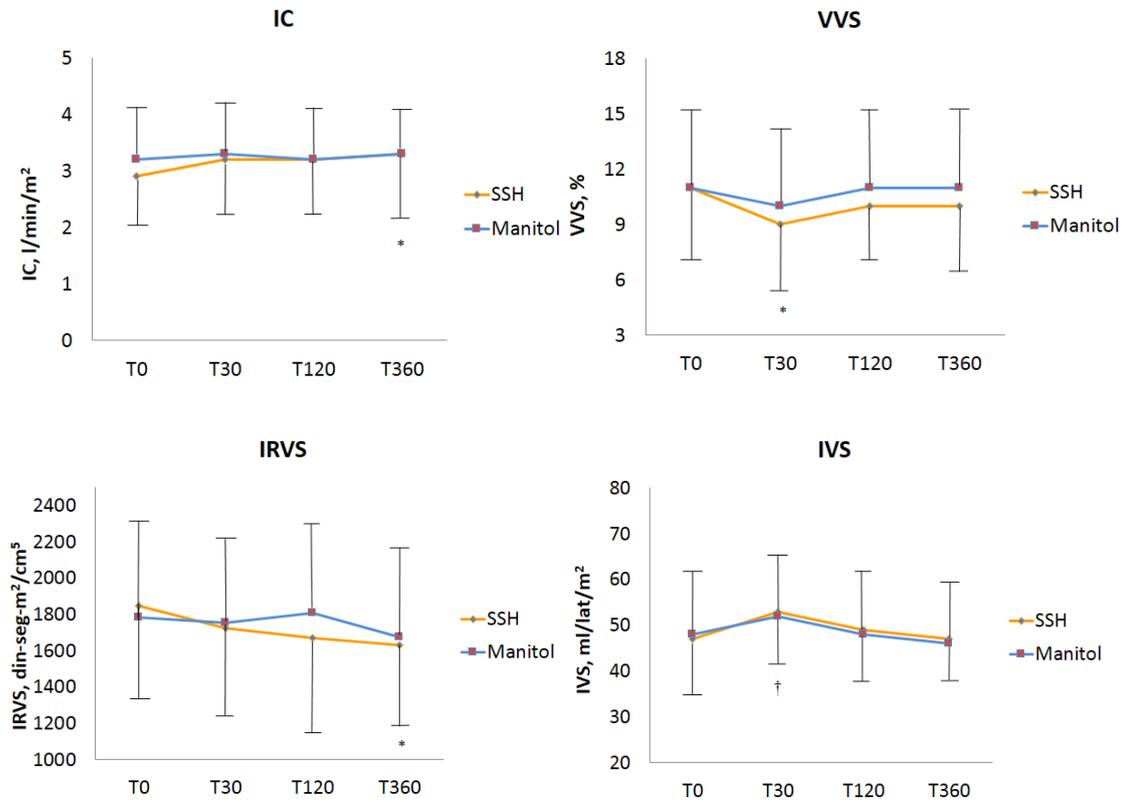


Figura 51. Parámetros hemodinámicos registrados en ambos grupos. SSH = suero hipersalino. IC = índice cardíaco; VVS = variación del volumen sistólico; IRVS = índice de resistencias vasculares sistémicas; IVS = índice del volumen sistólico. l/min/m² = litros por minuto y m²; % = tanto por ciento; din-seg-m²/cm⁵ = dinas por segundo y m² por cm⁵; ml/lat/m² = mililitros por latido y m². T0 = situación basal; T30, T120 y T360 = 30, 120 y 360 min, tras la administración de la solución hiperosmolar. * = p < 0,05 y † = p < 0,01 comparado con la situación basal T0 (t de Student).

5.8 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre el pH arterial y parámetros respiratorios

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el pH arterial y los parámetros de oxigenación y ventilación (PaO₂, PaCO₂, SpO₂, P_{CO₂TE}

 y gradiente PaCO₂ - etCO₂) registrados durante el periodo de estudio (tabla 18).

Tabla 18. Parámetros de gasometría arterial y ventilación

	Grupo SSH (n = 30)	Grupo Manitol (n = 30)	p (entre grupos)
pH			
T0	7,41 ± 0,05	7,41 ± 0,05	0,743
T30	7,40 ± 0,05	7,41 ± 0,06	0,538
T120	7,41 ± 0,05	7,42 ± 0,06	0,717
T360	7,39 ± 0,05	7,41 ± 0,06	0,390
PaCO₂ (mm Hg)			
T0	36,2 ± 3,4	37,3 ± 3,5	0,193
T30	35,6 ± 2,7	35,5 ± 1,8	0,803
T120	34,2 ± 3,0	34,2 ± 3,0	0,997
T360	34,8 ± 3,2	34,5 ± 3,2	0,703
P_{CO₂TE (mm Hg)}			
T0	31 ± 4	31 ± 4	0,818
T30	30 ± 4	29 ± 3	0,259
T120	30 ± 4	29 ± 3	0,341
T360	31 ± 3	30 ± 3	0,302
Dif (a-et) CO₂ (mm Hg)			
T0	4 ± 2	5 ± 4	0,861
T30	4 ± 3	4 ± 3	0,618
T120	3 ± 3	4 ± 3	0,878
T360	3 ± 3	3 ± 3	0,922
PaO₂ (mm Hg)			
T0	156 ± 42	155 ± 55	0,922
T30	160 ± 30	152 ± 46	0,422
T120	158 ± 30	151 ± 38	0,462
T360	156 ± 28	154 ± 32	0,781

SSH = suero hipersalino. PaCO₂ = presión arterial de dióxido de carbono; P_{CO₂TE}

 = dióxido de carbono teleespiratorio; Dif (a-et) CO₂ = diferencia arterial-teleespirada de dióxido de carbono; PaO₂ = presión arterial de oxígeno; mmHg = milímetros de mercurio. T0 = momento inmediatamente antes de la infusión de la solución hiperosmolar; T30, T120, T360 = 30, 120 y 360 min, tras la administración de la solución hiperosmolar. No se encontraron diferencias significativas entre grupos en ninguno de los momentos de medición (ANOVA).

5.9 Variables postoperatorias

5.9.1 Extubación y evaluación neurológica postoperatoria

El 52% de los pacientes fueron extubados en quirófano una vez finalizada la cirugía y en el 48% la extubación del tubo endotraqueal se realizó en la unidad de reanimación. De los pacientes extubados en la unidad de reanimación, el tiempo entre la finalización de la cirugía y la extubación fue de $6,1 \pm 8,2$ h en el grupo manitol, y de $7,8 \pm 12,6$ h en el grupo SSH, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,548$).

La tabla 19 muestra las complicaciones neurológicas postoperatorias registradas en ambos grupos, no observando diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,994$). La complicación neurológica más frecuente fue la aparición de paresia o plejía (28%) seguida de cefalea (12%) que requirió de tratamiento analgésico, y el delirio con agitación (8%). El 7% de los pacientes presentaron afasia, mientras que otras complicaciones neurológicas menos frecuentes fueron la pérdida de memoria (2%), deterioro de consciencia (2%) o el déficit de sensibilidad (2%). En uno de los pacientes del grupo SSH se evidenció edema cerebral importante con aumento de PIC y midriasis arreactiva unilateral, precisando de craneotomía descompresiva a las 24 h de su ingreso en la unidad de reanimación.

La mediana (rango) de la puntuación SCG en los pacientes que llegaron extubados y en respiración espontánea a la unidad de reanimación (31 pacientes: 16 pacientes en el grupo manitol y 15 en el grupo SSH) fue de 15 (10-15) en el grupo manitol y de 15 (9-15) en el grupo SSH. Asimismo, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p = 0,907$).

Tabla 19. Complicaciones neurológicas postoperatorias en ambos grupos.

	Grupo Manitol (n = 30)	Grupo SSH (n = 30)	Total	p
Complicaciones neurológicas				0,994 ^a
Paresia / plejia	11 (37%)	6 (20%)	17 (28%)	
Cefalea	3 (10%)	4 (13%)	7 (12%)	
Afasia	1 (3%)	3 (10%)	4 (7%)	
Pérdida de memoria	1 (3%)	-	1 (2%)	
Agitación	1 (3%)	4 (13%)	5 (8%)	
Deterioro de conciencia	-	1 (3%)	1 (2%)	
Edema cerebral	-	1 (3%)	1 (2%)	
Déficit sensibilidad	1 (3%)	-	1 (2%)	
SCG	15 (10-15)	15 (9-15)	15(9-15)	0,907 ^b

SSH = suero salino hipertónico. SCG = escala de coma de Glasgow. Datos expresados como n (%) y mediana (rango). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

^a = Chi cuadrado.

^b = U de Mann-Whitney

5.9.2 Complicaciones sistémicas

En la tabla 20 se muestran las principales complicaciones sistémicas postoperatorias, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo manitol y SSH. La incidencia de náuseas y/o vómitos postoperatorios en las primeras 48 h que precisaron fármacos antieméticos (ondansetrón) en nuestro estudio fue del 10%. Asimismo, el 15% de pacientes incluidos en nuestro estudio precisaron transfusión intra o postoperatoria de concentrado de hematíes y hemoderivados, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p = 0,720$).

Tabla 20. Complicaciones sistémicas postoperatorias

	Grupo Manitol (n = 30)	Grupo SSH (n = 30)	Total
Hipertensión arterial	1 (3%)	2 (7%)	3(5%)
Hipotensión arterial	2 (6%)	1 (3%)	3(5%)
Fibrilación auricular	-	1 (3%)	1(2%)
Cardiopatía isquémica	-	1 (3%)	1(2%)
Atelectasia	4 (13%)	3 (10%)	7(12%)
Neumonía	1 (3%)	1 (3%)	2(3%)
Náuseas y/o vómitos	4 (13%)	2 (7%)	6(10%)
Poliuria	4 (13%)	2 (7%)	6(10%)
Hiperglucemia	3 (10%)	-	3(5%)
Anemia	-	2 (7%)	2(3%)
Edema facial	-	4 (13%)	4(7%)
Hematoma herida quirúrgica	3 (10%)	-	3(5%)
Transfusión de hemoderivados	4 (13%)	5 (17%)	9(15%)

SSH = suero salino hipertónico. Datos expresados como n (%). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Chi cuadrado).

5.9.3 Estancia en Reanimación

La estancia media en la unidad de reanimación fue de $1,2 \pm 0,4$ días en el grupo manitol, y de $1,6 \pm 1,4$ días en el grupo SSH (fig. 52), no evidenciando diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p = 0,160$).

5.9.4 Estancia hospitalaria

Por otra parte, no hubo diferencias en cuanto al tiempo de estancia en la planta de hospitalización de neurocirugía en ambos grupos ($p = 0,572$), siendo de $7,1 \pm 4,7$ días en el grupo manitol y de $7,7 \pm 3,3$ días en el grupo SSH. Considerando la estancia global hospitalaria postoperatoria (estancia en la unidad de reanimación y en planta de hospitalización) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,391$), siendo de $8,3 \pm 4,8$ días en el grupo manitol y de $9,3 \pm 4$ días en el grupo SSH (fig. 52).

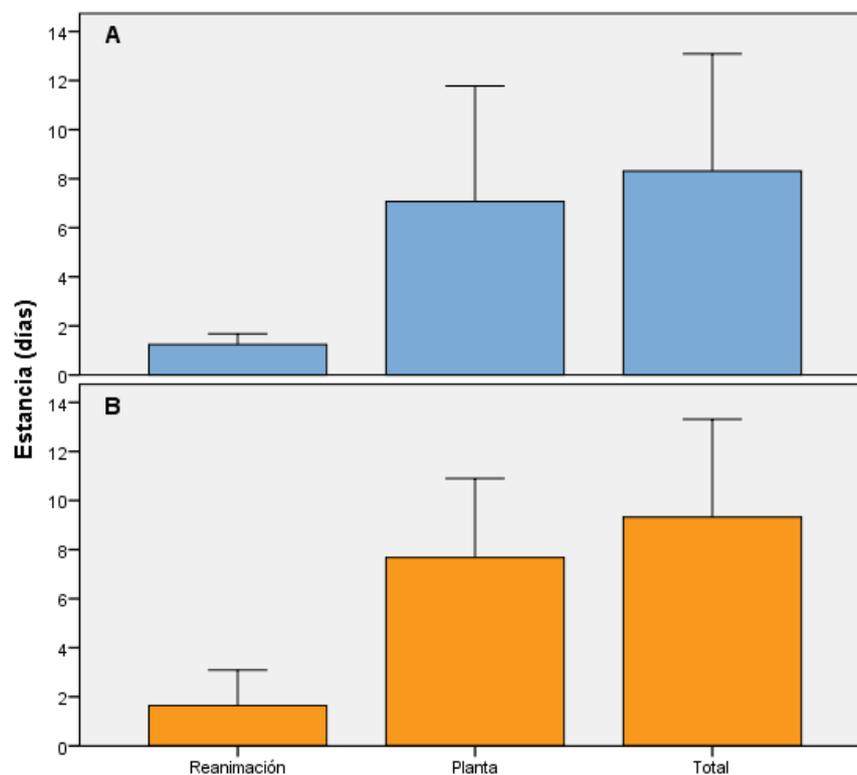


Figura 52. Estancia en la unidad de reanimación, planta de hospitalización de neurocirugía y total (reanimación + planta hospitalización) de los pacientes en el grupo manitol (A) y en el grupo SSH (B). Datos expresados como media. Las barras de error representan la desviación estándar. No se encontraron diferencias significativas entre grupos (ANOVA).

5.9.5 Resultados neurológicos al alta

En el seguimiento de los enfermos sometidos a cirugía intracraneal electiva incluidos en nuestra serie de pacientes, las puntuaciones en la escala SCG en el momento de su alta médica presentaron la distribución que se muestra en la tabla 21. No se encontraron diferencias significativas entre grupos en cuanto a la puntuación parcial y total obtenida.

Todos los pacientes en el momento del alta a domicilio no presentaron nuevo déficit neurológico con respecto a la evaluación preoperatoria.

Tabla 21. Evaluación neurológica al alta hospitalaria.

Puntuación SCG al alta hospitalaria	Grupo manitol (n = 30)	Grupo SSH (n = 30)	Total	p
Apertura ojos	4(3-4)	4(3-4)	4(3-4)	0,557
Respuesta verbal	5(4-5)	5(4-5)	5(4-5)	1,000
Respuesta motora	6(5-6)	6(5-6)	6(5-6)	0,689
Total	15(12-15)	15(14-15)	15(12-15)	0,624

SCG = Escala de coma de Glasgow. SSH = suero salino hipertónico. Datos expresados como mediana (rango). No hubo diferencias entre grupos (Mann Whitney).

5.9.6 Mortalidad

Ningún paciente incluido en nuestro estudio falleció en los 30 días siguientes a la intervención.

