

Enfermedad de Moyamoya: Reporte de un caso. Fisiopatología y Manejo Anestésico

Víctor Pineda- Siercke

RESUMEN

La enfermedad de Moyamoya es una patología que se caracteriza por presentar una estenosis progresiva de las arterias carótidas internas. Aunque existe una proliferación de nuevos vasos que tratan de suplir el déficit en el flujo sanguíneo cerebral, esto no siempre se cumple con efectividad. Es por esto que los pacientes son sometidos a procedimientos quirúrgicos para aumentar el aporte sanguíneo al cerebro. Aunque la enfermedad es sumamente rara, y en un principio se pensó que solamente afectaba a la población japonesa, existen casos que se han presentado en la República Mexicana. Uno de ellos se manejó en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, el cual se presenta en este artículo. Se hace una revisión de la fisiopatología de la enfermedad, así como de las diferentes técnicas quirúrgicas con las que se ha manejado a los pacientes con enfermedad de Moyamoya. Asimismo, se revisa el manejo anestésico, pues de no considerar ciertos aspectos en el mismo, se perjudicaría al paciente.

Palabras Clave: Enfermedad de Moyamoya, manejo anestésico

SUMMARY

MOYAMOYA DISEASE: Case Report. Pathophysiology and Anesthetic Management

Moyamoya disease is characterized by a progressive stenosis of the internal carotid arteries. Although collateral pathways are formed in order to supply the deficit of cerebral blood flow, this is not always achieved, and patients will eventually need surgical

therapy to increase the cerebral blood flow. Although this is a very rare disease, and originally was thought to affect only Japanese descent, there are cases reported in Mexico. One of them was managed in the National Institute of Neurology and Neurosurgery. The literature of the pathophysiology is reviewed, as well as the different surgical techniques and the anesthetic management are outlined.

Key Words: Moyamoya disease, anesthetic management

La enfermedad de Moyamoya es una patología muy rara en nuestro medio, que se caracteriza por estenosis de las principales arterias cerebrales. Originalmente se pensó que esta enfermedad sólo la padecían los japoneses o descendientes de los mismos, sin embargo, existen casos reportados en otras partes del mundo. En la República Mexicana han aparecido casos esporádicos, uno de los cuales se manejó en nuestra Institución, y se presenta a continuación.

Reporte del Caso

Se trata de una paciente femenina de 32 años de edad, originaria y residente en el Estado de Guerrero. Desde el mes de abril de 1992 presentó cefaleas holocraneanas de moderada intensidad, las que se acompañaban de náusea y vómitos ocasionales. Aproximadamente un mes después de haber iniciado con dicha sintomatología, presentó una exacerbación severa, con alteración del estado de conciencia y tendencia a la somnolencia; siendo remitida en estas condiciones al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Con base en la historia clínica y en el examen neurológico inicial se diagnosticó una hemorragia subaracnoidea secundaria a ruptura de un aneurisma. La

Médico adscrito al Departamento de Neuroanestesiología Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México D.F. Correspondencia: 11 calle 15-76 zona 13, 2do nivel. Ciudad de Guatemala, Guatemala CA.

TAC demostró evidencia de sangrado en el sistema ventricular, por lo que a continuación se le realizó una panangiografía la que demostró, para sorpresa de todos, estenosis de ambas arterias carótidas internas, estableciéndose el diagnóstico de enfermedad de Moyamoya.

Dado que la paciente tuvo una evolución clínica satisfactoria con medidas conservadoras, y que en ese momento cursaba en su tercer trimestre de embarazo, se postergó su tratamiento definitivo hasta que se resolviera su embarazo, siendo remitida a otra institución para su manejo.

El embarazo se terminó por medio de una cesárea en el mes de julio de 1992, ya que presentó actividad uterina y alteración en el estado de conciencia, desconocemos la técnica anestésica con que se manejó en dicha institución. Cuatro días después de la cesárea es remitida nuevamente a nuestra Institución, donde se recibe con un cuadro confusional severo, observándose en la T.A.C. hidrocefalia supratentorial, por lo que se colocó un sistema de derivación ventriculoperitoneal precoronal izquierdo, con lo que se logró resolver la hipertensión endocraneana.

