

Manitol en enfermedades renales: ¿Tiene algún rol en la nefrología actual?

Mannitol in kidney diseases: Does it have any role in current nephrology?

Cristian Pedreros Rosales ¹, Hans Müller-Ortiz ², Aquiles Jara Contreras ³, Patricia Herrera Rossel ⁴

ABSTRACT

Mannitol has been used for many years as an osmotic agent in the management of various medical conditions, including cerebral edema and glaucoma. However, its use has been associated with complications such as changes in blood volume and the internal milieu, leading to its progressive substitution by hypertonic saline solutions. In addition, it has been used to prevent and manage acute kidney injury, particularly in surgical patients, and to preserve diuresis in conditions that may promote acute tubular necrosis. Mannitol has also been used in hemodialysis patients to prevent and treat acute complications such as intradialytic hypotension, cramps, and dialysis disequilibrium syndrome. However, most of the studies are retrospective and of low power. Despite the known associated complications, mannitol continues to be used in many centers due to its availability and easy administration. This review aims to evaluate the efficacy and safety of mannitol in managing kidney diseases.

Keywords: Mannitol; Acute kidney injury; Hemodialysis; Dialysis

disequilibrium syndrome.

RESUMEN

El manitol ha sido utilizado por muchos años como agente osmótico en el manejo de diversas patologías, tales como edema cerebral y el glaucoma. Sin embargo, su uso se ha asociado a complicaciones, fundamentalmente alteraciones de la volemia y del medio interno, lo que ha llevado a sustituirlo progresivamente por soluciones salinas hipertónicas. Además, se ha usado para la prevención y manejo de la lesión renal aguda, particularmente en pacientes quirúrgicos y para preservar la diuresis en condiciones que pueden propiciar una necrosis tubular aguda. El manitol también se ha utilizado en pacientes en hemodiálisis para prevenir y tratar complicaciones agudas como hipotensión intradiálisis, calambres y el síndrome de desequilibrio. Aunque la mayoría de los estudios son retrospectivos y de bajo poder estadístico, y a pesar de las conocidas complicaciones asociadas, el manitol se sigue utilizando en muchos centros por su disponibilidad y fácil administración. La presente revisión tiene por objetivo evaluar la eficacia y la seguridad del manitol el

Correspondencia:
Cristian Pedreros Rosales
ORCID:
0000-0002-1338-0503
cpedreros@me.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 01-08-2023
Corregido: 10-11-2023
Aceptado: 23-01-2024

1) Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile. Servicio de Nefrología, Hospital Las Higueras, Talcahuano, Chile.

2) Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile. Servicio de Nefrología, Hospital Las Higueras, Talcahuano, Chile.

3) Departamento de Nefrología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

4) Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Campus Oriente, Universidad de Chile. Santiago, Chile. Unidad de Diálisis, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

tratamiento de las enfermedades renales.

Palabras Clave: Manitol; Lesión renal aguda; Hemodiálisis; Síndrome de desequilibrio de diálisis.

INTRODUCCIÓN

El manitol es una solución hiperosmolar que ha sido usada por más de 50 años en una variedad de patologías, particularmente en el tratamiento del edema cerebral y el glaucoma. Aunque generalmente es bien tolerado, se han descrito muchas complicaciones relacionadas con alteraciones de la volemia y del medio interno, razón por la cual se ha validado cada vez más el reemplazo de este agente osmótico por solución salina hipertónica ⁽¹⁾. No obstante, aún se usa rutinariamente en algunos centros para la prevención o tratamiento de la lesión renal aguda y para el manejo de complicaciones del paciente sometido a hemodiálisis.

Uso de manitol para la prevención y manejo de la lesión renal aguda

Se ha reportado con frecuencia el uso de manitol para la prevención de lesión renal aguda (LRA), particularmente en pacientes quirúrgicos, pero la mayoría de los estudios son retrospectivos y de bajo poder estadístico. En la mayoría de los casos, se observa aumento del flujo urinario, pero esto no se traduce en un beneficio real por sobre una adecuada volemicación y cuidados perioperatorios habituales, por lo que no existen recomendaciones formales para su aplicación en este escenario ^(2,3).

