Rev Sanid Milit Mex 2009; 63(5) Sep.-Oct: 243-249

Artículo de investigación

Correlación de cambios en las curvas de espectroscopia de inducción magnética en tejido de cerebro y el nivel de hidratación sistémico

Cap. 1/o. Pas. Med. Cadete José Manuel **Zárate-Martínez,*** Cap. 1/o. Pas. Med. Cadete Cynthia Paulina **Franco-Méndez,*** Cap. 1/o. Pas. Med. Cadete Mónica Lizeth **Razo-Padilla,*** Mayor M.C. Salvador Martín **Polo-Soto,**** Tte. Cor. M.C. Sergio **Martínez-Salas,*** Cap. 1/o. I.C.E César Antonio **González-Díaz****

Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción. Edema cerebral puede definirse como el incremento del contenido hídrico en el tejido de magnitud suficiente para producir síntomas clínicos. El diagnóstico oportuno y el monitoreo continuo son condiciones necesarias para guiar una terapia efectiva; actualmente no existen equipos no invasivos, portátiles y de bajo costo que permitan tales condiciones. Se han realizado estudios en modelos biofísicos y animales vivos que demuestran la viabilidad de emplear Espectroscopia de Inducción Magnética (EIM) para detectar cambios en el contenido hídrico tisular.

Objetivo. Analizar los cambios en la EIM detectados en tejido de cerebro de 20 voluntarios sanos en condiciones basales y posteriores a estrés físico, así como su correlación con los cambios en el nivel de hidratación sistémica.

Material y métodos. Se estudió un grupo de 20 voluntarios clínicamente sanos (10 mujeres y 10 hombres), inducidos a estrés mediante una carrera de 40 minutos. Se realizaron mediciones basales (antes del ejercicio) y en condiciones de deshidratación transitoria (tras ejercicio) de variables fisiológicas, niveles de electrolitos séricos y EIM a través del espectrómetro inductivo prototipo.

Resultados. Posterior al estrés físico, el peso corporal disminuyó 0.290 y 0.420 kg para el género femenino y masculino, respectivamente. Las curvas de las 10 frecuencias exploradas mostraron similitudes morfológicas en ambas condiciones (basales y deshidratación).

Conclusión. Los resultados indican que cambios en la EIM correlaciona con cambios en el nivel de hidratación, por lo que sugieren la pertinencia de proponer a la EIM como herramienta potencial para el diagnóstico no invasivo en caso de patologías asociadas a cambios en el contenido hídrico y concentración iónica tisular tales como edema cerebral.

Palabras clave: Edema cerebral, osmolaridad, deshidratación, espectroscopia de inducción magnética.

Correlation of changes in the curves of magnetic induction spectroscopy of brain tissue and the level of hydration systems

SUMMARY

Introduction. Brain edema is associated to increments in the tissue water content in such a way that clinical symptoms are evident. Early diagnosis and continuous monitoring are necessary conditions to the best guide of the therapy, so far; there aren't non invasive, portable and low cost devices that such conditions allow. Biophysical and in vivo experimental studies that show the viability to use Magnetic Induction Spectrosocopy (MIS) to detect changes in the tissue water content have been developed.

Objective. To analyze changes in MIS measurements detected in the brain tissue of twenty healthy volunteers in basal and post-physical stress conditions, as well as its correlation with changes in the systemic hydration level.

Material and methods. We studied a group of 20 healthy volunteers (10 women and 10 men), stress induced by a race of 40 minutes. Were measured at baseline (before exercise) and in transient conditions of dehydration (after exercise) of physiological variables, serum levels of electrolytes and EIM through inductive spectrometer prototype.

Results. After physical stress, body weight decreased by 0.290 and 0.420 kg for females and males, respectively. The curves of the 10 frequencies explored showed morphological similarities in both conditions (basal and dehydration).

Conclusion. The results show that changes in MIS correlate with changes in the hydration level, and suggest the pertinence to propose the MIS as a potential tool for non invasive and early diagnosis of pathologies associated to changes in the tissue water content and ionic concentration such as brain edema.

Key words: Cerebral edema, osmolarity, dehydration, magnetic induction spectroscopy.

* Escuela Médico Militar, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea. ** Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea. Laboratorio Multidisciplinario de Investigación, Área de Bioingeniería.

