

REVISIÓN DE TEMA

Hipertensión endocraneana secundaria a edema cerebral y la utilización de soluciones salinas hipertónicas y manitol en su tratamiento

Intracranial Hypertension Secondary to cerebral edema, and the use of saline hypertonic and marmitol

Susan Soto Pernudi*, Jorge Fernández Alpizar**,
Médica General, *
Jefe de Clínica Servicio de Neurocirugía del H.R.A.C.G. **

Artículo recibido: 15-12-2005

Aprobado: 24-01-2006

Correspondencia: Susan Soto Pernudi, Guadalupe, contiguo a Clínica Jiménez Núñez, cruce a Moravia, en área de Salud Goicoechea 1
Jorge Fernández Alpizar, Jefatura de Neurociencias Hospital Rafael A. Calderón Guardia

SUMMARY:

During the last years, the intracranial hypertension and brain edema has been studied in detail. Research drives us to find new and better treatments. We have made a short review about the classic definitions that are necessary to understand the physiology, physiopathology and treatment of the brain edema. We also compare the advantage and disadvantage between the traditional and the new solutions used for the treatment of hypertension secondary to brain edema, based on the use of Mannitol versus Hypertonic Saline.

KEY WORDS: Hypertonic Saline, Mannitol, Intracranial Hypertension

RESUMEN:

Este artículo es una revisión de la información de los últimos años, relacionados con las terapias utilizadas en el manejo y tratamiento de hipertensión endocraneana. Se inicia recordando los conceptos básicos de la neurofisiología y neuropatología; en los que se han basado los fundamentos, para las guías terapéuticas. También se comparan las opciones terapéuticas que brindan mejores y más efectivos resultados en el manejo de esta patología. Se explican algunas de las medidas generales del manejo del edema cerebral, dando énfasis en las ventajas y desventajas de los tratamientos tradicionales versus los que se han incorporado en los últimos años. Todo esto basado en el manejo de Soluciones Hiperosmolares versus la utilización de manitol.

PALABRAS CLAVES: Hipertensión Endocraneana, Edema cerebral, Manitol, Soluciones Hiperosmolares.

ABREVIATURAS: LCF (líquido cefalorraquídeo), PIC (presión intracraneana), FSC (Flujo sanguíneo cerebral), PPC (presión de perfusión cerebral), PAM (presión arterial media), TCE (trauma cráneo encefálico), PCO₂ (presión parcial de dióxido de carbono), PO₂ (presión parcial de oxígeno₂), Na sodio, K potasio, Ca calcio, ATP adeniltrifosfato, H hidrógeno, ADH hormona antidiurética

Introducción

Se revisaron conceptos actualizados, basados en estudios clínicos recientes acerca de las terapias utilizadas en el manejo de la hipertensión endocraneana secundaria al edema cerebral en trauma craneoencefálico. Es de gran importancia en el manejo de la misma entender la neurofisiología, la neuropatología del edema cerebral y los mecanismos que llevan a generar la hipertensión endocraneana. Utilizando esto como base se puede realizar un mejor manejo de hipertensión endocraneana, mejorando el pronóstico y calidad de vida del paciente.

Reseña Histórica:

En 1919, Leed y McKibben utilizaron soluciones hiperosmolares y demostraron por primera vez la contracción del parénquima en gatos anestesiados¹. Wise y Chater, introdujeron

el manitol a la práctica clínica en 1961, fue hasta los setentas que el manitol reemplazó otros agentes osmolares (urea, glycerol)². Los estudios del último siglo han mejorado nuestro entendimiento acerca de la neurofisiología y patología. A continuación un breve recordatorio de las principales teorías e hipótesis en las que se basa esta revisión.

Una de la hipótesis con la que iniciaremos es la Hipótesis de Monroe -kelly: La cual describe que:

El volumen cerebral sanguíneo, el volumen de líquido cefalorraquídeo y el volumen del parénquima cerebral se encuentran en equilibrio y el aumento de cualquiera de estos va a ser igual a la disminución de los otros o elevación en la presión intracraneana.