En agosto del mismo año, se le realiza una encefalo-duro-arterio-sinangiosis del lado derecho, evolucionando la paciente en forma satisfactoria. En ambas ocasiones la técnica anestésica consistió en anestesia general balanceada a base de isoflurano más fentanyl, sin embargo, no quedó documentada en forma clara ciertos aspectos que consideramos son fundamentales en el manejo de estos pacientes, por lo que en su siguiente cirugía si se tomaron en consideración y se expondrán a continuación: En marzo de 1993 se le practica nuevamente una encefalo-duro-arterio-sinangiosis del lado izquierdo, es importante mencionar que en esta cirugía el neurocirujano consideró necesario retirar el sistema de derivación ventrículo peritoneal precoronal izquierdo, antes de llevar a cabo el procedimiento definitivo, ya que le obstruía el campo quirúrgico. Desafortunadamente el momento de retirar el sistema, se observó la presencia de L.C.R. hemorrágico, por lo que se cambió el sistema de D.V.P. por una ventriculostomía parieto occipital izquierda, con el fin de poder realizar la cirugía programada. Posteriormente, esta ventriculostomía fue sustituida por una DVP parieto-occipital izquierda.

La técnica anestésica utilizada durante la encefalo-duro-arterio-sinangiosis del lado izquierdo consistió en: Oxígeno/aire, isoflurano suplementado con una infusión continua de fentanyl de 2 $\mu\text{g/kg/h}$. El monitorco incluyó la medición de la tensión arterial y toma de muestras para los

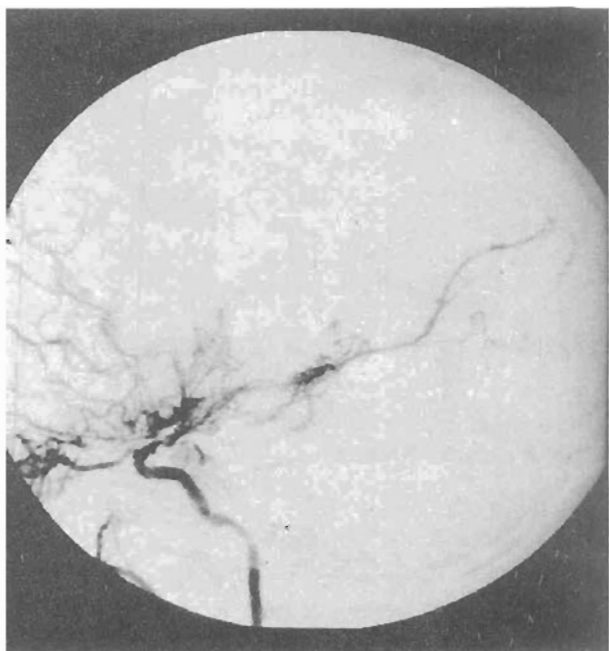


Figura 1. Angiografía por sustracción digital en el preoperatorio

análisis gasométricos, EKG DII, presión venosa central mediante un catéter No. 16 colocado por punción venosa en vena basilica derecha y monitorizada mediante trazo de EKG, oximetría de pulso, temperatura esofágica, capnógrafo, diuresis y estimulador de nervio periférico. La inducción consistió en fentanyl, tiopental, bromuro de pancuronio y lidocaína, tratando en todo momento de no disminuir su presión arterial media a un valor no mayor del 20% de su basal. Se mantuvo con ventilación mecánica controlada con un V/T adecuado para mantener una ETCO_2 entre 28-30 mmHg (PaCO_2 basal de 28 mmHg) y una FIO_2 de 47% manteniendo una PaO_2 entre 116-135 mmHg.

La anestesia se mantuvo a base de isoflurano al 1% más fentanyl en infusión a 2 $\mu\text{g/kg/h}$, incrementando o disminuyendo ésta según requerimiento de la paciente y manteniendo una T/A alrededor de 110/70 con una frecuencia cardíaca entre 70-90 por minuto. Los líquidos administrados fueron: solución salina normal al 0.9% más solución Hartman, obteniendo una osmolaridad de 282 mm/L con un hematocrito de 35. Al final del acto quirúrgico se procedió a extubar a la paciente en sala de operaciones, egresándose de esta área hacia recuperación con un Glasgow de 14 y Aldrete de 9.