Específicamente en cardiocirugía, se ha utilizado manitol para el cebado del sistema de circulación extracorpórea, pero no se han demostrado beneficios en la prevención ni en el manejo de LRA en este grupo de pacientes ^(4,5). Por otra parte, existe mayor evidencia en el uso de manitol durante la cirugía de trasplante renal, en la cual se administra previo al desclampeo arterial con el fin de acelerar el inicio de la diuresis. Sin embargo, no se han encontrado diferencias en la función renal a los 3 meses post trasplante al compararlos con aquellos que no usaron manitol ^(6,7).

Históricamente se ha propuesto el uso de manitol para conservar o forzar la diuresis en condiciones que pueden propiciar una necrosis tubular aguda, tales como exposición a tóxicos

o pigmentos ⁽⁸⁾. En la LRA asociada con el uso de medio de contraste yodado, no se ha podido demostrar que el uso de manitol, sólo o asociado a otros fármacos, tenga un efecto beneficioso en la prevención o el manejo de la disfunción renal, pudiendo incluso ser más deletéreo en pacientes con mayores comorbilidades ^(9,10), razón por la cual, en la actualidad, no es un fármaco que se recomiende para la prevención o manejo de la lesión renal asociada a contraste ^(11,12). En el caso de pacientes con trauma o rhabdomiólisis grave, el uso de manitol destinado a aumentar el flujo urinario y disminuir la presión intracompartimental en las extremidades afectadas, sólo tienen respaldo en estudios experimentales y observacionales de bajo poder estadístico ^(13,14), en los cuales manitol siempre se usó junto a otras estrategias de prevención ^(15,16). Por esto, a la fecha no es recomendable esta estrategia por sobre la expansión del espacio intravascular ⁽¹⁷⁾.

En suma, en todas las estrategias de prevención o manejo de la LRA que incluyen manitol, debe considerarse que no existen ensayos controlados que justifiquen su uso y, además, existe alto riesgo de complicaciones, tales como pérdida de agua libre e hipernatremia ⁽¹⁸⁾, daño tubular osmótico ⁽¹⁹⁾, hiperkalemia por hiperosmolaridad o hipokalemia por pérdidas renales ^(20,21). Adicionalmente se suma la expansión de volumen, especialmente en los casos en que ya está instalada la LRA, lo que facilita la acumulación del manitol por aumento de su vida media, pudiendo inclusive requerirse diálisis para su remoción ^(8, 22, 23).

Uso de manitol para la prevención y manejo de complicaciones asociados a diálisis

Se ha descrito el uso de manitol en algunos escenarios clínicos de pacientes en hemodiálisis, tales como hipotensión intradiálisis (HID), calambres y síndrome de desequilibrio ⁽²⁴⁾.

La HID y los calambres, ambas complicaciones agudas que se presentan durante la sesión de diálisis, son explicables por múltiples mecanismos fisiopatológicos. Mas, los principales determinantes son la excesiva ultrafiltración junto a la caída de la osmolaridad, lo que determina caída en el gasto cardiaco y la alteración en el tono arteriolar ⁽²⁵⁾.

La administración de bolos de manitol pretende aumentar el volumen intravascular y la osmolaridad, pero no es una indicación de primera línea, ya que su eficacia es discutible ⁽²⁶⁾. Un