Los contenidos intracraneales se encuentran en un compartimiento rígido y cerrado, por lo que se puede distribuir inclusive fuera de la cavidad craneana³.

Para definir el concepto de hipertensión intracraneana

debemos conocer los valores normales de la presión intracraneana (PIC):

- Normal PIC adultos 10-15 mmHg
- Niños pequeños 3-7 mmHg
- Infantes de término 1.5-6 mHg.³

Definiendo de esta manera como hipertensión intracraneana, toda aquella presión que sobrepase la PIC normal.

Neurofisiología:

El manejo de líquidos y electrolitos a nivel cerebral es complejo, se han identificado algunos factores importantes y exclusivos de este sistema, que son:

- Barrera hematoencefálica:

Es el resultado de las propiedades especializadas de las células endoteliales, sus uniones intercelulares y una falta relativa de transporte vesicular⁴. La barrera hematoencefálica está ausente en plexos coroideos, hipófisis, tuber cinerum, área postrema, receso pineal y preóptico³.

- Autorregulación:

Bajo condiciones normales el flujo sanguíneo cerebral es de aproximadamente 50ml/100g de tejido cerebral por minuto, depende de la presión de perfusión cerebral (PPC).

PPC=PAM - PIC

En un adulto la PPC normal es de 60 mmHg.

Los vasos cerebrales tienen la capacidad de regular el flujo cerebral de manera que sobre un amplio rango de PAM se dan pequeños cambios a nivel de FSC³. El músculo liso de los vasos cerebrales responde con vasoconstricción y relajación de acuerdo a la concentración local de varios metabolitos tisulares y el control neural directo del tono vascular. Dos potentes reguladores del flujo cerebral son PCO₂ y PO₂. Un aumento de la PCO₂ de 15 mmHg puede resultar en un aumento de FSC en un 75% y la disminución de PCO₂ de un 15 mmHg reducirá el FSC en un 33%. El tono vascular es muy sensible a amplios rangos de PCO₂, la sensibilidad a PO₂ se restringe en los extremos hipoxia e hiperoxia. Una reducción de la PO₂ a 50mmHg resulta en el doble de FSC, la inhalación de O₂ al 100% produce sólo una moderada vasoconstricción y disminución de FSC de 15%⁵.

La disminución del volumen efectivo circulante como en el choque hemorrágico disminuye la PIC en animales sin lesión cerebral y la disminuye inclusive más en animales con lesión cerebral. La resucitación subsiguiente produce un rápido incremento en la PIC, en donde la magnitud de este aumento depende del tipo de fluido utilizado en la resucitación⁶.

Edema cerebral:

Es la acumulación anormal de agua en tejido cerebral y se puede clasificar en:

Citotóxico: La barrera hematoencefálica está íntegra, no hay extravasación de proteínas. Las células se edematizan, por lo que se destruyen, un ejemplo se da en el trauma encefálico³.

El edema neurotóxico es un subtipo de edema y es causado por niveles aumentados de aminoácidos excitatorios (Glutamato y acetil colina)^{7,8}.

Vasogénico: Hay disfunción o ruptura de la barrera hematoencefálica, las proteínas salen del sistema vascular y se expande el espacio extracelular. Las células se encuentran íntegras. Este tipo de edema responde al tratamiento médico

con corticoesteroides. Un ejemplo de este tipo de edema es el que se desarrolla en el área peritumoral.

Isquémico: Este es una mezcla de los dos anteriores, inicialmente la barrera hematoencefálica está íntegra; posteriormente las células se lisan y tardíamente hay extravasación de fluidos. Este edema lo podemos observar cuando hay un deterioro posterior a hemorragia intracerebral³.