Correspondencia: Dr. César Antonio González-Díaz
Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea. Cda. de Palomas s/n esq. Periférico, Col. Lomas de San Isidro, C.P. 11200, México D.F. Correo electrónico: c.cesar.gonzalez@gmail.com

Recibido: Mayo 22, 2009.
Aceptado: Agosto 31, 2009.

Introducción

El edema es una respuesta del organismo que se puede generar como una reacción a diversas patologías en cualquier tipo de tejido incluyendo el cerebro. Este cambio se define como un incremento de líquido intracelular y/o extracelular.[1] El edema cerebral es una alteración que está asociada a una amplia variedad de condiciones patológicas que incluyen neoplasias, infecciones, trauma y problemas vasculares (hemorrágicos o isquémicos).[2] Esta acumulación de líquido está asociada a un desequilibrio en sistemas fisiológicos muy precisos.

El contenido de agua corporal total (ACT) es en promedio 60% del peso corporal en los hombres jóvenes. El tejido graso tiene un contenido de agua menor, así la fracción del ACT es en promedio algo inferior en las mujeres (55%) y es considerablemente más baja en las personas obesas y en los ancianos.[3]

Existen importantes diferencias en la composición iónica del líquido intracelular (LIC) y el líquido extracelular (LEC). El principal catión intracelular es el potasio (K^+) con una concentración media de 140 mEq/L.[4] La concentración de K^+ extracelular, aunque es muy importante y está estrictamente regulada, es muy inferior, de unos 3.5 a 5 mEq/L. El principal catión extracelular es el sodio (Na^+), con una concentración media de 140 mEq/L. La concentración intracelular de Na^+ es mucho más baja, de unos 12 mEq/L. Estas diferencias son mantenidas por la bomba de iones Na^+, K^+-ATPasa localizada en prácticamente la totalidad de las membranas celulares.[5]

El movimiento del agua entre los compartimientos intracelular y extracelular está controlado en gran parte por la osmolaridad de cada uno de los departamentos. En condiciones normales, la osmolaridad del LEC es aproximadamente igual a la del LIC (290 mOsm/L de agua).[6] Por tanto, la osmolaridad plasmática es una guía práctica y precisa de la osmolaridad intracelular. En los casos de deshidratación, ocurre un incremento en la osmolaridad plasmática y una salida de líquidos desde las células. Esto implica una reducción del volumen de agua en todos los compartimientos del cuerpo.[7]

En términos generales la deshidratación es un déficit de líquido corporal evidenciado predominantemente en el espacio extracelular debido a un desequilibrio entre la ingesta de líquido y electrolitos con respecto a la pérdida de los mismos.[8]

En el caso particular del tejido cerebral, la deshidratación celular inducida por hipernatremia es transitoria, en varias horas el cerebro comienza a adaptarse al estado hiperosmolar con un aumento de la osmolaridad celular cerebral mediante la formación de idioosmoles (solutos osmóticos intracerebrales), causando el desplazamiento de agua hacia el cerebro y el regreso del volumen cerebral a la normalidad.[9] Las manifestaciones clínicas dependen de la gravedad de la deshidratación cerebral y la rapidez de su instauración y son fundamentalmente confusión, alteración del nivel de conciencia, temblores, convulsiones, estupor y coma, lo anterior relacionado a la salida de agua de las células cerebrales a favor de un gradiente osmótico creado por el incremento de la presión osmótica eficaz.[10]

Como consecuencia de la hipernatremia cerebral existe un movimiento de líquido del espacio intracelular al extracelular trayendo como consecuencia una pérdida de líquido intracelular a expensas de reponer el déficit de líquido extracelular, tal condición modifica la respuesta en frecuencia de la bioimpedancia tisular, la cual es dependiente de la concentración iónica asociada al equilibrio osmótico celular.[11]

La Espectroscopia de Inducción Magnética (EIM) permite medir los cambios en la bioimpedancia eléctrica de tejidos a través de campos magnéticos de diferentes frecuencias, tales propiedades eléctricas están asociadas a la conductividad eléctrica dependiente de la concentración iónica del tejido en estudio.[11]

Estudios teóricos y experimentales recientemente desarrollados por nuestro grupo demuestran qué cambios en la proporción del contenido electrolítico en tejido de cerebro *ex vivo* son posible detectarse a través de cambios en las curvas de EIM, tales cambios se observan como corrimientos de fase inductivo dependientes de las propiedades eléctricas del tejido asociadas a su contenido iónico.[12-20]