6. DISCUSIÓN

6.1 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la hemostasia

Diversos autores han demostrado alteraciones de la coagulación de la sangre in vitro tras la utilización de varias concentraciones equiosmolares de SSH y manitol^{9,15}. Lindroos et al¹⁵ concluyeron que el manitol al 15% altera la propagación del coágulo y la firmeza del mismo in vitro. El deterioro de la firmeza del coágulo de fibrina es más pronunciado cuando el manitol al 15% se combina con hidroxietilalmidón en lugar de acetato de Ringer¹⁵. Sin embargo, Luostarinen et al⁹ observaron cambios en la coagulación sanguínea cuando la sangre se diluía con soluciones equiosmolares de manitol al 15%, SSH al 2,5% y al 3,5%, tras su análisis mediante tromboelastometría; estas alteraciones parecen ser atribuidas a la formación global del coágulo y su fuerza, pero también a la firmeza del coágulo puro de fibrina.

Nuestros resultados indican que tanto el SSH al 3% como el manitol al 20% no alteran la coagulación sanguínea en pacientes sometidos a craneotomía para procedimientos neuroquirúrgicos electivos. Tras el análisis efectuado mediante ROTEM en nuestra serie de pacientes, no se detectaron diferencias significativas en los parámetros evaluados entre el manitol 20% y el SSH 3%, manteniéndose asimismo dentro del rango de normalidad. Según nuestros resultados, a diferencia del estudio de Luostarinen et al realizado in vitro⁹, no se registraron diferencias entre el manitol 20% y SSH 3% en cuanto a la reducción del parámetro MCF FIBTEM, asociándose ambos a una reducción significativa del mismo a las 6 h con respecto a la situación basal, si bien esta reducción no se considera clínicamente relevante. De la misma manera que en otros estudios^{9,15}, en nuestra serie de pacientes empleamos dos diferentes activadores de la coagulación (tromboplastina tisular sin citocalasina D en la prueba EXTEM y con citocalasina D más inhibición plaquetaria en el caso del FIBTEM) para el análisis tromboelastométrico, añadiendo el ácido elágico como un tercer activador (INTEM) a los anteriores, con el fin de evaluar en profundidad la naturaleza del deterioro hemostático. A diferencia de nuestro estudio, varios autores^{9,15} obtuvieron las muestras de sangre entera para el análisis de voluntarios sanos, diluyéndolas posteriormente con las soluciones a estudio para obtener unas concentraciones del 10 vol.% y del 20 vol.% de las soluciones. Por esta razón, la

evaluación aislada del EXTEM y FIBTEM en estos estudios reveló un efecto de hemodilución, con una prolongación significativa del CT y CFT en EXTEM, así como una reducción del ángulo alfa, MCF en EXTEM y MCF en FIBTEM. Asimismo se observó una reducción del hematocrito, hemoglobina y recuento plaquetario, de una forma concentración-dependiente; el efecto resultó más pronunciado conforme era mayor el grado de dilución (20 vol.% de dilución). No hay datos en la literatura sobre el empleo de INTEM para analizar el deterioro hemostático en pacientes neuroquirúrgicos, observando en nuestro estudio una leve prolongación del CFT y una reducción de MCF a las 2 horas, aunque sin diferencias entre la administración de manitol 20% o de SSH 3% y sin relevancia clínica.

Al igual que los resultados de la tromboelastometría, los resultados de las pruebas de laboratorio habituales de la coagulación tampoco han mostrado diferencias significativas entre la administración del SSH 3% y la de manitol 20% en nuestra serie de pacientes sometidos a cirugía intracraneal electiva, sin detectar cambios en los parámetros de coagulación registrados, situándose dentro de los valores de la normalidad. El ligero descenso en el hematocrito, recuento plaquetario y nivel de fibrinógeno, la leve prolongación del TP y, en menor medida del TTPa observados tras la administración del agente hiperosmolar pueden sugerir una situación de coagulopatía dilucional leve desencadenada por hemodilución aguda. Diversos autores han estudiado el efecto de la hemodilución sobre las pruebas de coagulación, como Weiss et al³³⁰ que observaron in vitro un deterioro del TTPa y de la actividad de protrombina con diluciones superiores al 60% de salino fisiológico y HES 6%, coherentes con una baja actividad plasmática de factores de la coagulación (30%) y una concentración de fibrinógeno <100 mg/dl. El fibrinógeno parece ser el factor que sufre un deterioro más precoz con la hemodilución. Asimismo, la hemodilución alteró progresivamente el parámetro MCF de ROTEM, al igual que en el estudio de Hanke et al³³¹ con dilución al 40% con SSH 7,2%, presentando una moderada correlación con la actividad de los factores de coagulación y fibrinógeno. La dilución 1:5 del plasma de voluntarios sanos con salino en el estudio de Bolliger et al³³² produjo una reducción del 80% en el fibrinógeno y el recuento plaquetario, así como una prolongación del TP >100s en la mayoría de los pacientes, con un retraso en la formación del coágulo ($\alpha < 45^\circ$) y en su firmeza (MCF <40 mm). El uso de las diversas diluciones de HES en estos estudios se asoció con un deterioro en la polimerización de la

fibrina y en la agregación plaquetaria^{331,333}, si bien el uso del SSH a altas dosis osmolares puede estar relacionado con procesos de deshidratación y disfunción plaquetaria³³¹. Con respecto al manitol, el estudio de Lindroos¹⁵ in vitro demostró un deterioro de la propagación y firmeza del coágulo mediante diluciones 20 vol.%, siendo más acusado el deterioro con la combinación de HES. No obstante, no hemos encontrado otros estudios que reflejen el efecto del manitol sobre las pruebas de coagulación en una población significativa de pacientes neuroquirúrgicos, siendo nuestro ensayo el primero que describe sus alteraciones sobre la hemostasia in vivo. Consideramos que la aplicación en bolus sin perfusión de los agentes hiperosmolares en nuestro ensayo clínico pudo originar en los pacientes diluciones plasmáticas inferiores a las descritas, insuficientes para alterar la normalidad de las pruebas de coagulación según refleja la literatura médica y científica consultada.

Mientras que los resultados obtenidos en nuestro estudio no demostraron cambios significativos en las pruebas de coagulación de laboratorio ni en los parámetros de ROTEM, hemos correlacionado los datos obtenidos de las pruebas de coagulación TP, TTPa, nivel de fibrinógeno, recuento plaquetario y dímero D con los parámetros ROTEM, con objeto de determinar el grado de asociación de los resultados del laboratorio con la tromboelastometría en pacientes neuroquirúrgicos para cirugía electiva. Los principales hallazgos sugieren una correlación moderada entre el fibrinógeno y el recuento plaquetario con el MCF en EXTEM así como una correlación moderada del fibrinógeno con todos los parámetros de ROTEM (EXTEM, INTEM y FIBTEM), sobre todo con el MCF en FIBTEM. Este estudio demuestra únicamente una débil correlación del TP con el CFT y MCF en EXTEM, así como con el CT en INTEM.

El presente estudio confirma el resultado de otros investigadores que encontraron una correlación significativa de otros parámetros de ROTEM con el recuento plaquetario y el nivel de fibrinógeno. Ogawa et al³³⁴ observaron una correlación fuerte entre A10 en FIBTEM y el nivel de fibrinógeno, y entre A10 en EXTEM y el recuento plaquetario en pacientes sometidos a cirugía de bypass cardiopulmonar, concluyendo que las variables de ROTEM demostraron unas correlaciones clínicamente relevantes con el recuento plaquetario y los niveles de fibrinógeno. Similares hallazgos fueron encontrados en pacientes sometidos a trasplante ortotópico hepático, en los estudios realizados por

diversos autores³³⁵⁻³³⁷ que demostraron una correlación fuerte entre el recuento plaquetario y el MCF en EXTEM. Asimismo, Haas et al³³⁸ comprobaron en cirugía pediátrica una correlación fuerte entre el fibrinógeno y el MCF FIBTEM y las pruebas de coagulación TP y TTPa con el CFT EXTEM e INTEM, así como una correlación débil con el CT. Además, los resultados obtenidos por Theusinger et al¹⁶ en pacientes sometidos a cirugía mayor con sangrado intenso confirman el supuesto clínico de que el MCF en EXTEM se correlaciona significativamente con los cambios del fibrinógeno y el recuento plaquetario, así como el MCF en FIBTEM con el fibrinógeno. La asociación con el fibrinógeno y el recuento plaquetario excluyó el CT en INTEM. Con respecto al TTPa, la asociación resultó moderada con el CT en INTEM, siendo débil en nuestro estudio. Sin embargo, Windelov et al³³⁹ en una revisión de 78 pacientes con hemorragia intracraneal aguda o TCE evaluó la asociación de TEG con las pruebas estándar de coagulación, por primera vez en el ámbito neuroquirúrgico, encontrando una baja concordancia de la TEG con las pruebas de laboratorio y sugiriendo su validez únicamente en contextos de coagulopatía clínicamente relevante.

En nuestro estudio, los resultados obtenidos del análisis de regresión indican que los factores determinantes en la medición de la coagulación mediante la tromboelastometría serían el nivel de fibrinógeno y el recuento plaquetario, si bien con un grado de asociación moderado, ya que los pacientes incluidos en el estudio no mostraron cambios significativos en los parámetros de ROTEM y pruebas de coagulación basadas en el laboratorio, por lo que no podemos admitir una correlación directa entre las variables de ROTEM con las pruebas de coagulación de laboratorio en pacientes neuroquirúrgicos tratados con soluciones hiperosmolares. Sin embargo, las variables derivadas de ROTEM en estos pacientes podrían ser útiles para diferenciar una hemorragia intensa relacionada con la cirugía de la debida por una coagulopatía.

6.2 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la relajación encefálica

En el presente estudio, además de comparar los efectos de las soluciones equiosmolares de manitol 20% y SSH 3% sobre la hemostasia mediante tromboelastometría rotacional y pruebas estándar de laboratorio, hemos comparado los efectos sobre la relajación encefálica, el estado hemodinámico y parámetros bioquímicos en sangre de pacientes sometidos a cirugía intracraneal para procedimientos neuroquirúrgicos electivos. De acuerdo con otros autores^{8,11}, nuestros hallazgos demuestran que las soluciones equiosmolares de manitol y SSH proporcionan un efecto similar sobre la relajación encefálica, con una mediana de puntuación de 1 (perfectamente relajado) en ambos grupos de pacientes en la escala de 4 puntos utilizada. En nuestro estudio, la aparición de efecto masa que pudiera influir en los resultados sobre el estado de relajación encefálica fue similar en ambos grupos. En un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y doble ciego que incluyó a 40 pacientes sometidos a craneotomía electiva, Rozet et al⁸ demostró que el manitol al 20% y el SSH al 3% proporcionaron similares grados de relajación encefálica, con una mediana de 2 (relajación encefálica satisfactoria) en la misma escala de 4 puntos empleada en nuestro estudio. Asimismo, observaron que un 60% de pacientes con hemorragia subaracnoidea extensa en ambos grupos no alcanzaron un adecuado grado de relajación, precisando de un segundo bolus de solución hiperosmolar así como de HV. En nuestro estudio, a diferencia del estudio de Rozet et al⁸, se excluyeron del mismo los pacientes con HSA, ya que pueden presentar alteraciones de la hemostasia que podrían influir sobre los resultados. Asimismo, en nuestros pacientes, se mantuvo la PaCO₂ entre 35 y 40 mmHg, con objeto de evitar la influencia del dióxido de carbono sobre la relajación encefálica, hasta que era evaluada por el cirujano. Si la relajación encefálica alcanzada no era apropiada, no se administró un segundo bolus de solución hiperosmolar, debido a que podía influenciar los resultados del estudio; en tales casos, si era necesario, se emplearon técnicas de HV a criterio del anesthesiólogo responsable.

En otro estudio que comparó el efecto del manitol versus SSH sobre la relajación encefálica, Wu et al¹¹ observaron que el uso del manitol al 20% estuvo asociado significativamente con peores condiciones quirúrgicas. En este estudio se incluyeron 338

pacientes sometidos a craneotomía por tumor cerebral supratentorial, de los cuales el 70% de los mismos tuvieron una adecuada relajación encefálica en el grupo de manitol, comparado con un 83% en el grupo de SSH, resultados similares a los observados en nuestro estudio, pero sin significación estadística. Sin embargo, resultan difíciles las comparaciones con nuestro estudio, debido a la aplicación de una escala de 3 puntos en el estudio de Wu et al¹¹ (encéfalo tenso, encéfalo aceptable y encéfalo blando) frente a una escala de 4 puntos utilizada en nuestros pacientes (encéfalo perfectamente relajado, relajación satisfactoria, encéfalo tenso, abultamiento del encéfalo).

La dosis habitual de manitol al 20% utilizada en bolus IV de 0,5 a 1 g/kg ha sido ampliamente utilizada para conseguir relajación encefálica y facilitar la cirugía intracraneal³⁴⁰. En nuestra serie de pacientes se utilizó una dosis de manitol 20% de 3 ml/kg (0,6 g/kg) similar a la utilizada en el estudio realizado por Quentin et al¹⁴³ que demuestran que una dosis de manitol al 20% de 0,7 g/kg tiene efectos similares sobre la relajación encefálica que dosis de 1,4 g/kg²⁵⁵; sin embargo, cuando se consideró exclusivamente a los pacientes con desviación de línea media, se evidenció una mayor eficacia con dosis de 1,4 g/kg²⁵⁵. En nuestro ensayo clínico, la dosis de 3 ml/kg de solución hiperosmolar resultó eficaz para conseguir unas condiciones óptimas para la cirugía intracraneal, ya que el 80% de pacientes incluidos en el estudio (74% en el grupo SSH y 87% en el grupo manitol) tuvieron un adecuado grado de relajación encefálica (perfectamente relajado y relajación satisfactoria) para la realización de la cirugía sin la necesidad de repetir la dosis de solución hiperosmolar o aplicar otras maniobras de relajación encefálica como la HV.

Según nuestros resultados los efectos de las soluciones hiperosmolares de manitol y SSH sobre el cerebro demuestran reducciones similares del volumen del tejido encefálico en pacientes con diversas patologías cerebrales. El SSH 3% podría ser una alternativa segura a la utilización del manitol al 20% para la relajación encefálica intraoperatoria en pacientes neuroquirúrgicos, especialmente si presentan inestabilidad hemodinámica o para evitar el desplazamiento de líquidos intraoperatorios.

6.3 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la osmolaridad, electrolitos, glucosa y lactato.

Nuestros resultados demuestran que la aplicación de las soluciones de SSH 3% y manitol 20% incrementó la osmolaridad en sangre arterial durante el periodo de estudio, con respecto a los valores de referencia. Estos datos coinciden con los obtenidos por Rozet et al⁸ donde la osmolaridad aumentó tanto con SSH 3% como con manitol 20%, con un pico a los 15 min, manteniéndose elevada durante 6 h; no obstante, en este estudio se emplearon dosis mayores de solución hiperosmolar que en el nuestro (5 ml/kg vs 3 ml/kg) que no causaron aumentos mayores de la osmolaridad plasmática a lo largo del estudio. Quentin et al²⁵⁵ demostraron un aumento de la osmolaridad plasmática directamente relacionado con la dosis de manitol 20% (0,7 y 1,4 g/kg); sin embargo, este aumento fue similar al registrado en el estudio de Rozet et al⁸ y en nuestro ensayo clínico.