- Disfunción iónica en lesión cerebral:

Cuando hablamos anteriormente de los mecanismos de autorregulación y barrera hematoencefálica, podemos discernir la importancia que juegan los cambios electrolíticos y de los potenciales iónicos en las membranas celulares. Cuando se produce una lesión cerebral se da una alteración en el potasio extra celular, lo que conlleva a una movilización de sodio y pérdida de la homeostasis iónica. La lesión cerebral traumática genera una cascada de eventos en los que podemos incluir: deformación mecánica, liberación de neurotransmisores, disfunción mitocondrial y despolarización de membrana, alterando los gradientes iónicos normales. La deformación mecánica y la despolarización de membranas producen la liberación de aminoácidos excitatorios, activan canales iónicos que permiten la movilización de iones por gradientes electroquímicos y además esta despolarización de membrana permite un mayor flujo de electrolitos a través de ella. Lo que significa una mayor excitación de la membrana y mayor gasto de energía lo que agrava el proceso metabólico. Los desequilibrios iónicos son identificados como un incremento en el potasio extracelular, disminución del sodio extracelular, calcio y cloro⁷.

La restauración de la homeostasis es realizada por medio de mecanismos como el de la bomba Na-K ATPasa, el cotransporte Na-K-Cl, el transporte Na-H y recambio de Na-Ca. Si el trauma es severo se produce una alteración de estos mecanismos de esta manera no se logran restablecer los niveles normales de electrolitos. La disminución de flujo cerebral e isquemia, con niveles bajos de ATP por la disfunción mitocondrial, empeora la producción de energía necesaria en el transporte activo para normalizar los gradientes de electrolitos⁷.

Bases Fisiológicas del tratamiento:

Dependiendo de la etiología del edema cerebral el tratamiento se puede dirigir en tres categorías:

- estabilización de barrera,
- depleción de agua
- remoción de la lesión

La terapia para PIC elevada es generalmente enfocada en la reducción del volumen intracraneal mientras se mantiene la perfusión cerebral, previniendo tres consecuencias probables,

- 1) Isquemia cerebral,
- 2) Herniación cerebral
- 3) Necrosis neuronal.⁹

Se requieren interacciones adecuadas, un constante equilibrio de PA-PIC-PPC y las medidas correspondientes para el manejo del edema cerebral. Si al PPC es inadecuada, entonces la perfusión tisular será inadecuada, por lo que la PIC aumentará¹⁰.

El edema asociado al trauma, puede ser originado por hiperemia cerebral y ensanchamiento del lecho vascular con

pérdida de la elongación. De los pacientes que mueren de trauma craneoencefálico un 66-90% tienen edema cerebral difuso, herniación, o necrosis y todas las formas de daño cerebral secundario⁹.

Eventos en TCE-Edema Cerebral-HIC

Se producen los mecanismos compensatorios como el desplazamiento de LCR y constricción del espacio vascular, se disminuye la capacidad de expansión cerebral (compliance). Estos cambios son seguidos a edema, hiperemia con un aumento del volumen sanguíneo cerebral. Los mecanismos de autorregulación empiezan a fallar y si no se maneja a tiempo puede producir edema cerebral difuso, herniación, isquemia y herniación transtentorial¹¹. Ver cuadro 1

Se sugiere el inicio del tratamiento cuando la presión intracraneana es superior a 20-25 mmHg, con la opción de mantener la presión de perfusión cerebral en 70 mmHg⁹. El tratamiento estándar incluye la utilización de sedación, relajación muscular, hiperventilación, drenaje ventricular y terapia osmolar⁹. Una perfusión cerebral inadecuada durante el estado agudo y su subsiguiente resucitación podría aumentar la morbi-mortalidad⁶. La Perfusión cerebral es el estímulo por el cual se produce la respuesta autorreguladora de los vasos cerebrales. Se concluye que la autorregulación está defectuosa después del neurotrauma en base a una PPC mantenida, en menos de 10-20 mmHg (10).