En este estudio se propone evaluar la viabilidad de la EIM como técnica no invasiva para la estimación indirecta del nivel de hidratación en tejido de cerebro. El método propuesto se basa en la medida indirecta de cambios en las propiedades eléctricas de un volumen de tejido (encéfalo) influido por cambios en la osmolaridad sistémica asociadas al nivel de hidratación tisular. El diseño experimental considera la correlación de los cambios en los espectros de corrimiento de fase inductivo medidos en el tejido de cerebro de 20 voluntarios sanos sometidos a estrés físico con los cambios en el nivel de osmolaridad sistémico asociado al nivel de hidratación tisular. El objetivo general fue evaluar la pertinencia de proponer la EIM como herramienta de diagnóstico no invasivo en caso de patologías asociadas a cambios en el contenido hídrico y concentración iónica tisular; tales como edema cerebral.

Material y métodos

Diseño experimental

El estudio incluyó un grupo de estudio de 20 voluntarios clínicamente sanos (10 mujeres y 10 hombres) sometidos a un estrés físico diseñado para inducir deshidratación general transitoria. El estrés físico consistió en una carrera de 40 minutos a un paso aproximado de 14 km/h. El grupo control se constituyó por los mismos voluntarios antes del estrés físico, por lo que cada voluntario representó su propio control. Se realizaron mediciones basales (antes del ejercicio) y en condiciones de deshidratación transitoria (después del ejercicio) de variables fisiológicas, niveles electrolíticos séricos y EIM en tejido de cerebro. Los mesurados específicos fueron los siguientes:

- Variables fisiológicas:
  a) Peso (Kg), mediante una báscula digital de un digito decimal.
  b) Talla (m).
  c) Frecuencia cardiaca (lpm), mediante un esfigmomanómetro digital.
  d) Presiones arteriales (mmHg), mediante un esfigmomanómetro digital.

La presión arterial media se calculó mediante la siguiente expresión:

$$PAM = \frac{(PAsistólica + 2\ PAdiastólica)}{3} \quad (1)$$

- Osmolaridad: Se tomaron muestras sanguíneas para determinar niveles séricos de: sodio (Na+), glucosa, urea y BUN. Con estos datos se calculó la osmolaridad sérica mediante la siguiente fórmula:[8]

$$Osmolaridad = 2[Na+] + \frac{[Glucosa]}{18} + \frac{[BUN]}{2.8} + \frac{[Urea]}{6} \quad (2)$$

- Espectroscopia de Inducción Magnética: Se realizaron mediciones de EIM en el cerebro de los voluntarios a 10 frecuencias en el rango de 10 a 190 MHz, el mesurado final fue el corrimiento de fase inductivo.[12] Todos los análisis estadísticos se realizaron empleando el software STATISTICA versión 7.0

Espectrómetro Inductivo Prototipo

Las mediciones de EIM en el cerebro de los voluntarios se realizaron empleando un espectrómetro inductivo prototipo experimental diseñado y construido en el área de Bioingeniería del Laboratorio Multidisciplinario de Investigación de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. El sistema genera campos magnéticos de diferentes frecuencias a través de una bobina colocada en la parte superior de la cabeza del voluntario; el campo magnético generado se induce en el tejido encefálico y se modifica en función de las propiedades eléctricas tisulares, tal modificación se refleja como un corrimiento de fase inductivo y es detectado por una bobina sensor colocada en la parte media y alrededor de la cabeza. Una representación esquemática del diseño del prototipo y el arreglo de bobinas inductor y sensor se muestra en la *figura 1*.

El espectrómetro inductivo prototipo se compone de cinco módulos tal como se muestran en la *figura 1*: Sintetizador digital, Transceptor, Detector de magnitud y fase, Convertidor A/D y Computadora personal. El sintetizador digital genera una corriente alterna de múltiples frecuencias a pasos pre-programadas. El transceptor consta de una primera bobina generadora de campo magnético y una segunda bobina detectora de dicho campo perturbado por la influencia del volumen de tejido en estudio (encéfalo del voluntario), el cual es colocado entre ambas bobinas. Ambas bobinas inductor y sensor se sujetaron a la cabeza a través de un arnés diseñado con dimensiones y características ergonómicas. El detector de magnitud y fase estima el corrimiento de fase inductivo entre la bobina generadora y detectora de campo magnético.[12] El convertidor A/D digitaliza la información proporcionada por el módulo detector de magnitud y fase. El sistema utiliza una PC como interfaz de control y plataforma para el procesamiento de los datos. La *figura 2* muestra una fotografía del espectrómetro prototipo completo incluyendo el arnés de sujeción de las bobinas inductor y sensor colocado en la cabeza de un voluntario participante en el estudio.