La evolución de la paciente ha sido satisfactoria y continúa con sus controles angiográficos para evaluar los resultados de las cirugías.

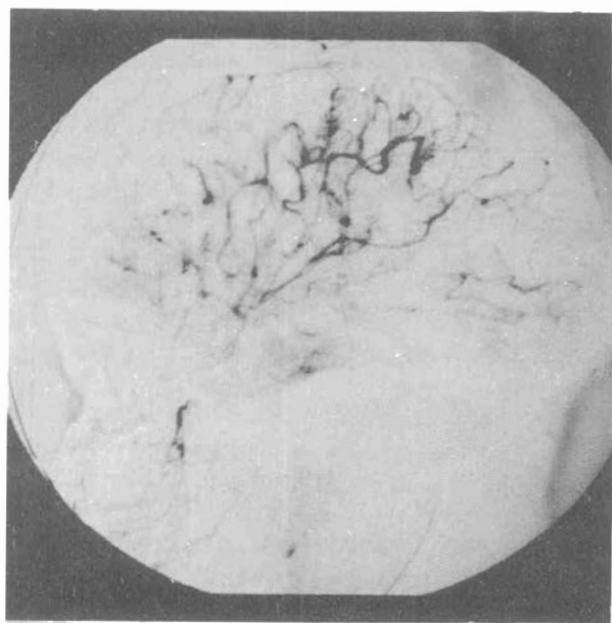


Figura 2. Angiografía por sustracción digital en el postoperatorio

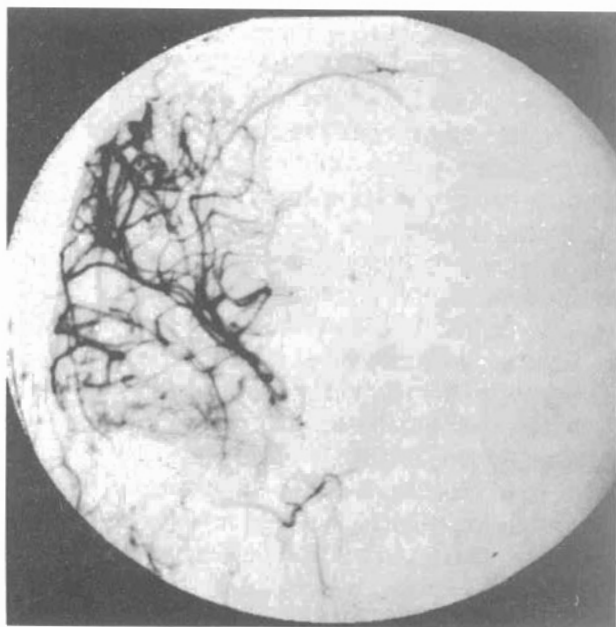


Figura 3. Angiografía por sustracción digital en el postoperatorio

DISCUSION

La enfermedad de Moyamoya es una patología rara, en un principio se pensó que solamente afectaba a la población japonesa o a descendientes de los mismos,¹ sin embargo, existen reportes en otros grupos poblacionales^{2,3} incluyendo pacientes de origen latinoamericano⁴.

El nombre Moyamoya es una expresión japonesa que sirve para expresar algo nebuloso (fig. 1), como una bocanada de humo de un cigarrillo que se disuelve en el aire; pues precisamente en la angiografía así se observa el medio de contraste a través de las arterias del cerebro.

El diagnóstico básicamente se lleva a cabo por medio de una angiografía⁵, observándose estenosis de las arterias carótidas internas, usualmente es bilateral, aunque puede existir diferentes grados de estenosis entre ambas arterias. En algunos casos también se observan anomalías en las arterias cerebrales media y anterior. Otro hallazgo puede ser la presencia de una extensa red colateral en el parénquima, las leptomeninges y trasdural.

Al examen microscópico, se evidencian cambios no específicos con engrosamiento, hiperplasia e irregularidad en la capa elástica interna siendo estos cambios más notorios en la parte terminal de las arterias carótidas internas, pudiendo presentarse estos mismos cambios en el Polígono de Willis⁵. Otro método diagnóstico consiste en el uso de

la tomografía axial computarizada⁶, observándose atrofia y lesiones focales de baja densidad, así como una pobre visualización de las porciones proximales de las arterias cerebrales anterior y media. La circulación colateral, principalmente en el parénquima, dura y leptomeningeas se observan como vasos tortuosos de diversas densidades.