- Síndrome de distres respiratorio del adulto
- Formación tardía de edema
- Síndrome de Secreción inadecuada de ADH (hormona antidiurética)

Generalidades del tratamiento:

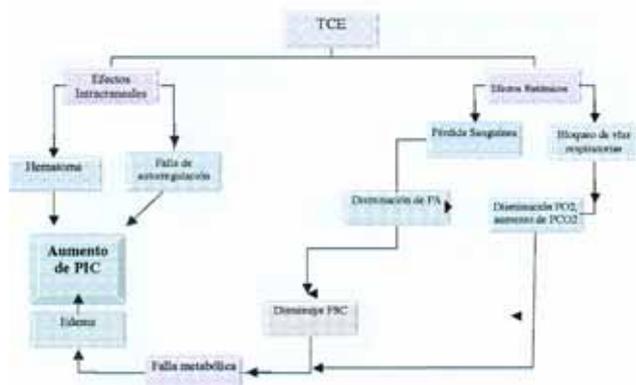
Un adecuado tratamiento del edema cerebral y el aumento de la PIC mejora la perfusión cerebral y disminuye el daño mecánico causado por compresión de tejidos. La meta del tratamiento es la estabilización de la barrera hematoencefálica, depleción de agua y remoción de la lesión. Las primeras dos categorías se tratan con hiperventilación controlada, elevación de la cabeza, control de drenaje venoso, drenaje de LCR, utilización de diuréticos de asa y administración de barbitúricos¹.

En el manejo de la hipertensión endocraneana secundaria a edema cerebral, la utilización adecuada de soluciones, el monitoreo de los electrolitos, son pilares no sólo para el manejo sino también para el pronóstico, por eso se considera de importancia hacer revisión de los principales beneficios y probables efectos secundarios de las principales soluciones utilizadas en el tratamiento de esta patología.

Es importante saber que la hipotensión en pacientes con trauma craneoencefálico está asociado con más del doble de la mortalidad de los pacientes¹². La utilización de fluidos hipotónicos está contraindicada, así como la utilización de soluciones glucosadas por el riesgo de provocar hiperglicemia, que ha demostrado ser dañino en un cerebro lesionado¹². La resucitación primaria se debe utilizar Lactato de Ringer o solución fisiológica. Se debe hacer monitorización de sodio ya que, la hiponatremia está asociada con edema cerebral¹².

Dado que los tratamientos habituales causan algunos efectos perjudiciales como con la hiperventilación es transitoria¹, y además se debe mantener una PCO2 entre 25-35 mmHg, para evitar isquemia cerebral por una vasoconstricción severa¹², el drenaje de LCR puede conllevar a riesgo de sangrado local e infección¹. La administración de diuréticos osmóticos puede llevar a deshidratación o fallo renal y el uso prolongado puede inducir a edema de rebote¹. Los barbitúricos pueden producir depresión cardiovascular, inmunosupresión y prolongar el estado de coma¹. Conlleva a una búsqueda no sólo de entender mejor sino también de mejorar los tratamientos y el manejo de manitol y soluciones hiperosmolares.

Cuadro 1
Efectos sistémicos en TCE (11)
Sistemic effects in TCE



Causas de Hipertensión endocraneana por trauma³

- Edema cerebral
- Hiperemia
- Trauma inducido por lesiones ocupantes: hematomas epidural o subdural agudo, hemorragia intraparenquimatosa, cuerpos extraños, contusiones y fracturas deprimidas
- Hidrocefalia
- Hipoventilación
- Trombosis de senos venosos
- Alteraciones del retorno venoso por incremento de la actividad muscular (Valsalva o convulsiones posttraumáticas sostenidas)

Causa secundarias: a los 2-3 días³

- Formación de hematoma tardío vasoespasmo cerebral

Manitol

La administración de agentes hiperosmolares ha demostrado la disminución de PIC.

El manitol reduce la PIC por los siguientes mecanismos:

Produce expansión del plasma, disminuyendo la viscosidad sanguínea y el hematocrito, de esta manera aumenta la FSC y la entrega O2. Esta acción se ve más marcada cuando la PPC es menor de 70mm Hg².

El efecto osmótico incrementado facilita el drenando del edema cerebral. Toma de 15-30min hasta que el gradiente se estabiliza y tiene una duración de al menos 1.5-6hr dependiendo de la condición clínica. Produce mejoría de la perfusión mejorando la circulación.