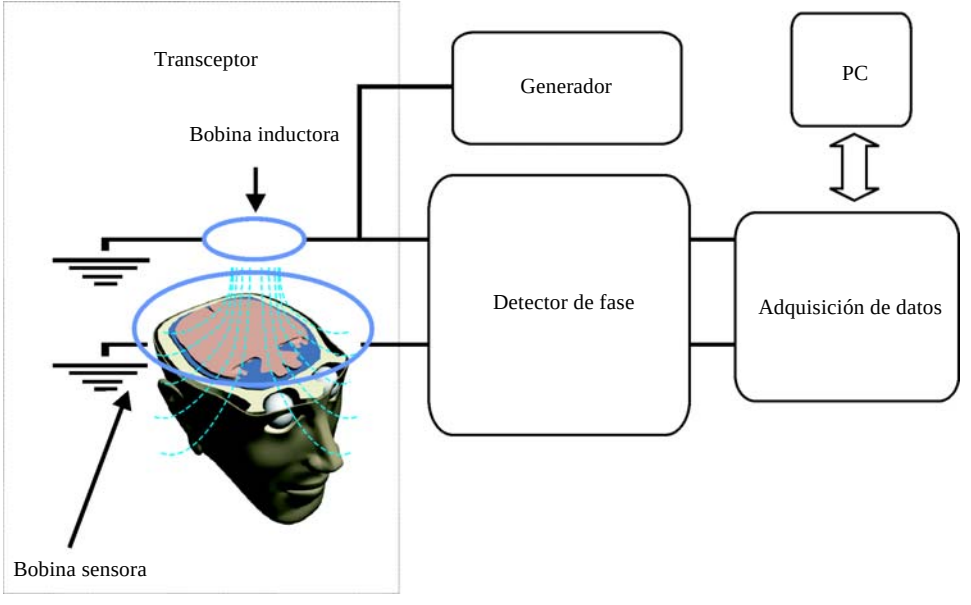

Figura 1. Diagrama a bloques de los módulos que integran el espectrómetro inductivo prototipo empelado para la estimación del corrimiento de fase inductivo en tejido de cerebro. La figura muestra una representación esquemática de la configuración y posición de las bobinas inductor y sensor.

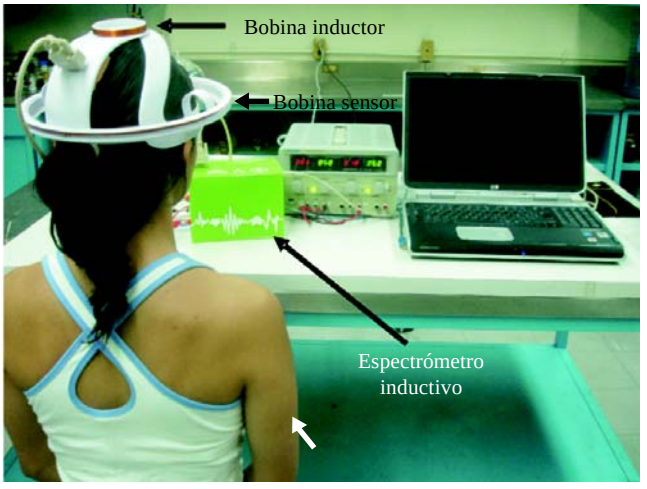

Figura 2. Montaje experimental en laboratorio del espectrómetro inductivo prototipo. El sistema muestra el arreglo de bobinas inductor y sensor sujetas en un arnés con características ergonómicas colocado en la cabeza de un voluntario participante en el estudio.

Resultados

Los datos fueron clasificados por género femenino y masculino en condiciones basales y de deshidratación. Las edades de los voluntarios en ambas clasificaciones oscilaron de los 18 a los 22 años con una mediana de 19. El *cuadro 1* muestra los valores promedios y desviaciones estándar para el peso corporal, frecuencia cardiaca, presión arterial media, sodio, glucosa y osmolaridad sérica para ambas clasificaciones en condiciones basales y posteriores al estrés físico, así como los valores t Student para muestras pareadas y el nivel de significancia estadística para cada variable.