El principal mecanismo de acción tanto de las soluciones de manitol como de SSH es la creación de un gradiente osmolar a través de la BHE, debido a la impermeabilidad de ésta al manitol y al sodio. Por tanto, se requiere de una BHE intacta para la absorción intravascular de agua. En ensayos en humanos se ha encontrado una correlación entre una concentración aumentada del sodio sérico y la osmolaridad y un descenso en la PIC y el contenido de agua cerebral en áreas cerebrales no dañadas de pacientes con traumatismo craneoencefálico y tumores cerebrales, tratados tanto con SSH como con manitol³⁴³⁻³⁴⁵. Coincidiendo con Rozet et al⁸, nuestros datos demuestran similares reducciones efectivas en la masa cerebral tanto con SSH como con manitol en pacientes neuroquirúrgicos.

No obstante, los ensayos clínicos en humanos han demostrado una buena correlación entre una concentración aumentada de sodio plasmático y la osmolaridad plasmática, así como un descenso en la presión intracraneal y del contenido de agua cerebral en áreas cerebrales con BHE intacta, en pacientes con TCE y tumores cerebrales, tratados bien con SSH o con manitol^{198,341,342}.

Nuestro estudio ha demostrado que el SSH al 3% se asoció con niveles significativamente mayores de sodio en plasma, de forma mantenida durante 6 h, lo que es compatible con los resultados de Rozet et al⁸ y Wu et al¹¹. Asimismo, el manitol provocó un leve descenso del sodio, seguido de un incremento progresivo del mismo a lo largo del tiempo de estudio, similar al observado por Rozet et al⁸. Esta disminución del sodio plasmático puede explicarse por los cambios de la osmolaridad y el movimiento inicial de líquidos hacia el compartimento intravascular, siguiendo el gradiente osmolar y la hemodilución resultante.

Coincidiendo con otros autores^{8,11}, en nuestro estudio el SSH 3% se asoció con niveles significativamente mayores de sodio y un descenso no significativo en la diuresis, en comparación con el manitol, debido a que el aumento en el sodio sérico estimula la liberación de hormona antidiurética, con la absorción de agua libre a nivel renal¹¹.

En lo referente a otros electrolitos, se ha observado un aumento similar del cloruro tanto con la administración de manitol como con el SSH, sin provocar una acidosis metabólica hiperclorémica, en este caso debido a la administración de solución cristaloide (Isofundin®) cuyo contenido de cloruro y sodio hace que sea una solución cristaloide adecuada para neurocirugía, puesto que se trata de una solución isotónica con respecto al sodio plasmático, además de evitar la aparición de acidosis metabólica hiperclorémica, debido a una adecuada diferencia de ion fuerte. No hubo cambios significativos en los niveles de calcio plasmático a lo largo del procedimiento en ambos grupos, ya que las principales causas de hipocalcemia en el contexto de la cirugía son la HV, la administración de grandes cantidades de suero salino isotónico y de hemoderivados con citrato que fue excepcional en nuestros pacientes.

Con respecto al potasio, se observó un ligero aumento en ambos grupos a lo largo del estudio, sin encontrar diferencias significativas entre manitol y SSH. Coincidiendo con nuestro estudio, este leve incremento no significativo de la concentración de potasio fue descrito por Manninen et al¹⁵¹, alcanzando un aumento medio máximo de 1,5 mmol/l tras una dosis de manitol de 2 g/kg en un grupo de 7 pacientes sometidos a clipaje de aneurisma cerebral. El mecanismo exacto de este incremento permanece sin aclarar, siendo atribuido a la salida de potasio celular con agua debido al efecto hiperosmolar del

manitol⁸. Asimismo, se ha descrito la aparición de hipopotasemia transitoria tras la administración de SSH 3%⁸, resultados que no coinciden con los de nuestro estudio, y que los autores consultados atribuyen a un mecanismo compensatorio para mantener la neutralidad de cargas eléctricas en circunstancias de acidosis hiperclorémica inducida por la infusión del agente osmótico, y en otros casos probablemente debido a la expansión rápida del espacio extracelular y a que la solución administrada no contiene potasio.

La administración de manitol 20% y SSH 3% se asoció a un incremento progresivo en la glucosa y el lactato sérico durante el periodo de estudio, si bien no se encontraron diferencias significativas entre grupos. Se ha descrito que en intervenciones de cirugía mayor como la craneotomía se produce una respuesta neurohormonal al estrés quirúrgico proporcional a la extensión y duración del procedimiento, consistente en alteraciones hormonales y metabólicas, incluyendo un aumento de la glucosa sérica secundario a cambios en los niveles de insulina y cortisol³⁴⁶. Los estímulos estresantes durante la cirugía intracraneal incluyen la inducción anestésica, intubación endotraqueal, fijación de la cabeza, así como las incisiones quirúrgicas sobre tejidos como los cutáneos y menínges. El estudio de Rozet et al⁸ con dosis equiosmolares de manitol y SSH reflejó, al igual que en nuestra serie de pacientes, que la glucosa aumentaba tras la administración de la solución hiperosmolar de forma similar en ambos grupos.

Por otro lado, y en referencia a la hiperlactacidemia observada en ambos grupos, según este último estudio el uso del manitol causó un efecto diurético más pronunciado y un balance hídrico menos positivo, lo cual estaría asociado con un incremento en el lactato sérico a lo largo del tiempo, mientras que dichos autores no observaron cambios en el lactato sérico con el SSH. Estos autores argumentaron que el balance hídrico restrictivo con el manitol sugiere que el incremento en el lactato sérico podría ser secundario a una hipovolemia relativa. Sin embargo, en nuestro estudio hemos observado hiperlactacidemia leve sin relevancia clínica, ya que suponemos que el metabolismo cerebral de oxígeno y lactato se mantuvo dentro de los parámetros de la normalidad, dado que la PPC y oxigenación cerebral, así como la volemia, se encontraron dentro de la normalidad en ambos grupos.

En referencia a la osmolaridad urinaria, comprobamos un descenso de la misma a las 2 h de la administración del agente hiperosmolar empleado, siendo la reducción mayor en el grupo SSH comparado con el grupo manitol. En cuanto a los electrolitos en orina, tras 2 h se encontró una disminución de sodio, potasio y cloruro, sin encontrar diferencias entre el manitol y el SSH. Tanto la disminución de la osmolaridad urinaria como de los electrolitos cloruro, sodio y potasio refleja un proceso dilucional por efecto osmótico con aumento proporcionalmente mayor de agua que de electrolitos en orina. En la actualidad no se han encontrado estudios comparativos del efecto de ambos agentes sobre la osmolaridad y los electrolitos en orina.

6.4 Efecto del manitol 20% y SSH 3% sobre la hemodinámica sistémica y gasometría arterial

Los pacientes incluidos en nuestro estudio permanecieron hemodinámicamente estables durante el periodo de recogida de datos, sin encontrar cambios significativos en la PAM, FC, IC, VVS, IRVS, IVS y PVC, tanto con la infusión de manitol como con SSH. Es posible que las fluctuaciones en la presión arterial fueran controladas por el mantenimiento anestésico o por la administración de efedrina durante el procedimiento quirúrgico; sin embargo, se evitó un encubrimiento de respuesta aguda tras la administración de las soluciones estudiadas. El ligero aumento de la PVC observado fundamentalmente con el SSH, y mantenido durante 6 h, podría ser consistente con una expansión inicial del volumen intravascular, determinada por el aumento en la osmolaridad plasmática. Sin embargo, la VVS, considerada según la evidencia científica actual como un predictor fiable de precarga o de volemia, reflejó un aumento agudo de la volemia tras la administración de la solución hiperosmolar. Sabharwal et al³⁴⁷ encontró en pacientes sometidos a craneotomía un descenso de PA y FC y un aumento inicial del IC y VS, seguido de un descenso a los 45 min de la infusión de un bolus de 1 g/kg de manitol 20%, sugiriendo una expansión inicial de volumen por efecto osmótico compensada por una diuresis intensa posterior. Si bien no registraron cambios en la PVC, los autores asociaron las variaciones hemodinámicas a un incremento de la misma. La FC estaría reducida inicialmente por un descenso de la distensión auricular por efecto

diurético, si bien en nuestro estudio este descenso no fue significativo. En el aumento del IC y VS podrían influir diversos factores como el aumento de precarga, vasodilatación a nivel musculoesquelético y reducción de viscosidad sanguínea, y por otra parte la liberación de histamina por los basófilos en la circulación, siendo estos dos últimos factores implicados a su vez en el descenso de RVS³⁴⁷. Sin embargo, estos cambios no tuvieron relevancia clínica en nuestro estudio sobre pacientes con adecuada función cardiovascular. En otros escenarios, como la cirugía de revascularización coronaria, se ha observado una fuerte correlación entre una rápida administración de manitol y la hipotensión arterial, secundaria al descenso de resistencias vasculares sistémicas¹⁵⁹. Sin embargo, los estudios que emplearon dosis menores del 25% y tiempos de administración entre 10 – 20 min en pacientes con TCE, no encontraron descensos significativos de PAS¹⁶⁰, datos que apoyan la estabilidad hemodinámica obtenida en nuestro estudio con manitol al 20% en infusión lenta durante 15 min. Asimismo, ningún paciente incluido en el estudio presentó signos de sobrecarga de volumen asociado a insuficiencia cardíaca tras la infusión de la solución hiperosmolar, según los parámetros hemodinámicos de IC, IRVS e IVS monitorizados. Recientemente Gayatri et al³⁴⁸ evaluaron la función miocárdica mediante el índice de performance miocárdico obtenido por Doppler tisular en pacientes sometidos a craneotomía, no encontrando asimismo diferencias entre bolus de manitol 20% y SSH 3%. Por otra parte, el incremento del GC observado en otros estudios²¹⁸ con la administración de SSH tuvo su traducción en un aumento estadísticamente significativo del IC en nuestro estudio, a las 6 horas de la infusión, con respecto a la situación basal, pero sin relevancia clínica. Asimismo, no se obtuvieron cambios significativos en la PAM aunque sí un descenso sutil en las resistencias vasculares sistémicas a las 6 h fundamentalmente con el SSH.

Con respecto a los cambios observados en la gasometría arterial, tanto el pH como los parámetros respiratorios se mantuvieron constantes a lo largo del procedimiento, sin evidenciar diferencias entre grupos. Únicamente destaca el descenso de la PaCO₂ a los 120 min, aunque de forma similar tanto con manitol 20% como con SSH 3%, que estuvo relacionado con la HV utilizada en algunos pacientes en los que no se consiguió una relajación encefálica adecuada tras la administración de la solución hiperosmolar.

6.5 Efectos secundarios y complicaciones

La administración de SSH o de manitol no está exenta de riesgos. La hipertoncicidad de las soluciones puede causar flebitis regional, si bien en nuestros pacientes no se observó ningún caso debido a su administración en bolus por vía central y evitando la extravasación accidental de las mismas. La incidencia de tromboflebitis reportada durante la infusión continua de SSH (osmolaridad 1044 mOsm l⁻¹) alcanzó el 27% y 73% a los 2 y 14 días, respectivamente, en un estudio²⁴⁷. Mientras tanto, su aplicación en bolus no ha encontrado complicaciones vasculares periféricas²⁴⁸⁻²⁵⁰, por lo cual no estaría ajustado a la evidencia actual su administración en infusión continua.

El rápido aumento de la osmolaridad y de las concentraciones de sodio y cloruro con el SSH puede ser causa de complicaciones neurológicas²⁵¹, y la rápida expansión del espacio extracelular puede conducir a hipopotasemia transitoria y arritmias²³⁵, aunque estos efectos se han descrito con concentraciones de SSH mayores que las empleadas en nuestro estudio y siendo menos frecuentes con el uso de manitol¹⁸⁴. Los fenómenos de mielinolisis central pontina se han descrito durante la corrección rápida de situaciones de hiponatremia, sobre todo en casos de etilismo crónico o malnutrición²⁴³, no habiendo observado ningún caso en nuestro estudio dada la normalidad de las cifras de sodio preoperatorio en nuestros pacientes.

En nuestro estudio no se registró ningún caso de IRA, si bien la disminución de la función renal con relevancia clínica en los pacientes con terapia hiperosmolar todavía no ha sido demostrada. Asimismo, se ha documentado que pacientes tratados con bajas dosis de manitol (0,25 – 0,5 g/kg), hasta un 76% desarrolló criterios de IRA según la AHA, si bien clínicamente no presentaron oliguria y la Cr sérica se normalizó a los 11 días¹⁴⁴.

En lo referente a la morbimortalidad en el período postoperatorio, la mayoría de los pacientes (52%) fueron extubados en el quirófano, presentando una evaluación neurológica satisfactoria tras su extubación en quirófano y en la unidad de reanimación. Hayashi et al³⁴⁹ encontraron una media de 20 h desde la finalización de la cirugía hasta la extubación, oscilando en nuestro estudio entre 6,1 y 7,8 h (grupo manitol y grupo SSH,

respectivamente). Estos investigadores comprobaron que un 12,5% de pacientes requirieron de reintubación endotraqueal, debido a un estado alterado de conciencia (72%), insuficiencia respiratoria (19%) y obstrucción en la vía aérea superior (9,5%); en nuestro estudio, sólo un paciente del grupo manitol precisó de reintubación en la unidad de reanimación (2%).

La paresia o plejia muscular, cefalea y el delirio con agitación fueron las complicaciones neurológicas más frecuentemente observadas en nuestro ensayo, si bien no se encontraron diferencias entre grupos. La aparición de paresia o plejia muscular ha sido descrita como complicación postquirúrgica frecuente en la cirugía intracraneal; así, en la revisión de 400 craneotomías por tumor supra e infratentorial de Sawaya et al³⁵⁰ se encontró una incidencia de déficit sensorial o motor del 16,7%, afasia/disfasia del 5% y déficit del campo visual en el 0,5%. Se asoció la aparición de un mayor grado de complicaciones a una mayor cercanía a áreas cerebrales sensibles, histología de glioma frente a metástasis y localización supratentorial de la lesión. La extensión de la resección quirúrgica estimada por RM no se asoció a mayor déficit neurológico, a pesar de que afectaran a regiones sensibles.

La cefalea aguda tras cirugía intracraneal aparece en hasta un 60% de los pacientes, siendo de intensidad moderada-severa en un 33% de ellos y con una mayor incidencia dentro de las primeras 12 h³⁵¹. Los factores con mayor influencia en el desarrollo de cefalea son la edad, sexo (sobre todo mujeres jóvenes) y abordaje quirúrgico, siendo más reportada en las craneotomías infratentoriales (fosa posterior y neurinoma del acústico) que en las supratentoriales. La irritación química y mecánica muscular, así como del periostio, duramadre y nervio trigémino, y más raramente la fuga del LCR son mecanismos implicados en su aparición. La aparición de cefalea en nuestros pacientes, a pesar del tratamiento analgésico, refleja el carácter multifactorial de la cefalea postoperatoria en cirugía intracraneal.