El nivel del FSC se mantiene a pesar de la disminución del diámetro de los vasos (por el reflejo de vasoconstricción). Hay una disminución en el volumen sanguíneo cerebral y por lo tanto la PIC también disminuye. Para este mecanismo

es necesario de que el mecanismo de autorregulación está intacto². El efecto del manitol sobre la viscosidad sanguínea es transitorio aproximadamente 75 min.²

La administración de manitol también reduce la PIC por efecto osmótico, el cual se desarrolla más lentamente en 15-30 min, debido al movimiento gradual del agua del parénquima cerebral a la circulación. Este efecto persiste pero necesita de una barrera intacta².

El manitol posee efectos antioxidantes² aunque su contribución de este mecanismo no es clara.

El manitol aumenta el FSC en pacientes en donde la PPC es menor de 60 mmHg, que es la menor cifra necesaria para mantener la autorregulación; mejorando la isquemia sin afección profunda de PIC⁷.

Una clara indicación para utilización de manitol en el paciente comatoso, es aquel paciente que teniendo previamente pupilas normales, presente una dilatación de pupilas.

Farmacocinética del manitol: La concentración de plasma tiene un pico al final del periodo de infusión y potencialmente declina como producto de la excreción renal y la redistribución sistémica. La hiperosmolaridad causada después de múltiples dosis de manitol en los pacientes no es debida a la acumulación de manitol en plasma, sino más bien secundario a la restricción de fluidos, deshidratación e hipernatremia.

Concentraciones cerebrales de una simple dosis de manitol de 0.33 a 1mg/kg (en gatos) provoca una gradiente a través de la barrera hematoencefálica, con una adecuada disminución de PIC. Después de varias dosis, se encontró acumulación de manitol sin reducción del contenido de agua cerebral¹³. La concentración de manitol fue mayor en la sustancia blanca edema tosa. Múltiples dosis de manitol producen inclusive mayores concentraciones en plasma, en los cuales se exceden los niveles de plasma. Estos altos niveles se deben a:

1. Una vida media corta después de la primer dosis de manitol, por redistribución que facilita la inversión del gradiente osmótico del espacio vascular al intersticio.
2. La permeabilidad aumentada del manitol a través de la barrera disfuncional.
3. La redistribución de manitol a través la sustancia blanca edematosa.¹³

Efectos secundarios sistémicos incluyen:

Edema de pulmón, falla cardiaca, cefalea, náuseas, vómitos, deshidratación, edema de rebote, desorden electrolítico y necrosis tubular aguda.

El manitol se excreta a nivel renal de manera intacta, cuando se administra en pacientes adultos con osmolaridad mayor de 320 mOsm², puede conllevar a una necrosis tubular aguda y fallo renal; los niveles de hiperosmolaridad mayores (365mOsm) son bien tolerados en niños cuando son inducidas con SH².

Cuando existe daño cerebral con hiperemia especialmente en niños² el incremento del volumen sanguíneo en las zonas en que la autorregulación es defectuosa puede facilitar el desarrollo de edema cerebral temprano.

El manitol se puede acumular en los sitios de lesión cerebral², en donde podría actuar produciendo una desviación osmótica inversa, desviando los líquidos del compartimiento intravascular al parénquima cerebral con posibilidad

de aumentar la PIC². Como consecuencia de la inversión del gradiente osmótico se produce un efecto de rebote en el que aumenta el agua extra celular incrementándose la PIC (Monroe Kelly).

Soluciones Hiperosmolares (SH):

La solución hiperosmolar trabaja por incremento del sodio sérico y de la osmolaridad sérica; creando un gradiente osmótico para sacar del espacio intracelular e intersticial del cerebro y de esta manera reducir el edema cerebral y la PIC. La baja permeabilidad de la BHE, hace al cloruro de sodio un agente osmótico efectivo¹⁴.

La utilización de SH es basada en que el mayor determinante movimiento de agua a través de la membrana en una BHE intacta es el gradiente osmolar. La permeabilidad del sodio en BHE intacta es muy baja, por lo tanto los cambios en sodio sérico y osmolaridad sérica causan rápidos cambios en la PIC¹⁵.