Posterior al estrés físico la disminución del peso corporal para los voluntarios del género femenino fue en promedio de 0.290 kg con una desviación estándar de 0.32; mientras que para el género masculino fue en promedio de 0.420 kg con una desviación estándar de 0.25. Consistentemente con la condición de deshidratación el incremento de la osmolaridad sérica para el género femenino fue en promedio de 1.38 mOsm/L con una desviación estándar de 2.69 mientras que para el género masculino fue en promedio de 2.99 mOsm/L con una desviación estándar de 2.60.

La *figura 3* muestra los espectros de corrimiento de fase inductivo para los grupos de ambos géneros en condiciones basales y posteriores al estrés físico. Las curvas características del corrimiento de fase inductivo para las 10 frecuencias exploradas mostraron similitudes morfológicas en ambas condiciones (basales y deshidratación). Sin embargo, pese a que existe un punto de inflexión en aproximadamente 30MHz consistente para todos los casos, las curvas en condiciones de deshidratación muestran cambios sutiles con respecto a las curvas en condiciones basales en di-

Cuadro 1. Variables fisiológicas, glucosa y osmolaridad sérica (1: basal, 2: deshidratación).

Mean	Std. Dv.	N	Diff.	Std. Dv. Diff.	T	Df.	*P
			Mujeres				
Peso 1	64.0000	5.973274					
Peso 2	63.7100	6.175660	10	0.290	0.32128	2.854	9	0.018953
FC 1	70.8000	6.779053					
FC 2	98.8000	9.484490	10	-28.000	7.46845	-11.856	9	0.000001
PAM 1	85.0333	4.528238					
PAM 2	82.0000	7.917787	10	3.033	8.99444	1.066	9	0.313986
Sodio 1	132.5000	3.503966					
Sodio 2	132.7000	4.217688	10	-0.200	1.39841	-0.452	9	0.661780
Glucosa 1	79.4000	9.697651					
Glucosa 2	95.9000	8.464960	10	-16.500	8.92251	-5.848	9	0.000244
Osmol 1	273.8397	7.307081					
Osmol 2	275.2278	8.425638	10	-1.388	2.69917	-1.626	9	0.138339
			Hombres				
Peso 1	66.1600	7.85185					
Peso 2	65.7400	7.74313	10	0.420	0.25734	5.161	9	0.000594
FC 1	60.2000	7.42069					
FC 2	91.5000	7.09068	10	-31.300	8.17924	-12.101	9	0.000001
PAM 1	89.4333	5.66133					
PAM 2	88.1333	7.43399	10	1.300	5.24569	0.784	9	0.453355
Sodio 1	134.4000	2.75681					
Sodio 2	135.4000	2.54733	10	-1.000	1.05409	-3.000	9	0.014956
Glucosa 1	87.3000	6.61732					
Glucosa 2	102.6000	14.19859	10	-15.300	15.15146	-3.193	9	0.010949
Osmol 1	278.2929	5.14083					
Osmol 2	281.2857	4.32441	10	-2.993	2.60350	-3.635	9	0.005441

* Prueba t Student para muestras relacionadas.