estudio prospectivo con 102 pacientes describió que la administración preventiva de manitol antes de la sesión de diálisis se asoció con un nadir de presión arterial sistólica (PAS) 5,4 mmHg más alto ($P=0,03$), un 25 % menos de caída de la PAS ($P=0,03$) y un 50% menos de probabilidades de tener un evento de HID⁽²⁷⁾. Sin embargo, un ensayo controlado aleatorio doble ciego, realizado por el mismo grupo⁽²⁸⁾, no pudo confirmar el efecto de la administración de manitol en el riesgo de sufrir disminución de las PAS durante las sesiones de diálisis y la disminución en el riesgo de HID alcanzó una significancia límite ($P=0,05$). Es relevante señalar que en ninguno de los estudios se describió el impacto del uso de manitol en la sobrecarga de volumen o efectos a largo plazo y, es justamente el efecto de acumulación de manitol en diálisis lo que posiciona a este medicamento como una intervención de tercera línea para estas complicaciones⁽²⁹⁾, siendo preferible la administración de solución salina al 0,9%. El efecto vasopresor estaría dado por el aumento del volumen plasmático, sumado al aumento del tono vascular que genera el rápido ascenso de la vasopresina secundario al aumento de la osmolaridad⁽³⁰⁾.

Los calambres habitualmente aparecen en conjunto con la hipotensión, dado que comparten los mismos mecanismos fisiopatológicos y, aunque en la mayoría de los casos existe una buena respuesta a las medidas físicas, el ajuste de la ultrafiltración y administración de solución salina al 0,9% pueden ofrecer más beneficios por asociarse a una mayor dilatación de los vasos sanguíneos musculares⁽²⁴⁾. En estos casos, nuevamente el uso de manitol es menos recomendable por su acumulación en diálisis. Se han descrito soluciones hipertónicas alternativas, tales como la glucosa hipertónica, pero existe riesgo de hiperglicemia peligrosa en pacientes diabéticos y su efecto es transitorio; también se ha usado solución salina hipertónica, pero favorece el balance positivo de sodio. Por lo anterior, se debe prevenir esta complicación con adecuadas tasas de ultrafiltración y manejar el evento agudo con administración de solución salina 0,9% como medida más apropiada^(31,32).

El síndrome de desequilibrio asociado a diálisis se caracteriza por manifestaciones neurológicas que afectan a pacientes que inician hemodiálisis por primera vez o que retoman la diálisis después de un largo tiempo. Los síntomas se producen por edema cerebral a causa del gradiente osmótico generado

por la brusca remoción de solutos y los cambios ácido-base en un cerebro que no puede adaptarse rápidamente a dichos gradientes^(33,34). Lo anterior se puede prevenir con 4 grandes medidas. Estas son:

1) Iniciar hemodiálisis con sesiones cortas y menos eficientes para tasas de reducción de urea menores al 40%⁽²⁴⁾ y continuar con incrementos progresivos en su efectividad.

2) Usar bajos niveles de bicarbonato en el líquido de diálisis^(35,36,37).

3) Aumento de la osmolaridad del líquido de diálisis con mayor concentración de sodio⁽³⁸⁾.

4) Eventual administración de sustancias osmóticamente activas⁽³⁴⁾. Este último punto puede conseguirse usando concentrados de diálisis que tienen alto nivel de glucosa (727 mg/dL) o administrando manitol al 20% (1g/k) durante la primera hora de diálisis⁽³⁹⁾. Si se prefiere esta última opción, es necesario tener presente que el manitol se acumula en pacientes con falla renal, lo que aumenta sus potenciales efectos secundarios, por lo que su uso rutinario no se aconseja pese a su disponibilidad y facilidad administración.

Por lo tanto, si se siguen los pasos señalados en los primeros 3 puntos es posible prevenir el síndrome de desequilibrio sin requerir de medidas farmacológicas adicionales. Para esto se debe limitar la depuración, con el objetivo de no reducir la osmolalidad plasmática en > 20 a 24 mmol/kg por día, lo que en la práctica se logra con sesiones cortas, seleccionando dializadores de baja superficie, usando bajos flujos de sangre, bajos flujos de líquido de diálisis y programando un incremento lento del aclaramiento de urea, de aproximadamente un 20% diario durante los primeros 3 a 4 días desde el inicio de la terapia de reemplazo renal. Por supuesto, mientras más factores de riesgo de desequilibrio estén presentes, la planificación del inicio de diálisis deberá contemplar que la velocidad y el grado de reducción de la urea sea aún menor, por ejemplo, en edades extremas de la vida (por tener un volumen de distribución más bajo de urea) o en aquellos pacientes que ya presentan alteración de la barrera hematoencefálica por lesión cerebral concomitante⁽³⁷⁾.