Con respecto a la aparición del delirio con agitación, se han propuesto diversos factores de riesgo para la aparición de la disfunción cognitiva postquirúrgica, como son la edad, hipotensión intraoperatoria, la hipoxemia y complicaciones postoperatorias³⁵². Los efectos perioperatorios de la hipoxemia e hipotensión arterial pueden resultar más

influyentes en los pacientes sometidos a cirugía por lesión intracraneal, debido a alteraciones en la autorregulación cerebral. En estos casos, el delirio con agitación se debería al descenso de la PPC y de la oxigenación en el cerebro. No obstante, no se encontraron en nuestra serie episodios de hipoxemia, hipotensión arterial ni otras complicaciones quirúrgicas ni anestésicas significativas en el periodo postoperatorio, lo cual justificaría la baja incidencia de disfunción cognitiva postquirúrgica encontrada en nuestra serie.

De las complicaciones sistémicas postoperatorias encontradas en nuestros pacientes, destacan las respiratorias como las atelectasias (12%), así como náuseas y vómitos (10%), debido al tratamiento con analgésicos opioides para el control del dolor, así como en el caso de lesiones tumorales intracraneales. En la serie de 162 pacientes de Magni et al³⁵³ sometidos a cirugía intracraneal, destacaron la cefalea o dolor (24%), náuseas y vómitos (13%), hipertensión (13%) así como la hipoxemia e hipercapnia (11%), siendo las complicaciones más frecuentes las respiratorias, coincidiendo con los datos de nuestro estudio. Por otro lado, se han constatado como factores de riesgo independientes para las complicaciones de tipo respiratorio, la cirugía infratentorial, duración de la cirugía de más de 6 h, broncopatía crónica, estancia en reanimación de más de 48 h y tiempo de intubación postoperatoria de más de 3 días³⁵⁴. No obstante, hay que señalar que, a diferencia de nuestra serie, fueron excluidos aquellos pacientes sometidos a cirugía de más de 5 h de duración.

La incidencia de poliuria (10%) en nuestra serie de pacientes demuestra el efecto osmótico de ambas soluciones hiperosmolares. Sabharwal et al³⁴⁷ comprobaron un incremento de la diuresis casi 3 veces mayor que la basal a las 2 h de la administración de 1 g/kg de manitol en pacientes programados para cirugía intracraneal electiva. Wu et al¹¹ encontraron una diuresis media más elevada tras la administración de manitol 20% que con SSH 3%, de forma similar a nuestro estudio, aunque no se demostraron diferencias estadísticamente significativas.

Un 15% de pacientes recibió transfusión de hemoderivados en el periodo intra y postoperatorio, sin asociarse ninguno de los agentes empleados a una mayor tasa

transfusional. En la serie de Bhatnagar et al³⁵⁵ sobre 253 pacientes programados para neurocirugía electiva el 31% de pacientes recibió transfusión de hemoderivados, siendo así en el 48% de los tumores intracraneales (79% en los meningiomas) y en el 10% de los aneurismas intracraneales. Las pérdidas hemáticas observadas en este estudio alcanzaron los 621 ml de media en los pacientes transfundidos; en los pacientes incluidos en nuestro estudio la media de pérdidas hemáticas fue de 490 ml en el grupo manitol y de 508 ml en el grupo SSH.

En el momento del alta domiciliaria, ninguno de los pacientes de nuestra serie presentó nuevo déficit neurológico con respecto a la evaluación preoperatoria, posiblemente debido a la utilización frecuente de monitorización neurofisiológica intraoperatoria y técnicas de neuronavegación.

La estancia media hospitalaria de los pacientes fue de 8 días en el grupo manitol y 9 en el grupo SSH. Estos resultados confirman los hallazgos de otros estudios que observaron una estancia hospitalaria media similar a la de nuestros pacientes de 9 días³⁴⁸. Sin embargo, en la revisión de Sawaya et al³⁵⁰ la estancia hospitalaria media fue de 5 días en un 50% de los pacientes, si bien los autores asumen que se trataría de una cifra relativamente corta en referencia a otros estudios de morbilidad postquirúrgica en estos pacientes.

A pesar de que en nuestro estudio no hemos detectado efectos secundarios graves relacionados con la administración de manitol 20% o de SSH 3%, las potenciales complicaciones descritas en la literatura médica nos obligan a una administración juiciosa de las soluciones hiperosmolares. En nuestro estudio, se realizó una determinación de la osmolaridad sérica, de la concentración de los electrolitos séricos y de la gasometría arterial para diagnosticar las alteraciones de la osmolaridad y electrolitos en sangre que pudieran ser perjudiciales, así como también se excluyeron aquellos pacientes con alteraciones de la función hepática, cardíaca o renal.

6.6 Limitaciones del estudio

Este estudio tiene algunas limitaciones. La escala de 4 puntos utilizada en este estudio y por otros autores para evaluar la relajación encefálica, es una escala subjetiva, y por tanto, está sujeta a la interpretación del observador. Sin embargo, refleja un criterio de valoración significativo, ya que las condiciones quirúrgicas son evaluadas por el neurocirujano, y las decisiones terapéuticas se realizan sobre dicha evaluación.

La PIC no fue registrada en este estudio debido principalmente a la seguridad del paciente, ya que no queríamos someter al paciente al riesgo adicional relacionado con la inserción de un catéter ventricular/lumbar o intraparenquimatoso. Asimismo, la monitorización de la PIC rara vez se utiliza durante cirugía intracraneal para la toma de decisiones clínicas en relación con la relajación encefálica.

Por último, no consideramos el tipo y tamaño de la craneotomía que pudiera afectar a la exposición quirúrgica, pero teniendo en cuenta el tipo de diseño experimental es improbable que constituya un sesgo sistemático.

Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer estudio prospectivo, triple ciego y randomizado para demostrar el efecto sobre la hemostasia de dosis equiosmolares de manitol 20% y SSH 3%, utilizadas para conseguir relajación encefálica y buenas condiciones quirúrgicas en pacientes sometidos a cirugía intracraneal por diferentes neuropatologías.

7. CONCLUSIONES

1. En los pacientes sometidos a cirugía intracraneal para procedimientos neuroquirúrgicos electivos, las soluciones equiosmolares de manitol al 20% y SSH al 3% utilizadas para conseguir relajación encefálica y buenas condiciones quirúrgicas no producen alteraciones de la hemostasia evidenciables mediante tromboelastometría rotacional, a diferencia de los resultados obtenidos en estudios in vitro.
2. La administración IV de 3 ml/kg de solución hiperosmolar de manitol 20% o SSH 3% en pacientes neuroquirúrgicos electivos para conseguir relajación encefálica no produce alteraciones de la hemostasia demostradas por medio de pruebas de laboratorio habituales de la coagulación.
3. Los resultados de este ensayo clínico evidencian una asociación moderada entre parámetros de la ROTEM, como el MCF, y el fibrinógeno y recuento plaquetario en pacientes neuroquirúrgicos tratados con 3 ml/kg de manitol 20% o SSH 3% para relajación encefálica, que no permite establecer una correlación directa entre los parámetros ROTEM y pruebas de laboratorio habituales de la coagulación.
4. El uso de la ROTEM intraoperatoria como prueba POCT no es imprescindible para establecer un diagnóstico rápido de las alteraciones de la hemostasia en pacientes sometidos a cirugía electiva intracraneal tratados con 3 ml/kg de solución hiperosmolar de manitol 20% o SSH 3%; sin embargo, las variables derivadas de la ROTEM en estos pacientes podrían ser útiles para diferenciar una hemorragia intensa por agresión quirúrgica o por una coagulopatía.

5. La administración de 3 ml/kg de manitol 20% o SSH 3% logran condiciones similares de relajación encefálica y quirúrgicas óptimas en pacientes sometidos a cirugía intracraneal electiva, lo que hace recomendable su utilización en dicha cirugía.

6. La administración IV de 3 ml/kg de manitol 20% o SSH 3% es segura en pacientes neuroquirúrgicos electivos para conseguir condiciones quirúrgicas adecuadas, ya que no provoca alteraciones hemodinámicas, de la osmolaridad sérica y de electrolitos en sangre con relevancia clínica.

8. APÉNDICES

8.1 CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO DE LAS SOLUCIONES EQUIOSMOLARES DE
MANITOL 20% VERSUS SALINO HIPERTONICO 3% SOBRE LA HEMOSTASIA
SANGUÍNEA EVALUADO MEDIANTE TROMBOELASTOMETRÍA ROTACIONAL
DURANTE CIRUGÍA INTRACRANEAL ELECTIVA**

NÚMERO RANDOMIZADO DEL PACIENTE:				
P R E O P E R A T O R I O				
Edad:	Sexo:	Peso:	Talla:	ASA: HC:
Enfermedades asociadas:				
Diagnóstico quirúrgico:				
Tratamiento (últimas 48 h): Anticomiciales = ; Dexametasona = ; Antihipertensivos =				
Otra medicación:				
Exploración motora:			Exploración sensitiva:	
SCG:			Conciencia	
TAC:	Desviación línea media= cms;			
Efecto de masa usando la escala confeccionada por Gordon –Firing				
<ul style="list-style-type: none"> - GRADO 0: ausencia de efecto de masa. - GRADO I: compresión de los surcos de la convexidad. - GRADO II: compresión o colapso ventricular del lado del proceso expansivo - GRADO III: A lo anterior se agrega desplazamiento de línea media hacia el lado opuesto - GRADO IV: A lo anterior se agrega dilatación del ventrículo lateral contralateral 				
Localización lesión:			Diámetro tumor: Volumen:	
ANESTESIA				
PREMEDICACIÓN:				
MONITORIZACIÓN: ECG: ; PANI: ; T ^a : ; Capnografía: ; Pulsioximetría: ; TOF:				
PA invasiva: ; arteria: ; PVC: ; vena: ; VIGILEO: IC, VVS, RVS; BIS:				
PESS: ; PEM: ; Electromiografía pares craneales:				
Inicio anestesia: ; Finalización: ;Tiempo de anestesia:				
Inicio cirugía: ; Finalización: ;Tiempo de cirugía:				
INDUCCION: <u>Propofol</u> : mg; <u>Tiopental</u> : ; <u>Fentanilo</u> : ; <u>BNM</u>				
MANTENIMIENTO: <u>Propofol</u> : ; <u>Sevofluorano</u> : ; N ₂ O: ; <u>Remifentanilo</u> : <u>Fentanilo</u> ; <u>BNM</u> : Conseguir valores BIS entre 40-60				
ASPECTOS QUIRÚRGICOS				
Postura:		Craneotomía:		
Evaluación del cerebro:	(1) Perfectamente relajado	(2) Relajado satisfactoriamente	(3) Cerebro tenso	(4) Abultamiento del cerebro
Administración líquidos	ISOFUNDIN:			
Pérdidas hemáticas =		Sangre y hemoderivados =		
POSTOPERATORIO				
Momento de la extubación: horas		Complicaciones cardiovasculares:		
SCG:		Complicaciones pulmonares:		
Conciencia:		Otras complicaciones:		
Nuevo déficit neurológico:		Estancia postoperatoria: días		
Analgesia:		Estancia hospitalaria: días		
Antieméticos:		Defunción:		
Estancia en Reanimación: días				
Resultados neurológicos al alta:				

	T0			T30			T120			T360		
	Ex	In	Fib	Ex	In	Fib	Ex	In	Fib	Ex	In	Fib
CT												
CFT												
Ángulo α												
MCF												
LI30												
	T0			T30			T120			T360		
Hct / Hb												
Plaquetas												
Actividad Pt / TP												
TTPa												
FIBRINÓGENO												
DÍMERO D												
T^a / SpO₂ / EtCO₂												
PAS/PAM/PAD												
FC												
PVC												
IC/VVS/IRVS/IVS												
pH / pO₂ / pCO₂												
Cl⁻ / Na⁺ / K⁺ / Ca⁺²												
GLUCOSA / LACTATO												
OSMOLARIDAD PLASMÁTICA												
OSMOLARIDAD URINARIA												
FLUIDOS												
DIURESIS												
BALANCE												
PERDIDAS HEMÁTICAS												
OTROS FLUIDOS												

ETIQUETA: _____

8.2 DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

8.3 CERTIFICADO DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



Arrixaca

Hospital Universitario
"Virgen de la Arrixaca"

Ctra. Madrid - Cartagena • Telf. 968 36 95 00
30120 El Palmar (Murcia)

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 20/12/2013, acta 11/13 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Diego Fuentes García** referida al estudio:

Título: Estudio comparativo del efecto de las soluciones equiosmolares de manitol 20% versus salino hipertónico 3% sobre la coagulación sanguínea evaluado mediante tromboelastometría rotacional durante cirugía intracraneal electiva

Código: **MHS/2013**

1º. Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y su realización es pertinente.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador **Dr. Diego Fuentes García** y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

Lo que firmo en Murcia, a 20 de diciembre de 2013

Fdo:

Servicio Murciano de Salud
Hospital "Virgen de la Arrixaca"
Comite Etico de Investigación Clínica
MURCIA

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Diringer MN. New trends in hyperosmolar therapy? *Curr Op Crit Care*. 2013;19(2):77-82.
2. Weed LH, McKibbens PR. Experimental alterations of brain bulk. *Am J Physiol*. 1919;48(4):512-30.
3. Fay T. The treatment of acute and chronic cases of cerebral trauma by methods of dehydration. *Ann Surg*. 1935;101(1):76-132.
4. Shenkin HA, Goluboff B, Haft H. The use of mannitol for the reduction of intracranial pressure in intracranial surgery. *J Neurosurg*. 1962;19:897-901.
5. 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-S20.
6. Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gómez CR, Grotta J et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council. American Heart Association. *Circulation*. 1994;90(3):1588-1601.
7. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41(9):2108-29.
8. 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.
9. Luostarinen T, Niiya T, Schramko A, Rosenberg P, Niemi T. Comparison of hypertonic saline and mannitol on whole blood coagulation in vitro assessed by thromboelastometry. *Neurocrit Care*. 2011;14(2):238-43.
10. Maas AI, Dearden M, Teasdale GM, Braakman R, Cohadon F, Iannotti F et al. EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139(4):286-94.
11. Wu CT, Chen LC, Kuo CP, Ju DT, Borel CO, Cherng CH et al. A comparison of 3% hypertonic saline and manitol for brain relaxation during elective supratentorial brain tumor surgery. *Anesth Analg*. 2012;110(3):903-7.
12. Krausz MM. Initial resuscitation of hemorrhagic shock. *World J Emerg Surg* 2006; 27(1):14.