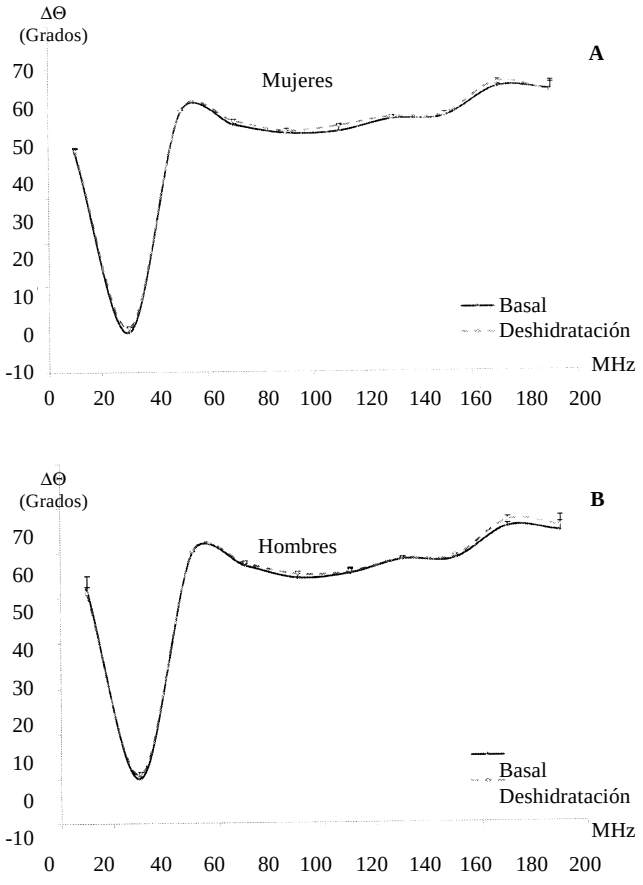

Figura 3. Espectros de corrimiento de fase inductivo promedio detectados a través de espectrómetro inductivo a 10 frecuencias antes y después del estrés físico. Género femenino **(A)** y masculino **(B)**.

ferentes rangos de frecuencia dependiendo del género evaluado.

Un análisis de correlación lineal de los valores del corrimiento de fase inductivo a cada frecuencia con respecto a los valores de osmolaridad sérica mostró asociación relevante a las frecuencias de 90 MHz (R = -0.70) y 170 MHz (R = -0.73) para el género femenino y masculino, respectivamente; la dispersión de la osmolaridad con respecto a tales frecuencias se muestra en la *figura 4*. El *cuadro 2* muestra los resultados de una prueba t Student para muestras pareadas realizada con los valores del corrimiento de fase inductivo para las frecuencias en las que se observó asociación lineal en cada género (90 y 170 MHz); las pruebas indican que a tales frecuencias los datos de EIM muestran diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.05$).

La *figura 5* muestra las cajas que representan los valores promedios y desviaciones estándar de los niveles de osmolaridad y corrimiento de fase inductivo en condiciones basales y de deshidratación para ambos géneros. Los valores de corrimiento de fase inductivo fueron tomados a las frecuencias de 90 y 170 MHz según el género correspondiente. Cambios en los valores de osmolaridad y corrimiento de fase inductivo bajo condiciones de deshidratación con respecto a los valores basales son evidentes. La *figura 4* muestra los diagramas de dispersión para los valores de osmolaridad con respecto a los valores del corrimiento de fase inductivo a las frecuencias en las que mejor asociación presentaron ambas variables para los dos géneros.

Discusión

Una disminución del peso corporal en ambos géneros es obvio y se explica por la pérdida de agua debido al ejercicio físico; sin embargo, el género masculino mostró mayor pérdida de fluidos corporales con respecto al género femenino, tal observación es consistente con los cambios detectados en los niveles de osmolaridad en la mujer, los cuales son mucho más sutiles con respecto a los cambios detectados en el hombre. La observación anterior significa que los niveles de deshidratación son diferentes en ambos géneros bajo una misma condición de estrés físico, tal característica puede tener varias explicaciones entre las que destacan las siguientes: La mujer tienen más glándulas sudoríparas por superficie de piel, pero producen menos sudor y en forma más tardía que las mismas glándulas en el hombre. La mujer al igual que el hombre consi-