El electroencefalograma también se ha utilizado como medio diagnóstico, ya que presenta un patrón característico en esta enfermedad⁷.

En cuanto a la evolución clínica, se han observado dos patrones característicos según el grupo de edad afectado. En los niños comprendidos entre los 5 y 7 años, la enfermedad se manifiesta como episodios repetitivos de isquemia cerebral transitoria, observándose también episodios paroxísticos de hemiplejía⁸, alteraciones sensoriales y del habla,⁴ y algunos autores han reportado también crisis convulsivas⁸.

En los adultos se manifiesta como hemorragias intracerebrales o intraventriculares⁹, aunque también se asocia a hemorragia subaracnoidea secundaria a ruptura de aneurisma¹⁰, provocados por la patología *per se*.

Como se ha observado, el problema principal en la enfermedad de Moyamoya, consiste en la estenosis de las arterias cerebrales provocando por lo tanto una disminución en el flujo sanguíneo cerebral, con lo cual no se logra

cubrir las necesidades metabólicas del cerebro. Es por esto que el tratamiento y manejo anestésico estará orientado principalmente a proporcionar este flujo sanguíneo. El tratamiento ha sido controversial, ya que incluye el uso de calcio antagonistas¹¹ y medidas quirúrgicas, sin embargo, estas últimas son las más aceptadas en la actualidad. Básicamente se han utilizado tres técnicas quirúrgicas, a saber: una anastomosis entre la arteria temporal superficial y la arteria cerebral media⁴, lográndose un aumento en el flujo sanguíneo cerebral. Los inconvenientes de esta técnica radican en el pequeño tamaño de las arterias, por lo que se hace muy difícil llevarla a cabo principalmente en niños y por otro lado, durante el procedimiento se interrumpen vasos colaterales que se habían formado espontáneamente. La segunda técnica es una «encefalo-mio-sinangiosis», es decir, la colocación de un pedículo del músculo temporal sobre la corteza cerebral a través de una craneotomía, lo que propicia el desarrollo de nuevos vasos, aumentando así la irrigación sanguínea. La desventaja de esta técnica radica en que hay que realizar una craneotomía amplia, interrumpiendo las anastomosis ya formadas y también existe la posibilidad de provocar crisis convulsivas por las descargas del potencial de acción del músculo sobre la corteza cerebral. Existe un tercer procedimiento, la «encefalo-duro-arterio-sinangiosis»⁴, el cual trata de eliminar estas complicaciones; consiste en la colocación de una arteria de la duramadre sobre la corteza cerebral a través de una craneotomía lineal y una pequeña incisión en la duramadre para poder colocar la sobre la superficie cortical, desarrollándose a partir de esta arteria nuevos vasos, lo que sucede aproximadamente unos seis meses después del procedimiento (fig 2).

El manejo anestésico estará orientado a proporcionar un aporte sanguíneo adecuada y al mismo tiempo disminuir el metabolismo cerebral. Por ser una cirugía intracranial, se necesita tener un cerebro relajado, por lo que se debe de escoger con mucho cuidado la técnica anestésica.

Como en todo paciente neuroquirúrgico, el monitoreo debe de ser completo e incluir: electrocardiograma, monitoreo de la presión arterial (tanto invasivo como no invasivo, la línea arterial servirá al mismo tiempo para tomar las muestras necesarias para análisis gasométricos), oxímetro de pulso, capnógrafo, estetoscopio precordial o esofágico, monitoreo de la temperatura central, diuresis y estimulador de nervio periférico.

La inducción anestésica debe de realizarse en forma suave, con el fin de evitar la disminución de la presión de perfusión cerebral y aumentos de la presión intracraneal

(PIC). Esto se puede lograr administrando en forma fraccionada el tiopental, el cual también ayuda a reducir la PIC.¹²

Asimismo, se recomienda el uso de opioides en este momento, prefiriéndose el fentanyl en lugar del alfentanil o sufentanil, pues éstos últimos están relacionados con aumentos en la P.I.C. y disminución en la presión de perfusión cerebral,^{13,14} sin embargo, esta afirmación es un tanto controversial, ya que otros estudios no han podido confirmar este efecto¹⁵; incluso el alfentanil ha sido recomendado en pacientes neuroquirúrgicos¹⁶.