13. Gemma M, Cozzi S, Tommasino C, Mungo M, Calvi MR, Cipriani A, et al. 7,5% hypertonic saline versus 20% mannitol during elective neurosurgical supratentorial procedures. *J Neurosurg Anesthesiol.*1997;9(4):329-34.
14. De Vivo P, Del Claudio A, Ciritella P, Puopolo M, Chiarotti F, Mastronardi E. Hypertonic saline solution: A safe alternative to mannitol 18% in neurosurgery. *Minerva Anesthesiol.*2001;67(9):603-11.
15. Lindroos AC, Schramko A, Tanskanen P, Niemi T. Effect of the combination of mannitol and ringer acetate or hydroxyethyl starch on whole blood coagulation in vitro. *J Neurosurg Anesthesiol.*2010;22(1):16-20.
16. Theusinger OM, Wanner GA, Emmert MY, Billeter A, Eismon J, Seifert B et al. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry (ROTEM ®) is associated with higher mortality in patients with severe trauma. *Anesth Analg.*2011;113(5):1003-12.
17. Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R, Westermann I, Beer R, El Attal R et al. Prevalence and impact of abnormal ROTEM® assays in severe blunt trauma: results of the “Diagnosis and treatment of trauma-induced coagulopathy (DIA-TRE-TIC) study”. *Br J Anaesth.*2011;107(3):378-87.
18. Dirkmann D, Hanke AA, Görlinger K, Peters J. Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood. *Anesth Analg.*2008;106(6):1627-32.
19. Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth.*2008;100(6):792-7.
20. Schöchl H, Solomon C, Traintinger S, Nienaber U, Tacacs-Tolnai A, Windhofer C. Thromboelastometric (ROTEM) findings in patients suffering from isolated severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.*2011;28(10):2033-41.
21. Tan TS, Tan KH, Ng HP, Loh MW. The effects of hypertonic saline solution (7,5%) on coagulation and fibrinolysis: an in vitro assessment using thromboelastography. *Anaesthesia.*2002;57(7):644-8.
22. Vilas Boas WW, Marques MB, Alves A. Hydroelectrolytic balance and cerebral relaxation with hypertonic isoncotic saline versus mannitol (20%) during elective neuroanaesthesia. *Rev Bras Anesthesiol.*2011;61(4):456-68.
23. 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.
24. Berne RM, Levy MN. *Fisiología*, 6ª ed. Elsevier, 2009.
 25. Tommasino C. Fluids and the neurosurgical patient. *Anesthesiology Clin N Am.* 2002;20(2):329-46.
 26. Koeppen BM, Stanton BA, editor. *Renal Physiology*, 4ª ed. San Luis, Mosby, 2006.
 27. Starling EH. En: Schaefer E, editor. *Textbook of physiology*. London: Caxton; 1898.285–311.
 28. Fenstermacher JD, Johnson JA. Filtration and reflection coefficients of the rabbit blood– brain barrier. *Am J Physiol.* 1966;211(2):341-6.
 29. Hindman BJ, Funatsu N, Cheng DCH, Bolles R, Todd MM, Tinker JH, et al. Differential effect of oncotic pressure on cerebral and extracerebral water content during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anesthesiology.* 1990;73(5):951–7.
 30. Tommasino C, Moore S, Todd MM. Cerebral effects of isovolemic hemodilution with crystalloid or colloid solutions in normal rabbits. *Crit Care Med.* 1988;16(9):862–8.
 31. Zornow MH, Todd MM, Moore SS. The acute cerebral effects of changes in plasma osmolality and oncotic pressure. *Anesthesiology.* 1987;67(6):936–41.
 32. Kaieda R, Todd MM, Cook LN, Warner DS. Acute effects of changing plasma osmolality and colloid oncotic pressure on the formation of brain edema after cryogenic injury. *Neurosurgery.* 1989;24(5):671–8.
 33. Kaieda R, Todd MM, Warner DS. Prolonged reduction in colloid oncotic pressure does not increase brain edema following cryogenic injury in rabbits. *Anesthesiology.* 1989;71(4):554–60.
 34. Zornow MH, Scheller M, Todd MM, Moore SS. Acute cerebral effects of isotonic crystalloid and colloid solutions following cryogenic brain injury in the rabbit. *Anesthesiology.* 1988;69(2):185–91.
 35. Drummond JC, Patel PM, Cole DJ, Kelly PJ. The effect of the reduction of colloid reduction of oncotic pressure, with and without reduction of osmolality, on post-traumatic cerebral edema. *Anesthesiology.* 1998;88(4):993–1002.
 36. Todd MM, Tommasino C, Moore S. Cerebral effects of isovolemic hemodilution with a hypertonic saline solution. *J Neurosurg.* 1985;63(6):944–8.

37. Go KG. The normal and pathological physiology of brain water. *Adv Tech Stand Neurosurg.*1997;23:47-142.
38. Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, Papadopoulos MC. Water movements in the brain: role of aquaporins. *Trends Neurosci.*2008;31(1):37-43.
39. Cardoso FL, Brites D, Brito MA. Looking at the blood-brain barrier: Molecular anatomy and possible investigation approaches. *Brain Res Rev.*2010;64(2):328-63.
40. Ehrlich, P. Das sauerstoff-bedürfnis des organismus. Eine Farbenanalytische Studie. Habilitation thesis, Berlin, 1885.
41. Ehrlich, P. Ueber die beziehungen von chemischer constitution, vertheilung, und pharmakologischen wirkung. *Collected Studies on Immunity.* Wiley, Berlin, 1906, 404–442.
42. Goldmann, E. Vitalfärbung am zentralnervensystem. *Abhandl Konigl preuss Akad Wiss.*1913;1:1–60.
43. Lewandowsky, M. Zur lehre von der cerebrospinalflüssigkeit. *Z Klin Med* 1900;40:480–494.
44. Reese TS, Karnovsky MJ. Fine structural localization of a blood–brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol.*1967;34(1):207–17.
45. Archer DP, Ravussin PA. Rôle de la barrière hématoencéphalique dans l'homéostasie cérébrale. *Ann Fr Anesth Réanim.*1994;13(1):57-61.
46. Loch-Neckel G, Koepp J. La barrera hematoencefálica y la administración de medicamentos en el sistema nervioso central. *Rev Neurol.*2010;51(3):165-74.
47. Bonomini F, Rezzani R. Aquaporin and blood brain barrier. *Curr Neuropharmacol.*2010;8(2):92-6.
48. Saadoun S, Papadopoulos MC. Aquaporin-4 in brain and spinal cord oedema. *Neuroscience.*2010;168(4):1036-46.
49. Stamatovic SM, Keep RF, Andjelkovic AV. Current brain endothelial cell-cell junctions: how to ‘open’ the blood-brain barrier. *Neuropharmacology.*2008;6(3): 179-92.
50. Wolburg H, Lippoldt A. Tight junctions of the blood-brain barrier: development, composition and regulation. *Vascul Pharmacol.*2002;38(6):323-37
51. Persidsky Y, Ramírez SH, Haorah J, Kanmogne GD. Blood-brain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J Neuroimmune Pharmacol.*2006;1(3):223-36.

52. Cecchelli R, Berezowski V, Lundquist S, Culot M, Renftel M, Dehouck MP, et al. Modelling of the blood-brain barrier in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.*2007;6(8):650-61.
53. Guggiari M, Georgescu H. Le cerveau lésé. Bases de la réanimation hydroélectrolytique et hémodynamique. *Ann Fr Anesth Réanim.*1994;13(1):98-104.
54. Cottrell JE, Young WL, eds. *Neuroanesthesia*. Philadelphia. 2010, MOSBY Elsevier.
55. Pardridge WM. shRNA and siRNA delivery to the brain. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59(2-3):141-52.
56. Chen Y, Dalwadi G, Benson HAE. Drug delivery across the blood-brain barrier. *Curr Drug Deliv.*2004;1(4):361-76.
57. De Boer AG, Gaillard PJ. Drug targeting to the brain. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*2007;47:323-55.
58. Tsuji A, Tamai I. Carrier-mediated or specialized transport of drugs across the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev.*1999;36(2-3):277-90.
59. Scherrmann JM. Drug delivery to brain via the blood-brain barrier. *Vascul Pharmacol.*2002;38(6):349-54.
60. Koziara JM, Lockman PR, Allen DD, Mumper RJ. The blood-brain barrier and brain drug delivery. *J Nanosci Nanotechnol.*2006;6(9-10):2712-35.
61. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev.*2005;57(2):173-85.
62. Juillerat-Jeanneret L. The targeted delivery of cancer drugs across the blood-brain barrier: chemical modifications of drugs or drug-nanoparticles? *Drug Discov Today.*2008;13(23-24):1099-106.
63. Deeken JF, Löscher W. The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses. *Clin Cancer Res.*2007;13(6):1663-74.
64. Régina A, Demeule M, Laplante A, Jodoin J, Dagenais C, Berthelet F, et al. Multidrug resistance in brain tumors: roles of the blood-brain barrier. *Cancer Metastasis Rev.*2001;20(1-2):13-25.
65. Muldoon LL, Soussain C, Jahnke K, Johanson C, Siegal T, Smith QR, et al. Chemotherapy delivery issues in central nervous system malignancy: a reality check. *J Clin Oncol.*2007;25(16):2295-305.

66. Neuwelt EA. Mechanisms of disease: the blood-brain barrier. *Neurosurgery*. 2004;54(1):131-40.
67. Brea D, Sobrino T, Ramos-Cabrer P, Castillo J. Reorganización de la vascularización cerebral tras la isquemia. *Rev Neurol*.2009;49:645-54.
68. Neuwelt EA, Maravilla KR, Frenkel EP, Rapaport SI, Hill SA, Barnett PA. Osmotic blood-brain barrier disruption computerized tomographic monitoring of chemotherapeutic agent delivery. *J Clin Invest*.1979;64(2):684-8.
69. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol*.2007;6(3):258-68.
70. Hossmann KA, Schuier FJ. Experimental brain infarcts in cats I: pathophysiological observations. *Stroke*.1980;11(6):583-92.
71. Klatzo I. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol*.1967;26(1):1-14.
72. Lukasewicz AC, Soyer B, Payen D. Water, water, everywhere: sodium and water balance and the injured brain. *Curr Opin Anaesthesiol*.2011;24(2):138-43.
73. Liang D, Bhatta S, Gerzanich V, Simard JM: Cytotoxic edema: mechanisms of pathological cell swelling. *Neurosurg Focus*.2007;22(5):E2.
74. Sieswerda-Hoogendoorn T, Boos S, Spivack B, Bilo RA, van Rijn RR. Abusive head trauma Part II: radiological aspects. *Eur J Pediatr*.2012;171(4):617-23.
75. Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, Verkman AS: Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB J*. 2004;18(11):1291-3.
76. Rimal D, Thapa SR, Munasinghe N, Errington M. An unusual presentation of a minor head injury sustained during a game of rugby. *Emerg Med J*.2007;24(7):485-6.
77. Milhorat TH, Pan J. Barrera hematoencefálica y edema cerebral. En Cottrell JE, editor: *Anestesia y neurocirugía*, ed 4, Madrid, 2003, Elsevier Science.
78. Baethmann A, Oettinger W, Rothenfusser W, Kempf O, Unterberg A, Geiger R et al. Brain edema factors: current state with particular reference to plasma constituents and glutamate. *Adv Neurol*.1980;28:171.
79. Fishman RA. Disorders of Intracranial Pressure: Hydrocephalus, Brain Edema, Pseudotumor, Intracranial Hypotension and Related Disorders. En: Mills LE, eds.

- Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System. Filadelfia: W Saunders,1992:103-55.
80. Miller JD, Dearden NM. Management of Brain Edema in Head Injury. En: Takeshita H, Siesjö BK, Miller JD, eds. Advances in Brain Resuscitation. Tokyo: Springer-Verlag,1991:221-32.
81. Pappius HM, Oh JH, Dossetor JB. The effects of rapid hemodialysis on brain tissues and cerebrospinal fluid of dogs. *Can J Physiol (London) Pharmacol.*1967;45(1):129-47.
82. Go KG, De Lange WE, Sluiter WJ, van Woudenberg F, Ebels EJ, Blaauw EH. The influence of salt-free solutions on cold-induced cerebral oedema. A chemical and morphological study in the rat. *J Neurol Sci.*1973;18(3):323-33.
83. Holliday MA, Kalayci MN, Harrah J. Factors that limit brain volume changes in response to acute and sustained hyper and hyponatremia. *J Clin Invest.*1968;47(8):1916-28.
84. Grinstein S, Rothstein A, Sarkadi B, Gelfand EW. Responses of lymphocytes to anisotonic media: volume regulating behavior. *Am J Physiol.*1984;246(3 Pt 1):C204-C215.
85. Espinas OE, Poser CM. Blood hyperosmolality and neurologic deficit. *Arch Neurol.*1969;20(2):182-86.
86. Klatzo I. Pathophysiological aspects of brain edema. *Acta Neuropathol.*1987; 72(3):236-39.
87. Bastin ME, Carpenter TK, Armitage PA, Sinha S, Wardlaw JM, Whittle IR. Effects of dexamethasone on cerebral perfusion and water diffusion in patients with highgrade glioma. *AJNR Am J Neuroradiol.*2006;27(2):402-8.
88. Papadopoulos MC, Saadoun S, Binder DK, Manley GT, Krishna S, Verkman AS. Molecular mechanisms of brain tumor edema. *Neuroscience.*2004;129(4):1011-20.
89. Amiry-Moghaddam M, Hoddevik EH, Ottersen OP. Aquaporins: 30. multifarious roles in brain. *Neuroscience.*2010;168(4):859-61.
90. Rossitti S. Pathophysiology of increased cerebrospinal fluid pressure associated to brain arteriovenous malformations: the hydraulic hypothesis. *Surg Neurol Int.*2013;28(4):42.

91. Barrow DL. Unruptured cerebral arteriovenous malformations presenting with intracranial hypertension. *Neurosurgery*.1988;23(4):484-90.
92. Chimowitz MI, Little JR, Awad I, Sila CA, Kosmorsky G, Furlan AJ. Intracranial hypertension associated with unruptured cerebral arteriovenous malformations. *Ann Neurol*.1990;27(5):474-9.
93. Vassilouthis J. Cerebral arteriovenous malformation with intracranial hypertension. *Surg Neurol*.1979;11(5):402-4.
94. Barnett GH, Little JR, Ebrahim ZY, Jones SC, Friel HT. Cerebral circulation during arteriovenous malformation operation. *Neurosurgery*.1987;20(6):836-42.
95. Kumar AJ, Viñuella F, Fox AJ, Rosenbaum AE. Unruptured intracranial arteriovenous malformations do cause mass effect. *AJNR Am J Neuroradiol*.1985;6(1):29-32.
96. Miyasaka Y, Kurata A, Tanaka R, Nagai S, Yamada M, Irikura K et al. Mass effect caused by clinically unruptured cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*.1997;41(5):1060-4.
97. Kim BS, Sarma D, Lee SK, TerBrugge KG. Brain edema associated with unruptured brain arteriovenous malformations. *Neuroradiology*.2009;51(5):327-35.
98. Kurita H, Shin M, Ueki K, Kawamoto S, Kirino T. Congestive brain oedema associated with a pial arteriovenous malformation with impaired venous drainage. *Acta Neurochir (Wien)*.2001;143(4):339-42.
99. Marshall LF, Sang H. Treatment of massive intraoperative brain swelling. *Neurosurgery*.1983;13(4):412-14.
100. Yang GY, Betz AL, Chenevert TL, Brumberg JA, Hoff JT. Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats. *J Neurosurg*.1994;81(1):93-102.
101. Frykholm P, Andersson JL, Langstöm B, Persson L, Enblad P. Haemodynamic and metabolic disturbances in the acute stage of subarachnoid haemorrhage demonstrated by PET. *Acta Neurol Scand*. 2004;109(1):25-32.
102. Halverson A, Buchanan R, Jacobs L, Shayani V, Hunt T, Riedel C, et al. Evaluation of mechanism of increased intracranial pressure with insufflation. *Surg Endosc*.1998;12(3):266-69.

103. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U, et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg.* 1981; 54(6): 773-82.
104. Lee KR, Kawai N, Kim S, Sagher O, Hoff JT. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability, and cell survival in a rat model. *J Neurosurg.* 1997;86(2):272-78.
105. Moritz ML, Ayus JC. Hospital-acquired hyponatremia – why are hypotonic parenteral fluids still being used? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007; 3(7):374-82.
106. Rusa R, Zornow MH. Fluid management during craniotomy. En Cottrell JE y Young WL eds: *Neuroanesthesia* 5th ed. Madrid: MOSBY Elsevier, 2010:147-60.
107. Latorre JG, Chou SH, Nogueira RG, Singhal AB, Carter BS, Ogilvy CS, et al. Effective glycemic control with aggressive hyperglycemia management is associated with improved outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2009;40(5):1644-52.
108. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1769-76.
109. Pasternak JJ, McGregor DG, Schroeder DR, Lanier WL, Shi Q, Hindman BJ, et al. Hyperglycemia in patients undergoing cerebral aneurysm surgery: its association with long-term gross neurologic and neuropsychological function. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):406-17.
110. Bilotta F, Spinelli A, Giovanninni F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G, et al. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: A randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesth.* 2007;19(3):156–60.
111. Tankisi A, Rasmussen M, Juul N, Cold GE. The effects of 10 degrees reverse Trendelenburg position on subdural intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients subjected to craniotomy for cerebral aneurysm. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2006;18(1):11-7.

112. Reichman HR, Farrell CL, Del Maestro RF. Effects of steroids and non-steroids anti-inflammatory agents on vascular permeability in a rat glioma model. *J Neurosurg.* 1986;65(2):233-7.
113. Asgeirsson B, Grände PO, Nordström CH. A new therapy of post-trauma brain oedema based on haemodynamic principles for brain volume regulation. *Intensive Care Med.* 1994;20(4):260-67.
114. Asgeirsson B, Grände PO, Nordström CH. The Lund concept of post-traumatic brain oedema therapy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995;39(3):103-6.
115. Asgeirsson B, Grände PO, Nordström CH, Berntman L, Messeter K, Ryding E. Effects of hypotensive treatment with alpha-2 agonist and beta-1 antagonist on cerebral haemodynamics in severely head injured patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995;39(3):347-51.
116. Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P. Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69(3):153-9.
117. Marshall LF, RWSM, Rauscher G, Shapiro HM. Mannitol dose requirements in brain-injured patients. *J Neurosurg.* 1978;48(2):169-72
118. Sakowitz OW, Stover JF, Sarrafzadeh AS, Unterberg AW, Kiening KL. Effects of mannitol bolus administration on intracranial pressure, cerebral extracellular metabolites, and tissue oxygenation in severely head-injured patients. *J Trauma.* 2007;62(2):292-9.
119. Sorani MD, Morabito D, Rosenthal G, Giacomini KM, Manley GT. Characterizing the dose-response relationship between mannitol and intracranial pressure in traumatic brain injury patients using a high-frequency physiological data collection system. *J Neurotrauma.* 2008;25(4):291-8.
120. Sorani MD, Manley GT. Dose-response relationship of mannitol and intracranial pressure: a metaanalysis. *J Neurosurg.* 2008;108(1):80-7.
121. Anderson P, Boreus L, Gordon E, Lagerkranser M, Rudejill A, Lindquist C, et al. Use of mannitol during neurosurgery: interpatient variability in the plasma and CSF levels. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;35(6):643-9.
122. Rudehill A, Gordon E, Ohman G, Lindqvist C, Anderson P. Pharmacokinetics and effects of mannitol on hemodynamics, blood and cerebrospinal fluid electrolytes,

- and osmolality during intracranial surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1993;5(1):4-12.
123. Smith QR, Rapoport SI. Cerebrovascular permeability coefficients to sodium, potassium and chloride. *J Neurochem.* 1986;46(6):1732–42.
124. Cascino T, Baglivo J, Conti J, Szewczykowski J, Posner JB, Rottenberg DA. Quantitative CT assessment of furosemide- and mannitol-induced changes in brain water content. *Neurology.* 1983;33(7):898–903.
125. 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.
126. Koenig MA, Bryan M, Lewin JL III, Mriski MA, Geocadin RG, Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology.* 2008;70(13):1023–9.
127. Stuart FP, Torres E, Fletcher R, Crocker D, Moore FD. Effects of single, repeated and massive mannitol infusion in the dog: structural and function changes in the kidney and brain. *Ann Surg.* 1970;172(2):190–204.
128. Barry KG, Berman AR. Mannitol infusion. III. The acute effect of the intravenous infusion of mannitol on blood and plasma volumes. *N Engl J Med.* 1961;264:1085–8.
129. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg.* 1983;59(5):822–8.
130. Burke AM, Quest DO, Chien S, Cerri C. The effects of mannitol on blood viscosity. *J Neurosurg.* 1981;55(4):550–3.
131. Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Piechnik S, Pickard JD, Czosnyka M. Early effects of mannitol in patients with head injuries assessed using bedside multimodality monitoring. *Neurosurgery.* 1996;39(4):714–20. Disc.20-1.
132. Rosner MJ, Coley I. Cerebral perfusion pressure: a hemodynamic mechanism of

- mannitol and the post-mannitol hemogram. *Neurosurgery*.1987;21(2):147–56.
- 133.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.
- 134.Brown FD, Johns L, Jafar JJ, Crockard HA, Mullan S. Detailed monitoring of the effects of mannitol following experimental head injury. *J Neurosurg*.1979;50(4):423–32.
- 135.Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma*. 2007; 24(Suppl 1):S14–20.
- 136.Wakai A, Roberts I, Schierhout G. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001049.
- 137.James HE. Methodology for the control of intracranial pressure with hypertonic mannitol. *ActaNeurochir (Wien)*.1980;51(3-4):161–72.
- 138.James HE, Langfitt TW, Kumar VS, Ghostine SY. Treatment of intracranial hypertension. Analysis of 105 consecutive, continuous recordings of intracranial pressure. *ActaNeurochir (Wien)*.1977;36(3-4):189–200.
- 139.McGraw CP, Alexander E Jr, Howard G. Effect of dose and dose schedule on the response of intracranial pressure to mannitol. *Surg Neurol*.1978;10(2):127–30.
- 140.Cruz J, Minoja G, Okuchi K, Facco E. Successful use of the new high-dose mannitol treatment in patients with Glasgow coma scale scores of 3 and bilateral abnormal pupillary widening: a randomized trial. *J Neurosurg*.2004;100(3):376–83.
- 141.Cruz J, Minoja G, Okuchi K. Major clinical and physiological benefits of early high doses of mannitol for intraparenchymal temporal lobe hemorrhages with abnormal papillary widening: a randomized trial. *Neurosurgery*.2002;51(3):628–37. Dis.37-8.
- 142.Cruz J, Minoja G, Okuchi K. Improving clinical outcomes from acute subdural hematomas with the emergency preoperative administration of high doses of mannitol: a randomized trial. *Neurosurgery*.2001;49(4):864–71.

143. Quentin C, Charbonneau S, Moumdjian R, Lallo A, Bouthilier A, Fournier-Gosselin MP. 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.
144. Gondim Fde A, Aiyagari V, Shackelford A, Diringner MN. Osmolality not predictive of mannitol-induced acute renal insufficiency. *J Neurosurg.*2005;103(3):444–7.
145. Garcia-Morales EF, Cariappa R, Parvin CA, Scott MG, Diringner MN. Osmole gap in neurologic-neurosurgical intensive care unit: its normal value, calculation, and relationship with mannitol serum concentrations. *Crit Care Med.*2004;32(4):986–91.
146. Gadallah MF, Lynn M, Work J. Case report: mannitol nephrotoxicity syndrome: role of hemodialysis and postulate of mechanisms. *Am J Med Sci.*1995; 309(4):219-22.
147. Visweswaran P, Massin EK, Dubose TD Jr. Mannitol-induced renal failure. *J Am Soc Nephrol.*1997;8(6):1028–33.
148. Rabetoy GM, Fredericks MR, Hostettler CF. Where the kidney is concerned, how much mannitol is too much? *Ann Pharmacother.*1993;27(1):25–8.
149. van Hengel P, Nikken JJ, de Jong GM, Hesp WL, van Bommel EF. Mannitol-induced acute renal failure. *Neth J Med.*1997;50(1):21–4.
150. Gipstein RM, Boyle JD. Hyponatremia complicating prolonged mannitol diuresis. *N Engl J Med.* 1965; 272:1116–7.
151. Manninen PH, Lam AM, Gelb AW, Brown SC. The effect of high-dose mannitol on serum and urine electrolytes and osmolality in neurosurgical patients. *Can J Anaesth.*1987;34(5):442–6.
152. Berger S, Schrer L, Hartl R, Messmer K, Baethmann A. Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol. *Neurosurgery.*1995;37(1):98–107. Disc.8.
153. Perex-Perez AJ, Pazos B, Sobrado J, Gonzalez L, Gandara A. Acute renal failure

- following massive mannitol infusion. *Am J Nephrol.*2002;22(5-6):573–5.
- 154.Rello J, Triginer C, Sanchez JM, Net A. Acute renal failure following massive mannitol infusion. *Nephron.*1989;53(4):377–8.
- 155.Horgan KJ, Ottaviano YL, Watson AJ. Acute renal failure due to mannitol intoxication. *Am J Nephrol.*1989;9(2):106–9.
- 156.Weaver A, Sica DA. Mannitol-induced acute renal failure. *Nephron.*1987;45(3):233–5.
- 157.Goldwasser P, Fotino S. Acute renal failure following massive mannitol infusion. Appropriate response to tubuloglomerular feedback? *Arch Intern Med.*1984;144(11):2214–6.
- 158.Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation.*2001;104(16):1985–91.
- 159.Moreno M, Murphy C, Goldsmith C. Increase in serum potassium resulting from the administration of hypertonic mannitol and other solutions. *J Lab Clin Med.*1969;73(2):291–8.
- 160.Cote CJ, Greenhow DE, Marshall BE. The hypotensive response to rapid intravenous administration of hypertonic solutions in man and in the rabbit. *Anesthesiology.*1979;50(1):30–5.
- 161.Sayre MR, Daily SW, Stern SA, Strer DL, van Loveren HR, Hurst JM. Out-of-hospital administration of mannitol to head-injured patients does not change systolic blood pressure. *Acad Emerg Med.*1996;3(9):840–8.
- 162.McManus ML, Soriano SG. Rebound swelling of astroglial cells exposed to hypertonic mannitol. *Anesthesiology.*1998;88(6):1586–91.
- 163.Zeng HK, Wang QS, Deng YY, Jiang WQ, Fang M, Chen CB, Jiang X. A comparative study on the efficacy of 10% hypertonic saline and equal volume of

- 20% mannitol in the treatment of experimentally induced cerebral edema in adult rats. *BMC Neurosci.* 2010;11:153.
- 164.Kaufmann AM, Cardoso ER. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg.*1992;77(4):584–9.
- 165.Sankar T, Assina R, Karis JP, Theodore N, Preul MC. Neurosurgical implications of mannitol accumulation within a meningioma and its peritumoral region demonstrated by magnetic resonance spectroscopy: case report. *J Neurosurg.*2008;108(5):1010–3.
- 166.Palma L, Bruni G, Fiaschi AI, Mariottini A. Passage of mannitol into the brain around gliomas: a potential cause of rebound phenomenon. A study on 21 patients. *J Neurosurg Sci.*2006;50(3):63–6.
- 167.Hartl R, Schurer L, Goetz C, Berger S, Rohrich F, Baethmann A. The effect of hypertonic fluid resuscitation on brain edema in rabbits subjected to brain injury and hemorrhagic shock. *Shock.*1995;3(4):274–9.
- 168.Mirski AM, Denchev ID, Schnitzer SM, Hanley FD. Comparison between hypertonic saline and mannitol in the reduction of elevated intracranial pressure in a rodent model of acute cerebral injury. *J Neurosurg Anesthesiol.*2000;12(4):334–44.
- 169.Schmoker JD, Zhuang J, Shackford SR. Hypertonic fluid resuscitation improves cerebral oxygen delivery and reduced intracranial pressure after hemorrhagic shock. *J Trauma.*1991;31(12):1607–13.
- 170.Shackford SR. Effect of small-volume resuscitation on intracranial pressure and related cerebral variables. *J Trauma.*1997;42(5 Suppl):S48–53.
- 171.Zausinger S, Thal SC, Kreimeier U, Messmer K, Schmid-Elsaesser R. Hypertonic fluid resuscitation from subarachnoid hemorrhage in rats. *Neurosurgery.* 2004; 55(3):679–86. Disc.86-7.
- 172.Qureshi AJ, Wilson DA, Traystman RJ. Treatment of transtentorial herniation unresponsive to hyperventilation using hypertonic saline in dogs: effect on cerebral blood flow and metabolism. *J Neurosurg Anesthesiol.*2002;14(1):22–30.

173. Freshman SP, Battistella FD, Matteucci M, Wisner DH. Hypertonic saline (7.5%) versus mannitol: a comparison for treatment of acute head injuries. *J Trauma*.1993;35(3):344–8.
174. Qureshi AJ, Wilson DA, Traystman RJ. Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: comparison between mannitol and hypertonic saline. *Neurosurgery*.1999;44(5):1055–63. Disc.63-4.
175. Oddo M, Levine JM, Frangos S, Carrera E, Maloney-Wilensky E, Pascual JL, et al. Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*.2009;80(8):916–20.
176. Vialet R, Albanese J, Thomachot L, Antonini F, Bourgouin A, Alliez B, et al. Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med*.2003;31(6):1683–7.
177. Bentsen G, Breivik H, Lundar T, Stubhaug A. Hypertonic saline (7.2%) in 6% hydroxyethyl starch reduces intracranial pressure and improves hemodynamics in a placebo-controlled study involving stable patients with subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*.2006;34(12):2912–7.
178. Tseng MY, Al-Rawi PG, Pickard JD, Rasulo FA, Kirckpatrick PJ. Effect of hypertonic saline on cerebral blood flow in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*.2003;34(6):1389–96.
179. Bentsen G, Breivik H, Lundar T, Stubhaug A. Predictable reduction of intracranial hypertension with hypertonic saline hydroxyethyl starch: a prospective clinical trial in critically ill patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand*.2004;48(9):1089–95.
180. Al-Rawi PG, Zygun D, Tseng MY, Hutchinson PJ, Matta BF, Kirkpatrick PJ. Cerebral blood flow augmentation in patients with severe subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*.2005;95:123–7.
181. Suarez JJ, Qureshi AI, Bhardway A, et al. Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline. *Crit Care Med*.1998;26(6):1118–22

- 182.Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke*.1998;29(8):1550–5.
- 183.Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke*.2002;33(1):136–40.
- 184.Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology*. 2004;39(2):464–70.
- 185.White H, Cook D, Venkatesh B. The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg*.2006;102(6):1836–46.
- 186.Sirieix D, Hongnat JM, Delayance S, et al. Comparison of the acute hemodynamic effects of hypertonic or colloid infusions immediately after mitral valve repair. *Crit Care Med*.1999;27(10):2159–69.
- 187.Mazzoni MC, Borgstrom P, Intaglietta M, Arfors KE. Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hypertonic saline-dextran reinfusion. *Circ Shock*. 1990;31(4):407–18.
- 188.Chen CH, Toung TJ, Sapirstein A, Bhardwaj A. Effect of duration of osmotherapy on blood-brain barrier disruption and regional cerebral edema after experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*.2006;26(7):951–8.
- 189.Ogino R, Suzuki K, Kohno M, Nishina M, Kohama A. Effects of hypertonic saline and dextran 70 on cardiac contractility after hemorrhagic shock. *J Trauma*.1998;44(1):59–69.
- 190.Drobin D, Hahn RG. Kinetics of isotonic and hypertonic plasma volume expanders. *Anesthesiology*. 2002;96(6):1371–80.
- 191.Corso CO, Okamoto S, Leiderer R, Messmer K. Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock. *J Surg Res*.1998;80(2):210–20.