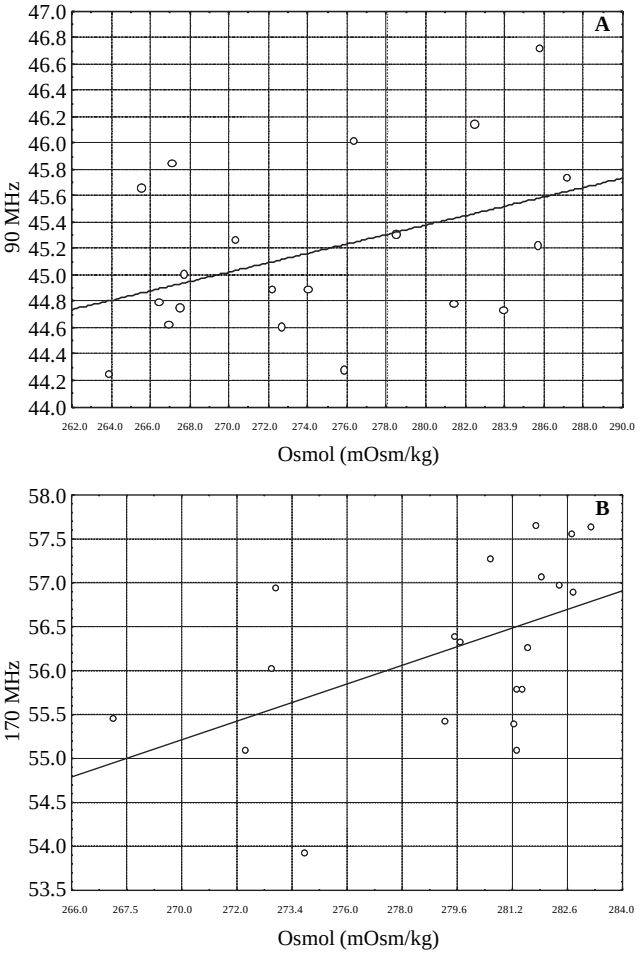

Figura 4. Diagramas de dispersión osmolaridad *vs*. corrimiento de fase inductivo a 90 y 170 MHz para el género femenino (R = -0.70) **(A)** y masculino (R = -0.73) **(B)** respectivamente, $P < 0.05$.

Cuadro 2. Corrimiento de fase inductivo (1: basal, 2: deshidratación).

Mean	Std.Dv.	N	Diff.	Std. Dv. Diff.	t	Df.	*P	
				Mujeres				
90 MHz 1	45.5455	0.600452						
90 MHz 2	44.8360	0.912944	10	0.709	0.80443	2.789	9	0.021089
				Hombes				
170 MHz 1	56.3273	0.79974						
170 MHz 2	55.5785	1.02222	10	0.749	0.94068	2.517	9	0.032923

* Prueba t Student para muestras relacionadas.

gue liberarse del calor corporal debido a que aumenta el flujo de sangre en la piel y liberan ese calor por convección, por lo que la mujer ahorra agua corporal y se deshidrata menos que el hombre. Otra razón relevante se asocia al cociente superficie-masa corporal, la mujer en general es menos robusta que el hombre, lo cual le facilita la diseminación de calor. En la mujer, el ciclo menstrual modula su temperatura corporal y requiere más calor interno para iniciar la sudoración. La mujer tiene más grasa subcutánea que el hombre, por lo que su composición corporal aísla y dificulta la eliminación del calor que se produce durante el ejercicio. En resumen, la mujer tiene ciertas ventajas para disipar calor como son la mejor evaporación y el cociente superficie-masa, así como ciertos inconvenientes como son el ciclo menstrual y la grasa corporal.

Los resultados de la glicemia en ambos géneros tuvieron un aumento muy notorio en los voluntarios de ambos géneros, lo cual se debe a que durante un ejercicio intenso hay mayor dependencia de la captación del precursor gluconeogénico para mantener la producción de glucosa hepática. La respuesta hormonal al ejercicio se caracteriza por descenso de insulina y aumento de glucagón. Además aumentan la somatotrofina, adrenalina, noradrenalina y cortisol. La importancia fisiológica de alteración del medio hormonal en el ejercicio se relaciona más con el estímulo de producción hepática de glucosa que con el aumento de utilización de ésta.

Los niveles de deshidratación sistémica posteriores al estrés físico evidenciados por los cambios en la osmolaridad sérica sugieren un cambio en la concentración iónica asociado al nivel de hidratación tisular dependiente de la condición experimental (basal *vs.* deshidratación), tal cambio en las concentraciones iónicas modifica las propiedades eléctricas tisulares y pueden ser detectados a través de EIM.

Las curvas del corrimiento de fase inductivo detectado en tejido de cerebro con el espectrómetro inductivo prototipo muestran cambios sutiles a rangos específicos de frecuencia, tal característica se explica debido a que el nivel de deshidratación en el tejido de cerebro debe ser de magnitud mínima tal que no representa relevancia clínica; este estudio fue diseñado en ese sentido.

El análisis estadístico de los datos muestra una correlación moderada del cambio en el nivel de osmolaridad con los valores del corrimiento de fase inductivo a las frecuencias de 90 y 170 MHz para el género femenino y masculino, respectivamente; el análisis muestra también diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios del corrimiento de fase inductivo de ambas condiciones experimentales a las mismas frecuencias que correlacionan con el nivel de hidratación sérico, tales observaciones permiten argumentar que la EIM ofrece viabilidad para la detección de patologías asociadas a cambios importantes en el contenido hídrico-iónico del tejido de cerebro, por lo que podría representar un valor clínico potencial para el monitoreo continuo y diagnóstico oportuno de edema cerebral.

Conclusiones

Las curvas del corrimiento de fase inductivo medidas en tejido de cerebro correlacionan con el nivel de hidratación sistémica a frecuencias específicas. Las frecuencias que muestran sensibilidad son características para cada género debido a sus inherentes mecanismos compensatorios e inhibitorios de deshidratación tisular.