En lo concerniente a relajantes musculares, debe de evitarse el uso de la succinilcolina, pues está relacionada con aumentos en la PIC.^{17,18} Por lo tanto, se prefieren los relajantes no despolarizantes, los cuales no se relacionan con este aumento¹⁹. Durante la inducción anestésica, es recomendable utilizar una serie de medicamentos, tales como lidocaína^{20,21}, enalapril²² o esmolol²³ para disminuir la respuesta cardiovascular a la laringoscopia, y evitar así aumentos súbitos en la PIC.

Para el mantenimiento de la anestesia, se prefieren los agentes inhalados suplementados con una infusión continua de fentanyl,^{4,13} aunque hay que tener presente los efectos vasodilatadores cerebrales de los halogenados. El halotano es el que mayor efecto vasodilatador presenta, principalmente a nivel cortical^{24,25}, provocando aumentos importantes en la P.I.C. y por lo tanto, disminución en la presión de perfusión cerebral, y un campo operatorio muy "edematizado".

El isoflurano presenta el menor efecto vasodilatador, si se compara con el halotano y el enflurano,²⁶ y su capacidad para disminuir el metabolismo cerebral de oxígeno es mayor²⁷. El óxido nítrico es otro agente que tiene un importante efecto vasodilatador cerebral,²⁸ por lo que no es recomendable su utilización. Recientemente se ha utilizado el propofol, con buena aceptación por algunas personas para usarlo en pacientes neuroquirúrgicos,^{29,30} sin embargo, aunque es capaz de disminuir el metabolismo cerebral de oxígeno en forma importante, también provoca una disminución del flujo sanguíneo cerebral^{31,32} y disminuye la presión de perfusión cerebral^{32,33} por lo que, en el caso particular de pacientes con enfermedad de Moyamoya, no cumple con los objetivos planteados anteriormente, de preservar el flujo sanguíneo cerebral.

Un aspecto muy importante en el manejo de estos pacientes, independientemente de la técnica anestésica escogida, es lo concerniente al manejo de la ventilación y de la PaCO₂, lo cual se demostró desde los primeros casos que

se reportaron.^{34,35} Se sabe que la hiperventilación (hipocapnia) tiene un efecto vasoconstrictor a nivel cerebral, produciendo una disminución en el flujo sanguíneo cerebral, lo cual posee un efecto adverso en estos pacientes,³⁴ por lo que se recomienda mantenerlos con una PaCO_2 dentro de los límites normales.^{4,34,35} Asimismo, hay que tener presente la fracción inspirada de oxígeno con que se manejan a los pacientes neuroquirúrgicos, y muy particularmente a los que padecen la enfermedad de Moyamoya, pues si ésta es muy alta se tendrán oxemias también altas provocando vasoconstricción cerebral,³⁶ también se recomienda mantenerlos con una FIO_2 de 30%⁴ o una PaO_2 de 150 mmHg. En el caso que se presenta con una FIO_2 de 47% se obtuvieron PaO_2 entre 130-150 mmHg.

El manejo de líquidos deberá hacerse conforme lo recomendado para pacientes neuroquirúrgicos,³⁷ y en el caso de llegar a necesitar agentes hiperosmolares, se prefiere usar dosis bajas tanto de manitol como de un agente diurético del tipo de la furosemida,³⁸ y de esta manera lograr el máximo de beneficio con la dosis mínima de ambos agentes. En el presente caso, no fue necesario administrar manitol o furosemida, ya que la exposición de la corteza cerebral fue mínima.

Una vez finalizado el acto quirúrgico, los pacientes deben extubarse lo más pronto posible, de preferencia en la misma sala quirúrgica, y así poder llevar a cabo una valoración neurológica temprana.

En resumen, aunque la enfermedad de Moyamoya es una patología muy rara, se encuentra presente en nuestro medio, por lo que debemos de estar preparados para su manejo en forma adecuada. Tanto las técnicas quirúrgicas como las anestésicas, estarán orientadas a suministrar un aporte sanguíneo adecuado a las necesidades metabólicas del cerebro.