En el caso de enfrentar un paciente con síndrome de desequilibrio severo (encefalopatía, convulsiones o coma), primero se deben descartar otras causas y manejarlo en una unidad de paciente crítico por el potencial riesgo vital que

representa este cuadro clínico. En paralelo, se debe intentar aumentar la osmolaridad plasmática para reducir el gradiente osmótico entre la sangre y el cerebro. Es aquí, donde se recomienda usar bolos intravenosos de manitol, pero esta práctica se basa en la experiencia clínica anecdótica y faltan datos que la respalden. Desde la evidencia acumulada en manejo de pacientes neurocríticos, parece más razonable usar solución salina hipertónica en caso de síndrome de desequilibrio grave, ya que tiene significativamente mejores resultados y parece ser más seguro ⁽⁴⁰⁾.

CONCLUSIÓN

El uso de manitol en enfermedades renales se basa en estudios experimentales, observacionales y reportes de casos, la mayoría de ellos extemporáneos al nivel tecnológico que existe actualmente en nefrología. Su objetivo principal es aumentar la osmolaridad de forma preventiva o terapéutica, pero dada la alta posibilidad de complicaciones secundarias a su uso, especialmente si se usa en grandes cantidades, es más razonable considerar el uso de soluciones hipertónicas distintas, tales como solución salina o glucosa, las que son, por cierto, más seguras que manitol en los escenarios nefrológicos señalados.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Zhang W, Neal J, Lin L, Dai F, Hersey DP, McDonagh DL, Su F, Meng L. Mannitol in Critical Care and Surgery Over 50+ Years: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Complications with Meta-Analysis. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2019 Jul;31(3):273-284. doi: 10.1097/ANA.0000000000000520.
- 2) Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84. doi: 10.1159/000339789. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22890468.
- 3) Yang B, Xu J, Xu F, Zou Z, Ye C, Mei C, Mao Z. Intravascular administration of mannitol for acute kidney injury prevention: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Jan 14;9(1):e85029. doi: 10.1371/journal.pone.0085029. PMID: 24454783; PMCID: PMC3891750.
- 4) Yallop KG, Sheppard SV, Smith DC. The effect of mannitol on renal function following cardiopulmonary bypass in patients with normal pre-operative creatinine. *Anaesthesia*. 2008 Jun;63(6):576-82. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05540.x. PMID: 18477268.
- 5) Smith MN, Best D, Sheppard SV, Smith DC. The effect of mannitol on renal function after cardiopulmonary bypass in patients with established renal dysfunction. *Anaesthesia*. 2008 Jul;63(7):701-4. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05408.x. PMID: 18582254.
- 6) Weimar W, Geerlings W, Bijnen AB, Obertop H, van Urk H, Lameijer LD, Wolff ED, Jeekel J. A controlled study on the effect of mannitol on immediate renal function after cadaver donor kidney transplantation. *Transplantation*. 1983 Jan;35(1):99-101. PMID: 6401883.
- 7) Laar SCV, Schouten GN, IJzermans JNM, Minnee RC. Effect of Mannitol on Kidney Function After Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Proc*. 2021 Sep;53(7):2122-2132. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.07.001. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34412911.
- 8) Silverberg DS, Johnson WJ. The use of mannitol in oliguric renal failure. *Med Clin North Am*. 1966 Jul;50(4):1159-63. doi: 10.1016/s0025-7125(16)33160-1. PMID: 5327778.
- 9) Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*. 1994 Nov 24;331(21):1416-20. doi: 10.1056/NEJM199411243312104. PMID: 7969280.
- 10) Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45: 259-265.
- 11) Davenport MS, Perazella MA, Yee J, Dillman JR, Fine D, McDonald RJ, Rodby RA, Wang CL, Weinreb JC. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology*. 2020 Mar;294(3):660-668. doi: 10.1148/radiol.2019192094. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31961246.
- 12) Macdonald DB, Hurrell C, Costa AF, McInnes MDF, O'Malley ME, Barrett B, Brown PA, Clark EG, Hadjivassiliou A, Kirkpatrick IDC, Rempel JL, Jeon PM, Hiremath S. Canadian Association of Radiologists Guidance on Contrast Associated Acute Kidney Injury. *Can Assoc Radiol J*. 2022 Aug;73(3):499-514. doi: 10.1177/08465371221083970. Epub 2022 May 24. PMID: 35608223.
- 13) Zager RA. Combined mannitol and deferoxamine therapy for myohemoglobinuric renal injury and oxidant tubular stress. Mechanistic and therapeutic implications. *J Clin Invest*. 1992 Sep;90(3):711-9.