192. Rizoli SB, Rhind SG, Shek PN, Inaba K, Filips D, Tien H, et al. The immunomodulatory effects of hypertonic saline resuscitation in patients sustaining traumatic hemorrhagic shock: a randomized, controlled, double-blinded trial. *Ann Surg.*2006;243(1):47–57.
193. Pascual JL, Khwaja KA, Chaudhury P, Christou NV. Hypertonic saline and the microcirculation. *J Trauma.*2003;54(5 Suppl):S133–40.
194. Pascual JL, Khwaja KA, Ferri LE, Giannias B, Evans DC, Razek T et al. Hypertonic saline resuscitation attenuates neutrophil lung sequestration and transmigration by diminishing leukocyte-endothelial interactions in a two-hit model of hemorrhagic shock and infection. *J Trauma.*2003;54(1):121–30. Disc.30-2.
195. Prough DS, Whitley JM, Taylor CL, Deal DD, DeWitt DS. Rebound intracranial hypertension in dogs after resuscitation with hypertonic solutions from hemorrhagic shock accompanied by an intracranial mass lesion. *J Neurosurg Anesthesiol.*1999;11(2):102–11.
196. Simma B, Burger R, Falk M, Sacher P, Fanconi S. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated ringers solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med.*1998;26(7):1265–70.
197. Fischer B, Thomas D, Peterson B. Hypertonic saline lowers raised intracranial pressure in children after head trauma. *J Neurosurg Anesthesiol.*1992;4(1):4–10.
198. Khanna S, Davis D, Peterson B, Fisher B, Tung H, O'Quigley J, et al. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2000;28(4):1144–51.
199. Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A, Mirski M, Schitzner MS, Hanely DF, et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med.*1998;26(3):440–6.
200. Qureshi AI, Suarez JI, Castro A, Bhardwaj A. Use of hypertonic saline/acetate

- infusion in the treatment of cerebral edema in patients with head trauma: experience at a single center. *J Trauma*. 1999;47(4):659–65.
- 201.Horn P, Munch E, Vajkoczy P, Herrmann P, Quintel M, Schilling L, et al. Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. *Neurol Res*.1999;21(8):758–64.
- 202.Vassar MJ, Perry CA, Gannaway WL, Holcroft JW. 7.5% sodium chloride/dextran for resuscitation of trauma patients undergoing helicopter transport. *Arch Surg*.1991;126(9):1065–72.
- 203.Huang SJ, Chang L, Han YY, Lee YC, Tu YK. Efficacy and safety of hypertonic saline solutions in the treatment of severe head injury. *Surg Neurol*.2006; 65(6):539–46; disc.46.
- 204.Vassar MJ, Fischer RP, O'Brien PE, Bachulis BL, Chambers JA, Hoyt DB, Holcroft JW. A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride. The effect of added dextran 70. The Multicenter Group for the Study of Hypertonic Saline in Trauma Patients. *Arch Surg*.1993;129(9):1003–11.
- 205.Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, Younes RN, Gehisen K, Holcroft JW. Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension. *J Trauma*. 1997;42(5 Suppl):S61–5.
- 206.Wade CE, Kramer GC, Grady JJ, Fabian TC, Younes RN. Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies. *Surgery*. 1997;122(3):609–16.
- 207.Hartog CS, Kohl M, Reinhart K. A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesth Analg*. 2011;112(3):635–45.
- 208.Qureshi AI, Suárez JI. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med*. 2000; 28(9):3301-13.
- 209.Barraclough MA, Guignard JP, Jones NF. Renal concentrating ability during hypertonic saline and mannitol diuresis in the rabbit. *J Appl Physiol*. 1970; 28(2):209–12.

210. Cox AT, Ho HS, Gunther RA. High level of arginine vasopressin and 7.5% NaCl/6% dextran-70 solution: Cardiovascular and renal effects. *Shock*. 1994; 1(5):372–76.
211. Gruber KA: The natriuretic response to hydromineral imbalance. *Hypertension*. 1987;10(5 Pt 2):I148 –I151.
212. He XR, Shi L, Wang WH, Yao T. Role of hypophysis in the renal response upon stimulation of the brain osmoreceptor [en chino]. *Sheng Li Hsueh Pao*. 1992; 44(3):215–21.
213. Okolicany J, Lichardus B, Gabauer I, Ponc J. Bilateral acute heart auriectomy reduced diuresis and natriuresis following hypertonic sodium load in anesthetized dogs. *Physiol Bohemoslov*. 1989; 38(2):179–87.
214. Sato K, Kimura T, Ota K, Shoji M, Inoue M, Ohta M, et al. Role of vagal nerves and atrial natriuretic hormone in vasopressin release and a diuresis under hypertonic saline volume expansion. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993;129(1):65–74.
215. Zubiaur M, Fernandez Munoz MD, Hernando L, López-Novoa JM. Role of natriuretic hormone in the specific natriuresis induced by intraportal infusion of hypertonic saline in dogs. *Miner Electrolyte Metab*. 1987; 13(1):13–8.
216. Streeten DH, Souma M, Ross GS, Miller M. Action of cortisol introduced into the supraoptic nucleus, on vasopressin release and antidiuresis during hypertonic saline infusion in conscious rhesus monkeys. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981; 98(2):195–204.
217. Clark BA, Elahi D, Fish L, McAloon-Dyke M, Davis K, Minaker KL. Atrial natriuretic peptide suppresses osmostimulated vasopressin release in young and elderly humans. *Am J Physiol*. 1991;261(2 Pt 1):E252–E256.
218. Moss GS, Gould SA. Plasma expanders. An update. *Am J Surg*. 1988;55(3):425–434.
219. Shackford SR, Fortlage DA, Peters RM, Hollingsworth-Fridlund P, Sise MJ. Serum osmolar and electrolyte changes associated with large infusions of

- hypertonic sodium lactate for intravascular volume expansion of patients undergoing aortic reconstruction. *Surg Gynecol Obstet.* 1991;164(2):127–36.
220. Prien T, Thulig B, Wusten R, Schoofs J, Weyand M, Lawin P. Hypertonic-hyperoncotic saline volume replacement (7.5% NaCl/10% hydroxyethyl starch 200.000/0.5) in patients with coronary artery stenoses. *Zentralbl Chir.* 1993; 118(5):257–63.
221. Tollofsrud S, Noddeland H. Hypertonic saline and dextran after coronary artery surgery mobilises fluid excess and improves cardiorespiratory functions. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(2):154–61.
222. Tollofsrud S, Tonnessen T, Skraastad O, Noddeland H. Hypertonic saline and dextran in normovolaemic and hypovolaemic healthy volunteers increases interstitial and intravascular fluid volumes. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42(2):145–153.
223. Henschen S, Busse MW, Zisowsky S, Panning B, Piepenbrock S, Staffensky RH. Short term volume effects of a hypertonic saline bolus during neurosurgery. *Neurochirurgia (Stuttg).* 1991;34(6):163–65.
224. Riou B, Carli P. Hypertonic saline chloride and hemorrhagic shock. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1990;9(6):536–46.
225. Coimbra R, Hoyt DB, Junger WG, Angle N, Wolf P, Loomis W. Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1997;42(4):602–6.
226. Coimbra R, Junger WG, Hoyt DB, Liu FC, Loomis WH, Evers MF, et al. Hypertonic saline resuscitation restores hemorrhage-induced immunosuppression by decreasing prostaglandin E2 and interleukin-4 production. *J Surg Res.* 1996;64(2):203–9.
227. Coimbra R, Junger WG, Liu FC, Loomis WH, Hoyt DB. Hypertonic/hyperoncotic fluids reverse prostaglandin E2 (PGE2)-induced T cell suppression. *Shock.* 1995; 4(1):45–49.

228. Junger WG, Hoyt DB, Hamreus M, Liu FC, Herdon-Remelius C, Junger W, et al. Hypertonic saline activates protein tyrosine kinase and mitogen-activated protein kinase p38 in T cells. *J Trauma*. 1997; 42(3):437–43.
229. Junger WG, Liu FC, Loomis WH, Hoyt DB. Hypertonic saline enhances cellular immune function. *Circ Shock*. 1994;42(4):190–6.
230. Scherer R, Giebler R, Kampe S, Kox WJ. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution on collagen-induced platelet aggregation and ATP secretion. *Infusionsther Transfusionmed*. 1994;21(5):310–14.
231. Reed RL II, Johnston TD, Chen Y, Fischer RP. Hypertonic saline alters plasma clotting times and platelet aggregation. *J Trauma*. 1991;31(1):8–14.
232. Rabinovici R, Vermick J, Hillegas L, Neville LF. Hypertonic saline treatment of acid aspiration-induced lung injury. *J Surg Res*. 1996;60(1):176–80.
233. Read RC, Johnson JA, Vick JA, Meyer MW. Vascular effects of hypertonic solutions. *Circ Res*. 1960;8:538–48.
234. Shackford SR, Norton CH, Todd MM. Renal, cerebral, and pulmonary effects of hypertonic resuscitation in a porcine model of hemorrhagic shock. *Surgery*. 1988;104(3):553–60.
235. Kolsen-Petersen JA, Nielsen JO, Tonnesen E. Acid base and electrolyte changes after hypertonic saline (7.5%) infusion: a randomized controlled clinical trial. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65(1):13–22.
236. Aiyagari V, Deibert E, Diringner MN. Hypernatremia in the neurologic intensive care unit: How high is too high? *Crit Care*. 2006;21(2):163–72.
237. Froelich M, Ni Q, Wess C, Ougorets I, Hartl R. Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1433–41.
238. Kleinschmidt-DeMasters BK, Norenberg MD. Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis. *Science*. 1981;211(4486):1068–70.
239. Soupart A, Penninckx R, Namias B, Stenuit A, Perier O, Decaux G. Brain

- myelinolysis following hypernatremia in rats. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996;55(1):106–13.
240. Peterson B, Khanna S, Fisher B, Marshall L. Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med.* 2000;28(4):1136–43.
241. Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, Chestnut RM, du Coudray HE, Goldstein B, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children and adolescents. Chapter 11. Use of hyperosmolar therapy in the management of severe pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(3 S):S40–4.
242. Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW. Analysis of potential risks associated with 7.5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock. *Arch Surg.* 1990;125(10):1309–15.
243. Rego I, Vieira D, Correia F, Pereira JR. Multiple brain lesions in a young man with hypernatraemia. *BMJ Case Rep.* 2012; 8:1-2.
244. Rocha e Silva M, Velasco IT, Porfirio MF. Hypertonic saline resuscitation: saturated salt-dextran solutions are equally effective, but induce hemolysis in dogs. *Crit Care Med.* 1990;18(2):203–7.
245. Parker JC. Dog red blood cells. Adjustment of salt and water content in vitro. *J Gen Physiol.* 1973;62(2):147–56.
246. Moore GL, Summary JJ, Dubick MA, Ledford ME, Ryan BA, Gonzalez A, et al. Effects of hypertonic saline (7.5%)/dextran 70 on human red cell typing, lysis, and metabolism in vitro. *Vox Sang.* 1990;59(4):227–31.
247. Timmer JG, Schipper HG. Peripheral venous nutrition: the equal relevance of volume load and osmolarity in relation to phlebitis. *Clin Nutr.* 1991;10(2):71–5.
248. Hands R, Holcroft JW, Perron PR, Kramer GC. Comparison of peripheral and central infusions of 7.5% NaCl/6% dextran 70. *Surgery.* 1988;103(6):684–9.
249. Maningas PA, Mattox KL, Pepe PE, Jones RL, Feliciano DV, Burch JM. Hypertonic saline-dextran solutions for the prehospital management of traumatic

- hypotension. *Am J Surg.* 1991;157(5):482–91.
250. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, Mateer JR, Marx JA, Aprahamian C, et al. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. *Ann Surg.* 1991;213(5):482–91.
251. Nau R. Osmotherapy for elevated intracranial pressure: a critical reappraisal. *Clin Pharmacokinet.* 2000; 38(1):23-40.
252. Bermueller C, Thal SC, Plesnila N, Schmid-Elsaesser R, Kreimeier U, Zausinger S. Hypertonic fluid resuscitation from subarachnoid hemorrhage in rats: a comparison between small volume resuscitation and mannitol. *J Neurol Sci.* 2006;241(1–2):73–82.
253. 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(1):196–202. Disc.57-8.
254. Francony G, Fauvage B, Falcon D, Canet C, Dilou H, Lavagne P, et al. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med.* 2008;36(3):795–800.
255. Wu CT, Chen LC, Kuo CP, Ju DT, Borel CO, Cherng CH, et al. A comparison of 3% hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial brain tumor surgery. *Anesth Analg.* 2010;110(3):903–7.
256. Mortazavi MM, Romeo AK, Deep A, Griessenauer CJ, Shoja MM, Tubbs RS, et al. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. *J Neurosurg.* 2012;116(1):210-21.
257. Gerlach R, Krause M, Seifert V, Goerlinger K. Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients. *Acta Neurochir.* 2009;151(8):873-900.
258. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(9):1381–89.
259. Hoffmann M, Monroe DM. Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2007;21(1):1–11.

260. Burns C. Routine Hematology Procedures. En: Clinical Laboratory Hematology.
261. Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. En: Williams Hematology, 8^a ed. Madrid: McGraw Hill; 2010.
262. Parsipanny NJ. Thrombin Prest: Calcium Thrombin for the Determination of the Thrombin Time. 1991. American Bioproducts Company.
263. Villanova PA. Procedure for the Determination of Fibrinogen in Plasma, H30-A. 1994. National Committee for Clinical Laboratory Standards.
264. Armengou L, Monreal L, Tarancon I, Navarro M, Ríos J, Segura D. Plasma D-dimer concentration in sick newborn foals. *J Vet Intern Med.* 2008; 22(2): 411-7.
265. Raza I, Davenport R, Rourke C, Platton S, Manson J, Spoor C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(2): 307-14.
266. Hussein HM, Georgiadis AL, Qureshi AI. Point-of-care testing for anticoagulation monitoring in neuroendovascular procedures. *Am J Neuroradiol.* 2012; 33(7): 1211-20.
267. Meybohm P, Zacharowski K, Weber CF. Point-of-care coagulation management in intensive care medicine. *Crit Care.* 2013; 17(2): 218.
268. Dempflel CE, Borggrefel M. Point of care coagulation tests in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost.* 2008; 34(5): 445-50.
269. Proctor RR, Rapaport SI. The partial thromboplastin time with kaolin. A simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies. *Am J Clin Pathol.* 1961; 36: 212-19.
270. Shapiro S, Sherwin B, Gordimer H. Postoperative thrombo-embolization: the platelet count and the prothrombin time after surgical operations: a simple method for detecting reductions and elevations of the prothrombin concentration (or activity) of the blood plasma. *Ann Surgery.* 1942; 116(2): 175-83.
271. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma.* 2003; 55(1): 39-44.
272. Levi M, Schultz M. Coagulopathy and platelet disorders in critically ill patients.