REFERENCIAS

- 1.-Kudo T: Spontaneous occlusion of the circle of Willis. *Neurology* 1968;18:485-496.
- 2.-Meriwether RP, Barnett HG II: Moyamoya disease as a cause of subarachnoid hemorrhage in a Negro patient. *J Neurosurg* 1976;44:620-622.
- 3.-Zulch KJ, Dreesbach HA, Eschbach O: Occlusion of the Middle Cerebral Artery with the Formation of an Abnormal Arterial Collateral System-Moyamoya Type-23 Months Later. *Neuroradiology* 1974;7:19-24.
- 4.-Malley RA, Frost EAM: Moyamoya Disease: Pathophysiology and Anesthetic Management. *J Neurosurg Anesth* 1989; 1:110-114.
- 5.-Suzuki J, Takaku A: Cerebrovascular "Moyamoya" Disease Showing Abnormal Net-Like Vessels in Base of Brain. *Arch Neurology* 1969;20:288-299.
- 6.-Takahashi M, Miyauchi T, Kowada M: Computed Tomography of Moyamoya Disease: Demonstration of Occluded Arteries and Collateral Vessels as Important Diagnostic Signs. *Neuroradiology* 1980; 134:671-676.
- 7.-Kodama N, Aoki Y, Hiraga H, Wada T, Suzuki J: Electroencephalographic Findings in Children With Moyamoya Disease. *Arch Neurology* 1979;36:16-19.
- 8.-Nishimoto A, Mizukawa N: So-called "Moyamoya disease" from the neurosurgical standpoints. *Neurol Med* 1975;3:37-45.
- 9.-Aoki N, Mizutani H: Does moyamoya disease cause subarachnoid hemorrhage? Review of 54 cases with intracranial hemorrhage confirmed by computerized tomography. *J Neurosurg* 1984;60:348-353.
- 10.-Kodama N, Suzuki J: Moyamoya disease associated with aneurysm. *J Neurosurg* 1978;48:565-569.
- 11.-McLean M, Gebarski SS, van der Spek AFL, Goldein GW: Response of Moyamoya Disease to Verapamil. *Lancet* 1985;1:163-164.
- 12.-Shapiro HM, Galindo A, Wyte SR, Harris AB: Rapid Intraoperative Reduction of Intracranial Pressure with Thiopentone. *Br J Anaesth* 1973;45:1057-1062.
- 13.-Marx W, Shah N, Long C, Arbit E, Galicich J, Mascott C, Mallya K, Bedford R: Sufentanil, Alfentanil, and Fentanyl: Impact on Cerebrospinal Fluid Pressure in Patients with Brain Tumors. *J Neurosurg Anesth* 1989;1:3-7.
- 14.-Jung R, Free K, Shah N, Jacques J, Meggio W, Williams A, Marx W, Marshall W, Galicich J, Bedford R: Cerebrospinal Fluid Pressure in Anesthetized Patients with Brain Tumors: Impact of Fentanyl vs. Alfentanil. *J Neurosurg Anesth* 1989; 1:136-137.
- 15.-Milde LN, Milde J, Gallagher WJ: Effects of Sufentanil on Cerebral Circulation and Metabolism in Dogs. *Anesth Analg* 1990; 70:138-146.
- 16.-Dubois M, Hatendi A, Kaufman J, Schwartz S: Alfentanil Infusion in Neurosurgical Patients. *J Neurosurg Anesth* 1989;1:328-332.
- 17.-Minton MD, Grosslight K, Stirt JA, Bedford RF: Increases in Intracranial Pressure from Succinylcholine: Prevention by Prior Nondepolarizing Blockade. *Anesthesiology* 1986; 65:165-169.
- 18.-Lanier WL, Milde JH, Michenfelder JD: Cerebral Stimulation Following Succinylcholine in Dogs. *Anesthesiology* 1986;64: 551-559.
- 19.-Ducey JP, Deppe SA, Foley KT: A Comparison of the Effects of Suxamethonium, Atracurium and Vecuronium on Intracranial Haemodynamics in Swine. *Anaesth Intens Care* 1989;17:448-455.
- 20.-Hamill JF, Bedford RF, Weaver DC, Colohan AR: Lidocaine before Endotracheal Intubation: Intravenous or Laryngotracheal? *Anesthesiology* 1981;55:578-581.
- 21.-Bedford R, Persing JA, Pobereskin L, Butler A: Lidocaine or Thiopental for Rapid Control of Intracranial Hypertension? *Anesth Analg* 1980;59:435-437.
- 22.-Tohmo H, Karanko M, Scheinin M, Viinamäki O, Salonen M, Nieminen V: Enalapril Premedication Attenuates the Blood Pressure Response to Tracheal Intubation and Stabilizes Postoperative Blood Pressure after Controlled Hypotension with