- doi: 10.1172/JCI115942. PMID: 1325995; PMCID: PMC329921.
- 14) Odeh M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med.* 1991 May 16;324(20):1417-22. doi: 10.1056/NEJM199105163242007. PMID: 2020298.
 - 15) Sever MS, Vanholder R, Lameire N. Management of crush-related injuries after disasters. *N Engl J Med.* 2006 Mar 9;354(10):1052-63. doi: 10.1056/NEJMra054329. PMID: 16525142.
 - 16) Vanholder R, Sever MS, Ereğ E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Aug;11(8):1553-1561. doi: 10.1681/ASN.V1181553. PMID: 10906171.
 - 17) Somagutta MR, Pagad S, Sridharan S, Nanthakumaran S, Arnold AA, May V, Malik BH. Role of Bicarbonates and Mannitol in Rhabdomyolysis: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2020 Aug 14;12(8):e9742. doi: 10.7759/cureus.9742. PMID: 32944457; PMCID: PMC7490772.
 - 18) Gipstein RM, Boyle JD. Hyponatremia complicating prolonged mannitol diuresis. *N Engl J Med.* 1965 May 27;272:1116-7. doi: 10.1056/NEJM196505272722109. PMID: 14281557.
 - 19) Nomani AZ, Nabi Z, Rashid H, Janjua J, Nomani H, Majeed A, Chaudry SR, Mazhar AS. Osmotic nephrosis with mannitol: review article. *Ren Fail.* 2014 Aug;36(7):1169-76. doi: 10.3109/0886022X.2014.926758. Epub 2014 Jun 18. PMID: 24941319.
 - 20) Seo W, Oh H. Alterations in serum osmolality, sodium, and potassium levels after repeated mannitol administration. *J Neurosci Nurs.* 2010 Aug;42(4):201-7. doi: 10.1097/jnn.0b013e3181e26b4a. PMID: 20804114.
 - 21) Fanous AA, Tick RC, Gu EY, Fenstermaker RA. Life-Threatening Mannitol-Induced Hyperkalemia in Neurosurgical Patients. *World Neurosurg.* 2016 Jul;91:672.e5-9. doi: 10.1016/j.wneu.2016.04.021. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27086258.
 - 22) Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P. Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine (Baltimore).* 1990 May;69(3):153-9. doi: 10.1097/00005792-199005000-00003. PMID: 2111870.
 - 23) Gadallah MF, Lynn M, Work J. Case report: mannitol nephrotoxicity syndrome: role of hemodialysis and postulate of mechanisms. *Am J Med Sci.* 1995 Apr;309(4):219-22. doi: 10.1097/00000441-199504000-00006. PMID: 7900744.
 - 24) Sherman RA, Daugirdas JT, Ing TS. *Complications during hemodialysis.* In: *Handbook of Dialysis,* Daugirdas JG, Blake PG, Ing TS. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2015. p.215.
 - 25) Sars B, van der Sande FM, Kooman JP. *Intradialytic Hypotension: Mechanisms and Outcome.* *Blood Purif.* 2020;49(1-2):158-167. doi: 10.1159/000503776. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31851975; PMCID: PMC7114908.
 - 26) Nguyen T, Veltchev K, Nguyen TV. Mannitol Role in the Management of Intradialytic Hypotension. *Am J Ther.* 2020 Sep/Oct;27(5):e450-e454. doi: 10.1097/MJT.0000000000000855. PMID: 30272595.
 - 27) McCausland FR, Prior LM, Heher E, Waikar SS. Preservation of blood pressure stability with hypertonic mannitol during hemodialysis initiation. *Am J Nephrol.* 2012;36(2):168-74. doi: 10.1159/000341273. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22846598; PMCID: PMC3779621.
 - 28) McCausland FR, Claggett B, Sabbisetti VS et al. Hypertonic mannitol for the prevention of intradialytic hypotension: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2019; 74: 483–490.
 - 29) Kanbay M, Ertuglu LA, Afsar B, Ozdogan E, Siropol D, Covic A, Basile C, Ortiz A. An update review of intradialytic hypotension: concept, risk factors, clinical implications and management. *Clin Kidney J.* 2020 Jul 8;13(6):981-993. doi: 10.1093/ckj/sfaa078. PMID: 33391741; PMCID: PMC7769545.
 - 30) Shimizu K, Kurosawa T, Ishikawa R, Sanjo T. Vasopressin secretion by hypertonic saline infusion during hemodialysis: effect of cardiopulmonary recirculation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Feb;27(2):796-803. doi: 10.1093/ndt/gfr272. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21633094.
 - 31) Milutinovich J, Graefe U, Follette WC, Scribner BH. Effect of hypertonic glucose on the muscular cramps of hemodialysis. *Ann Intern Med.* 1979 Jun;90(6):926-8. doi: 10.7326/0003-4819-90-6-926. PMID: 375793.
 - 32) Canzanello VJ, Hylander-Rossner B, Sands RE, Morgan TM, Jordan J, Burkart JM. Comparison of 50% dextrose water, 25% mannitol, and 23.5% saline for the treatment of hemodialysis-associated muscle cramps. *ASAIO Trans.* 1991 Oct-Dec;37(4):649-52. PMID: 1768504.
 - 33) Arieff AI. Dialysis disequilibrium syndrome: current concepts on pathogenesis and prevention. *Kidney Int.* 1994 Mar;45(3):629-35. doi: 10.1038/ki.1994.84. PMID: 8196263.
 - 34) Patel N, Dalal P, Panesar M. Dialysis disequilibrium syndrome: a narrative review. *Semin Dial.* 2008 Sep-Oct;21(5):493-8. doi: 10.1111/j.1525-