Las soluciones hipertónicas no solamente disminuyen la PIC sino que también por su efecto adicional de expansor de volumen, provee soporte hemodinámico en pacientes politraumatizados¹⁴. La solución hiperosmolar reestablece el flujo orgánico, mejora la contractilidad cardiaca, disminuye las presiones arteriales y las resistencias periféricas⁶. Por lo tanto los pacientes cursan con una mejoría en la dinámica cardiaca⁶, que conlleva a beneficios en la regulación cerebral¹⁴.

Además la solución salina ejerce efectos teóricos que incluyen la restauración del potencial de membrana y el volumen celular¹⁶, la estimulación del péptido natriurético², inhibición de inflamación² y la mejora en la "performance" cardiaca¹⁷. Otro beneficio de la utilización de HS en infusión es que la ICP es controlada lo cuales de importancia en la sobrevida del paciente⁹. El goteo continuo de HS mantiene el sodio sérico estable, previendo la hiponatremia de rebote la cual se asocia con aumento de la PIE. Además se mantiene un control de PA

Los efectos sistémicos de SH incluyen:

Hiperosmolaridad, Hipernatremia, ICC, Hipokalemia, Acidosis hiperclorémica, coagulopatía, flebitis y fallo renal.²

Los efectos en el SNC son:

Disminución de estado de conciencia, convulsiones, mielínolisis pontina central, hemorragia central e intraparenquimatosa y edema de rebote.²

Conceptos teóricos asociados con la utilización de todas las sustancias hipertónicas se dice, pueden llevar al desarrollo de mielínolisis pontina y que además la deshidratación rápida cerebral puede por efecto mecánico causar un estiramiento o desgarro de los vasos puente, resultando en una hemorragia subaracnoidea y produciendo disfunción de BHE e hipertensión endocraneana⁹.

La mielínolisis pontina se caracteriza patológicamente por una desmielinización del puente y clínica mente caracterizado por de letargia y cuadriparesia. La mielínolisis pontina se ha reportado con rápidas correcciones de hiponatremias crónicas a sodios séricos mayores de 132mEq/L².

La mielínolisis pontina no ha sido reportada con incrementos agudos en el sodio sérico como resultado de las soluciones hipertónicas salinas en pacientes que inicialmente tenían sodio séricos normales².

Conclusiones

• Así como el manitol penetra a través de BHE es baja¹. El sodio comparte con el manitol efectos osmóticos que actúan en la disminución del PIC, pero la eficiencia de la BHE es mejor para redistribuir el sodio que con el manitol.

• No hay acuerdo en cual sea la osmolaridad sérica óptima requerida para el control de lesión cerebral. La elevación de sodio sérico a 160mEq/L y la osmolaridad sérica a 330mosm/l producida por la infusión de SH durante la cirugía es bien tolerada sin complicaciones significativas⁹, a pesar de que las concentraciones de sodio mayores 155-160mEq/L y la osmolaridad 320-330mosm/L está asociado con un riesgo mayor de fallo renal, edema pulmonar, ICC y complicaciones neurológicas.

• Las soluciones hipertónicas han demostrado mayores beneficios que los diuréticos osmóticos debido a un aumento del volumen intravascular y mejorando desempeño cardiaco, además de mejoría de la "elastance" cerebral¹.

• Se pueden utilizar las terapias combinadas HS y manitol, porque el aumento del sodio sérico 160 mEq/L y concentraciones osmolares mayores 320mosm/l reducen la PIC, porque la osmolaridad sérica no es aumentada por manitol exclusivamente, la euvolemia que es fácilmente controlada y mantenida con HS, osea las complicaciones asociadas con hiperosmolaridad e hipovolemia son minimizadas.⁹

• Comparaciones entre el manitol y SH sugieren una eficacia igual, pero con una duración de acción mayor de las SH¹.

• Para proveer un gradiente osmolar de 10-30mOsm lo cual es requerido para movilizar agua cerebral se requieren entre 100mmol y 250mmol de SH, siendo un equivalente a un rango 36gr y 91gr de manitol¹⁸. Y se ha observado que ante incrementos equivalentes de osmolaridad plasmática, la reducción de volumen cerebral con manitol es menor que la observada con SH¹⁶.