- Sodium Nitroprusside in Neurovascular Patients. *J Neurosurg Anesth* 1993; 5:13-21.
- 23.-Vucevic M, Purdy GM, Ellis FR: Esmolol Hydrochloride for Management of the Cardiovascular Stress Responses to Laryngoscopy. *Br J Anaesth* 1992;68:529-530.
 - 24.-Hansen TD, Warner DS, Todd MM, Vust LV, Trawick DC: Distribution of Cerebral Blood Flow During Halothane Versus Isoflurane Anesthesia in Rats. *Anesthesiology* 1988; 69:332-337.
 - 25.-Hansen TD, Warner DS, Vust LH, Todd MM: Regional Distribution of Cerebral Blood Flow with Halothane and Isoflurane. *Anesthesiology* 1987;67: A574.
 - 26.-Eintrei C, Lesznowski W, Carlsson C: Local Application of Regional Cerebral Blood Flow (rCBF) during Halothane, Enflurane, and Isoflurane Anesthesia in Humans. *Anesthesiology* 1985;63:391-394.
 - 27.-Todd MM, Drumond JC: A comparison of the Cerebrovascular and Metabolic Effects of Halothane and Isoflurane in the Cat. *Anesthesiology* 1984;60:276-282.
 - 28.-Henriksen HT, Jorgensen PB: The Effects of Nitrous Oxide on Intracranial Pressure in Patients with Intracranial Disorders. *Br J Anaesth* 1973;45:486-492.
 - 29.-Van Hemelrijck J, Van Haken H, Merckx L, Mulier J: Anesthesia for Craniotomy: Total Intravenous Anesthesia with Propofol and Alfentanil Compared to Anesthesia with Thiopental Sodium Isoflurane, Fentanyl, and Nitrous Oxide. *J Clin Anesth* 1991;3: March/April.
 - 30.-Ravussin P, Tempelhoff R, Modica PA, Bayer-Berger MM: Propofol vs. Thiopental-Isoflurane for Neurosurgical Anesthesia: Comparison of Hemodynamics, CSF Pressure, and Recovery. *J Neurosurg Anesth* 1991;3:85-95.
 - 31.-Ramani R, Todd MM, Warner DS: A Dose-Response Study of the Influence of Propofol on Cerebral Blood Flow, Metabolism and the Electroencephalogram in the Rabbit. *J Neurosurg Anesth* 1992;4:110-119.
 - 32.-Artru A, Shapira Y, Bowle TA: Electroencephalogram, Cerebral Metabolic, and Vascular Responses to Propofol Anesthesia in Dogs. *J Neurosurg Anesth* 1992;4:99-109.
 - 33.-Pinaud M, LeLausque JN, Chetanneau A, Fauchoux N, Menegalli D, Souron R: Effects of Propofol on Cerebral Hemodynamics and Metabolism in Patients with Brain Trauma. *Anesthesiology* 1990; 73:404-409.
 - 34.-Sumikawa K, Nagai H: Moyamoya Disease and Anesthesia. *Anesthesiology* 1983;58:204-205.
 - 35.-Binghan RM, Wilkinson DJ: Anaesthetic Management in Moya-moya Disease. *Anaesthesia* 1985;40:1198-1202.
 - 36.-Lassen NA: Cerebral and Spinal Cord Blood Flow. En: Cottrell JE, Turndorf H: Anesthesia and Neurosurgery. 2a St Louis Missouri. The CV Mosby Company.1986. Pag 1-21.
 - 37.-Todd M: Fluid Therapy for the Patient with Brain Injury. ASA Annual Refresher Course Lectures,1990, pp 422
 - 38.-McManus ML, Strange K: Acute Volume Regulation of Brain Cells in Response to Hypertonic Challenge. *Anesthesiology* 1993;78: 1132-1137.