- 139X.2008.00474.x. Epub 2008 Aug 28. PMID: 18764799.
- 35) Sitprija V, Holmes JH. Preliminary observations on the change in intracranial pressure and intraocular pressure during hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1962;8:300-8. doi: 10.1097/00002480-196204000-00061. PMID: 13913503.
- 36) Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N; Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med*. 2001 Jan 25;344(4):264-9. doi: 10.1056/NEJM200101253440404. PMID: 11172153.
- 37) Mistry K. Dialysis disequilibrium syndrome prevention and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019 Apr 30;12:69-77. doi: 10.2147/IJNRD.S165925. PMID: 31118737; PMCID: PMC6503314.
- 38) Port FK, Johnson WJ, Klass DW. Prevention of dialysis disequilibrium syndrome by use of high sodium concentration in the dialysate. *Kidney Int*. 1973 May;3(5):327-33. doi: 10.1038/ki.1973.51. PMID: 4792047.
- 39) Rodrigo F, Shideman J, McHugh R, Buselmeier T, Kjellstrand C. Osmolality changes during hemodialysis. Natural history, clinical correlations, and influence of dialysate glucose and intravenous mannitol. *Ann Intern Med*. 1977 May;86(5):554-61. doi: 10.7326/0003-4819-86-5-554. PMID: 851303.
- 40) Han C, Yang F, Guo S, Zhang J. Hypertonic Saline Compared to Mannitol for the Management of Elevated Intracranial Pressure in Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis. *Front Surg*. 2022 Jan 7;8:765784. doi: 10.3389/fsurg.2021.765784.