• Es común observar incrementos de la PIC en los pacientes los que se ha realizado resucitación por shock hemorrágico, en estos casos está bien establecido el uso de SH en pacientes en shock hemorrágico y con TCE (reducción de PIC con incremento de la volemia).

• La utilización de manitol durante un periodo prolongado produce disminución del volumen de sangre circulando y con ello hipotensión, podría de esta manera explicarse porque el manitol falla en mejorar la sobrevida en los pacientes con TCF⁷.

• Por lo tanto actualmente la utilización de SH no sólo combaten el aumento de la perfusión cerebral así como también mantienen el volumen intravascular.

• A pesar del aumento del riesgo de desarrollar falla renal en pacientes con incremento de sodio sérico y la osmolaridad, según Petterson los pacientes no desarrollaron IRA.⁹

• Es importante el realizar más estudios clínicos comparativos de ambas soluciones, para establecer con más precisión los beneficios de la utilización de ellas así como las dosis terapéuticas ideales para que sean mas efectivas y minimizar los efectos secundarios.

• En última instancia el criterio médico y la condición clínica individual de cada paciente son los determinantes del uso de uno u otro o ambos recursos terapéuticos.

Referencias Bibliográficas

1. Qureshi Al, Suarez Jr: Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2000; vol 28:488-498, No 9.
2. Use of Hyperosmolar therapy in the management of severe pediatric traumatic brain injury. *Critical care medicine supplement* 2003 Vol 31 No 6. (Suppl.)
3. Greenberg, M. *Handbook of Neurosurgery*. 5th Edition. 2001 Thieme Medical publishers, pag 641.
4. Kandel E., Schwartz J, Jessel/T, *Principios de Neurociencias*. Cuarta edición. McGraw Hill/interamericana. España 2001, pag 1288.
5. Ayres S, Grenvik A, Holbrook P, Shoemaker W, *Text Book of Critical Careo* 3th edition, Saunder Company 1995. USA, Chapter 167 pag 1533.
6. Prough DS, Whitley JM, Taylor CL, et al: Regional cerebral blood flow following resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline. influence of subdural mass. *Anesthesiology* 1991; 75: 319-327.
7. Marmarou A. The pathophysiology of brain edema and elevated intracranial pressure. *Cleveland Clinic Journal of medicine* Vol 71:s6s8. January 2004
8. Waxman Stephen, *Correlative Neuroanatomy* 23th edition, Appleton and Lange, Stanford Connecticut. 1996 chapter, página 28.
9. Peterson B, Khanna S, Fisher B, et al: Prolonged Hypematremia controls elevated intracranial pressure in head injured pediatric patients. *Crit Care Med* 2000, vol 28:1136-1143 No 4
10. Rosner MJ, Rosner SD, Jonhson AH, *Cerebral perfusion pressure: Management protocol and clinical resu/ts*. *J Neurosurg* 1995; vol 83:949-962.
11. http://isisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/medicina/neurocirugia/volumen1/imagenes/interac_pq53_vl_q.jpg
12. *American Col/age of surgeons, Advance Trauma Life Support, Sixth Edition, program for doctors*. 1997, Chicago, Illinois pag 202
13. Kaufman A, Cardoso E, Aggravation of vasogenic edema by multiple dose mannitol. *J. Neurosurg*, vol 77, oct 1992, 584-589.
14. Khanna S, Davis D, Peterson B, Fisher B, Tung H, O'Quingley, Deuch R. Use of Hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2000, vol 28, No4.
15. Simma B, Burger R, Falk M, Sacher P, Fanconi S. A prospective, randomized, and control/ed study of fluid management in children with severe head injury: Lactate Ringer's solutions versus hypertonic saline. *Crit care Med* 1998 Vol. 26, No 7.
16. McManus ML, Soriano SG: Rebound swelling of astroglial cells exposed to hypertonic manitol. *Anesthesiology* 1998; 88:1586-1591
17. Moss GS, Gould SA: Plasma expanders update. *Am J Surg* 1988; 155: 425-434.
18. Worthley LI, Cooper DJ, Jones N: Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline. Report of two cases. *J Neurosurgery* 1988;68:478-481.