- Minerva Anesthesiol. 2010;76(10):851-9.
- 273.Hartert H. Thrombelastography, a method for physical analysis of blood coagulation. *Z Gesamte Exp Med.* 1951;117(2):189-203.
- 274.Innerhofer P, Streif W, Kuhbacher G, Fries D. Monitoring of perioperative dilutional coagulopathy using the rotem analyzer: basic principles and clinical examples. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS.* 2004;39(12):739-44.
- 275.Dallap Schaer BL, Bentz AI, Boston RC, Palmer JE, Wilkins PA. Comparison of viscoelastic coagulation analysis and standard coagulation profiles in critically ill neonatal foals to outcome. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2009;19(1):88-95.
- 276.Johansson PI, Stissing T, Bochsén L, Ostrowski SR. Thrombelastography and thromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17:45.
- 277.da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thrombelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013;21:29.
- 278.Petersen H, Breddin K, Rottger K. Performance of thrombelastography in clinical studies. *Klin Wochenschr.* 1954;32(13-14):328-9.
- 279.Della Santa R, Duraffourd P. Respective values of thromboelastography by Hartert and of the heparin tolerance test in vitro in thrombophilic states. *Schweiz Med Wochenschr.* 1954;84(39):1128-30.
- 280.Soares AD, Parreira F. Thromboelastography applied to the study of coagulation in liver diseases. *J Med (Porto).* 1958;35(791):705-6.
- 281.Griguer P. Thromboelastography in diagnosis and controlled treatment of hemophilia. *Alger Medicale.* 1956;60(8):619-25.
- 282.Kashuk JL, Moore EE, Sabel A, Barnett C, Haenel J, Le T, et al. Rapid thrombelastography (r-TEG) identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic events in surgical patients. *Surgery* 2009;146(4):764-72; disc.772-4.

283. Wasowicz M, McCluskey SA, Wijesundera DN, Yau TM, Meinri M, Beattie WS, et al. The incremental value of thrombelastography for prediction of excessive blood loss after cardiac surgery: an observational study. *Anesth Analg.* 2010;111(2):331-8.
284. Wasowicz M, Meineri M, McCluskey SM, Mitsakakis N, Karkouti K. The utility of thromboelastography for guiding recombinant activated factor VII therapy for refractory hemorrhage after cardiac surgery. *J Cardiothoracic Vasc Anesth.* 2009;23(6):828-34.
285. Preisman S, Kogan A, Itzkovsky K, Leikin G, Raanani E. Modified thromboelastography evaluation of platelet dysfunction in patients undergoing coronary artery surgery. *Eur J Cardiothoracic Surgery.* 2010;37(6):1367-74.
286. MacDonald SG, Luddington RJ. Critical factors contributing to the thromboelastography trace. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(7):712-22.
287. Kozek-Langenecker SA. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010;24(1):27-40.
288. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: Current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg.* 2008;106(5):1366-75.
289. Haas T, Spielmann N, Mauch J, Speer O, Schmutz M, Weiss M. Reproducibility of thrombelastometry (ROTEM®): Point-of-care versus hospital laboratory performance. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72(4):313-7.
290. Sucker C, Tharra K, Litmathe J, Scharf RE, Zotz RB. Rotation thromboelastography (ROTEM) parameters are influenced by age, gender, and oral contraception. *Perfusion.* 2011;26(4):334-40.
291. Abrahams JM, Torchia MB, McGarvey M, Putt M, Baranov D, Sinson GP. Perioperative assessment of coagulability in neurosurgical patients using thromboelastography. *Surg Neurol.* 2002;58(1):5-11; disc.11-2.
292. Heesen M, Kemkes-Matthes B, Deinsberger W, Boldt J, Matthes KJ. Coagulation alterations in patients undergoing elective craniotomy. *Surg Neurol.* 1997;47(1):35-8.

293. Afshari A, Wikkelso A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;3(3):CD007871.
294. Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-care testing: A prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology.* 2012;117(3):531-47.
295. Mielke CH. International committee communications: Measurement of the bleeding time. *Thromb Hemost.* 1984;52:210-11.
296. Bernardi PS, Moreira HW. Análise dos traçados de ondas da agregação plaquetária em pacientes com doenças cardiovasculares em uso do ácido acetil salicílico comparados a doadores de sangue. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004;26(4):239-44.
297. Despotis GJ, Joist JH, Goodnough LT. Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes. *Clin Chem.* 1997;43(9):1684-96.
298. Michelson AD, Frelinger AL, Furman MI. Current options in platelet function testing. *Am J Cardiol.* 2006;98(10A):4N-10N.
299. Campbell J, Ridgway H, Carville D. Plateletworks: a novel point of care platelet function screen. *Mol Diagn Ther.* 2008;12(4):253-8.
300. Brozna JP. Cellular regulation of tissue factor. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1990;1(4-5):415-26.
301. Guan M, Su B, Lu Y. Quantitative reverse transcription-PCR measurement of tissue factor mRNA in glioma. *Mol Biotechnol.* 2002;20(2):123-29.
302. Pathak A, Dutta S, Marwaha N, Singh D, Varma N, Mathuriya SN. Change in tissue thromboplastin content of brain following trauma. *Neurol India.* 2005;53(2):178-82.
303. Arai Y, Kubota T, Nakagawa T, Kabuto M, Sato K, Kobayashi H. Production of urokinase-type plasminogen activator (u-PA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in human brain tumours. *Acta Neurochir (Wien).*

- 1998;140(4):377–85.
304. Goh KY, Poon WS, Chan DT, Ip CP. Tissue plasminogen activator expression in meningiomas and glioblastomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005;107(4):296–300.
305. Rao JS, Rayford A, Morantz RA, Festoff BW, Sawaya R. Increased levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in human brain tumors. *J Neurooncol.* 1993;17(3):215–21.
306. Sawaya R, Ramo OJ, Glas-Greenwalt P, Wu SZ. Plasma fibrinolytic profile in patients with brain tumors. *Thromb Haemost.* 1991;65(1):15–19.
307. Sawaya R, Cummins CJ, Kornblith PL. Brain tumors and plasmin inhibitors. *Neurosurgery.* 1984;15(6):795–800.
308. Gerlach R, Scheuer T, Bohm M, Beck J, Woszczyk A, Raabe A, et al. Increased levels of plasma tissue factor pathway inhibitor in patients with glioblastoma and intracerebral metastases. *Neurol Res.* 2003;25(4):335–38.
309. Singh VP, Jain D, Mohan R, Bhatia R, Bhargava M. Haemostatic abnormalities in brain tumours. *Acta Neurochir (Wien).* 1990;102(3-4):103–7.
310. Olson JD, Kaufman HH, Moake J, O’Gorman TW, Hoots K, Wagner K, et al. The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries. *Neurosurgery.* 1989;24(6):825–32.
311. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CM, Koopman MM, QueGT, d’Azemar P et al. Low molecular-weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost.* 1996;75(2):233–38.
312. Rodas RA, Fenstermaker RA, McKeever PE, Blaivas M, Dickinson LD, Papadopoulos SM, et al. Correlation of intraluminal thrombosis in brain tumor vessels with postoperative thrombotic complications: a preliminary report. *J Neurosurg.* 1998;89(2):200–5.
313. Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF. Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. *Neurosurgery.* 1994;34(2):280–96, disc.296.
314. Sciacca FL, Ciusani E, Silvani A, Corsini E, Frigerio S, Pogliani S, et al. Genetic

- and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(4):1312–17.
315. Weber AA, Adamzik M, Bachmann HS, Gorlinger K, Grandoch M, Leineweber K, et al. Methods to evaluate the pharmacology of oral antiplatelet drugs. *Herz.* 2008;33(4):287–96.
316. Prasad KS, Sharma BS, Marwaha N, Sarode RS, Kak VK. Haemostatic derangement in patients with intracranial tumours. *Br J Neurosurg.* 1994;8(6):695–702.
317. Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M, Park JK, Black PM. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest.* 2002;122(6):1933–37.
318. Korte W. Fibrin monomer and factor XIII: a new concept for unexplained intraoperative coagulopathy. *Hamostaseologie.* 2006;26(3 Suppl 1):S30–S35.
319. Palmer JD, Francis DA, Roath OS, Francis JL, Iannotti F. Hyperfibrinolysis during intracranial surgery: effect of high dose aprotinin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58(1):104–6.
320. Palmer JD, Sparrow OC, Iannotti F. Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery.* 1994;35(6):1061–64.
321. Weber CF, Jambor C, Marquardt M, Gorlinger K, Zwissler B. Thrombelastometric detection of factor XIII deficiency. *Anaesthesist.* 2008;57(5):487–90.
322. Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg.* 1995;81(2):360–65.
323. McLoughlin TM, Fontana JL, Alving B, Mongan PD, Bunger R. Profound normovolemic hemodilution: hemostatic effects in patients and in a porcine model. *Anesth Analg.* 1996;83(3):459–65.
324. Zetterling M, Ronne-Engstrom E. High intraoperative blood loss may be a risk factor for postoperative hematoma. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2004;16(2):151–55.

325. Grounds M. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and its use in severe bleeding in surgery and trauma: a review. *Blood Rev.* 2003;17(Suppl 1):S11–S21.
326. Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth.* 2005;95(2):130–39.
327. Gerlach R, Tolle F, Raabe A, Zimmermann M, Siegemund A, Seifert V. Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study. *Stroke.* 2002;33(6):1618–23.
328. Talving P, Benfield R, Hadjizacharia P, Inaba K, Chan LS, Demetriades D. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study. *J. Trauma.* 2009;66(1):55–61.
329. Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD, Bissonette D, Flickinger JC. Repeat stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: factors associated with incomplete obliteration. *Neurosurgery.* 1996;38(2):318-24.
330. Weiss G, Lison S, Spannagl M, Heindl B. Expressiveness of global coagulation parameters in dilutional coagulopathy. *Br J Anaesth.* 2010;105(4):429-36.
331. Hanke A, Maschler S, Schochl H, Floricke F, Gorlinger K, Zanger K et al. In Vitro impairment of whole blood coagulation and platelet function by hypertonic saline hydroxyethyl starch. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;19:12.
332. Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, Rahe-Meyer N, Levy JH, Tanaka KA. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an in vitro model. *Br J Anaesth.* 2009;102(6):793-9.
333. Huet R, de Vries AJ, Cernak V, van Oeveren W. Impact of platelet adhesion on Thromboelastometry in dilutional consumption coagulopathy with either HES or Gelatin. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(6):783-4.
334. Ogawa S, Szlam F, Chen EP, Nishimura T, Kim H, Roback JD, et al. A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. *Transfusion.* 2012;52(1):14-22.

335. Rouillet S, Pillot J, Freyburger G, Biais M, Quinart A, Rault A et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2010;104(4):422-8.
336. Herbstreit F, Winter EM, Peters J, Hartmann M. Monitoring of haemostasis in liver transplantation: comparison of laboratory based and point of care tests. *Anaesthesia.* 2010;65(1):44-9.
337. Ustuner Z, Akay OM, Keskin M, Kuş E, Bal C, Gulbas Z. Evaluating coagulation disorders in the use of bevacizumab for metastatic colorectal cancer by thrombelastography. *Med Oncol.* 2012;29(5):3125-8.
338. Haas T, Spielmann N, Mauch J, Madjdpour C, Speer O, Schmutz M et al. Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *Br J Anaesth.* 2012;108(1):36-41.
339. Windelov NA, Welling KL, Ostrowski SR, Johansson PI. The prognostic value of thrombelastography in identifying neurosurgical patients with worse prognosis. *Blood Coag Fibrinolysis.* 2011;22(5):416-9.
340. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic Brain injury. *J Neurotrauma.* 2007; 24:S1–106.
341. Wisner DH, Schuster L, Quinn C. Hypertonic saline resuscitation of head injury: effect on cerebral water content. *J Trauma.* 1990;30:75-8.
342. Shackford SR, Zhuang J, Schmoker J. Intravenous fluid tonicity: effect on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral oxygen delivery in focal brain injury. *J Neurosurg.* 1992;76:91-8.
343. Peterson B, Khanna S, Fisher B, Marshall L. Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med* 2000; 28:1136–43.
344. Khanna S, Davis D, Peterson B, Fisher B, Tung H, O'Quigley J, et al. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2000;28:1144–51.
345. Saltarini M, Massarutti D, Baldassarre M, Nardi G, De Colle C, Fabris G. Determination of cerebral water content by magnetic resonance imaging after small volume infusion of 18% hypertonic saline solution in a patient with refractory intracranial hypertension. *Eur J Emerg Med* 2002; 9:262–5.

346. Cok OY, Ozkose Z, Pasaoglu H, Yardim S. Glucose response during craniotomy: propofol-remifentanil vs isoflurane-remifentanil. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(12):1141-8.
347. Sabharwal N, Rao U, Ali Z, Radhakrishnan M. Hemodynamic changes after administration of mannitol measured by a noninvasive cardiac output monitor. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009;21(3):248-52.
348. Gayatri P, Misra S, Menon G, Arulvelan A, Thulaseedharan JV. Transesophageal echocardiographic evaluation of left ventricular systolic and diastolic function in response to 20% mannitol and 3% hypertonic saline infusion in neurosurgical patients undergoing craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2014;17(en prensa).
349. Hayashi LY, Rodrigues Gazzotti M, Vidotto MC, Jardim JR. Incidence, indication and complications of postoperative reintubation after elective intracranial surgery. *Sao Paulo Med J.* 2013;131(3):158-65.
350. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess K, Kenneth R, Wu S, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery.* 1998;42(5):1044-55.
351. Molnár L, Simon É, Nemes R, Fülesdi B, Molnár C. Postcraniotomy headache. *J Anesth.* 2014;28(1):102-11.
352. Hernández-Palazón J, Doménech-Asensi P, Pérez-Espejo MA, López-Hernández F, Burguillos-López S, Martínez-Lage JF. Delirio postoperatorio en pacientes neuroquirúrgicos: evaluación mediante el Test Mental Abreviado. *Neurocirugía.* 2006;17(2):119-24.
353. Magni G, La Rosa I, Gimignani S, Melillo G, Imperiale C, Rosa G. Early postoperative complications after intracranial surgery: comparison between total intravenous and balanced anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007;19(4):229-34.
354. Sogame LC, Vidotto MC, Jardim JR, Faresin SM. Incidence and risk factors for postoperative pulmonary complications in elective intracranial surgery. *J Neurosurg.* 2008;109(2):222-7.
355. Bhatnagar S, Udaya IB, Rao U. An audit of blood transfusion in elective neurosurgery. *Ind J Anaesth.* 2007;51(3):200-4.