Los resultados sugieren la pertinencia de proponer la EIM como herramienta de diagnóstico no invasivo en caso de patologías asociadas a cambios en el contenido hídrico y concentración iónica tisular tales como edema cerebral.

Reconocimientos

El concepto biofísico evaluado en este estudio está sustentado en la solicitud de patente “Rubinsky B. and González CA, Volumetric Induction Phase Shift Detection System for Determining Tissue Water Content Properties”, (número de aplicación: PCT/US2006/018384, PUB No US2008/0007275A1). El sistema de sensores empleados está sustentado en la solicitud de registro de modelo de utilidad: “González CA y Reyes RD. Sujetador Ergonómico de Sensores para la Detección y Monitoreo de Daño en Tejido Cerebral a través de Inducción Magnética”, (I.M.P.I. No. de solicitud: MX/E/2009/003379, enero del 2009).

Referencias

1. Klabunde RE Tissue edema and general principles of transcapillary fluid exchange. Cardiovascular Physiology Concepts. RK Revised.

2. Suarez JI. Tratamiento del edema cerebral agudo. Rev Neurol 2001; 32(3): 275-81.

3. Tratado de Fisiología Médica. 10a Ed. Editorial Mc Graw Hill. Guyton-Hall, p. 328-30, 395, 397.

4. Beers MH. El Manual Merck. 10a Ed. Edición del Centenario. MSD Harcourt. p. 68, 78-81, 133, 122, 2543.

5. Astrand-Rodahl. Fisiología del Trabajo Físico. 3a Ed. Editorial Panamericana; 1992.

6. Best y Taylor. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 12a Ed. Editorial Panamericana; 1994.

7. Firman OG. Fisiología del ejercicio físico. Cátedra Nº 1 de Fisiología Humana. Facultad de Medicina de la UNNE.

8. Singer GG, Brenner MB. Alteraciones de líquidos y electrolitos. En: Harrison, Principios de Medicina Interna. 16a Ed. Editorial McGraw Hill; 2005, Sección 7, p. 285-305.

9. Lee JH, Arcinue E, Ross BD. Organic osmolytes in the brain of an infant with hypernatremia. N Engl J Med 1994; 331: 439-42.

10. Rose BD, Post TW. Situaciones de hiperosmolalidad hipernatremia. En: Rose BD, Post TW (eds.). Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. Madrid: Marbán Libros, SL; 2005, p. 746-93.

11. Grimnes S, Martinsen O. Bioimpedance and bioelectricity basics. Chap 4. Electrical properties of tissue. Academic Press; 2000.

12. González CA, Rojas R, Villanueva C, Rubinsky B. Inductive phase shift spectroscopy for volumetric brain edema detection: An experimental simulation. Proceedings, IEEE/EMBS 29th Annual International Conference. Lyon, France; 2007, p. 2346-9.

13. Gonzalez CA, Rubinsky B. A theoretical study on magnetic induction frequency dependence of phase shift in oedema and haematoma. Physiol Meas 2006; 27: 829-38.

14. Gonzalez CA, Horowitz L, Rubinsky B. In vivo inductive phase shift measurement to detect intraperitoneal fluid. IEEE Trans Biomed Eng 2007; 54(5): 953-6.

15. González CA, Rubinsky B. Frequency dependence of phase shift in edema: a theoretical study with magnetic induction. Proceedings, IEEE/EMBS 27th Annual International Conference. Shanghai, China; 2005, p. 3518-21.

16. Rubinsky B, Gonzalez CA. Volumetric induction phase shift detection system for determining tissue water content properties. Solicitud de patente (número de aplicación: PCT/US2006/018384). Estados Unidos; 2006.

17. Gonzalez CA, Rubinsky B. Detection of brain oedema with frequency dependent phase shift electromagnetic induction. Physiol Meas 2006; 27: 539-52.

18. Gonzalez CA, Rojas R, Rubisky B. Circular and magnetron inductor/sensor coils to detect volumetric brain edema by inductive phase shift spectroscopy: A sensitivity simulation study. Proceedings of the 13th International Conference on Electrical Bioimpedance and 8th Conference on Electrical Impedance Tomography. Graz, Austria; 2007, p. 315-9.

19. Flores O, Rubinsky B, González CA. Experimental sensitivity study of inductive phase shift spectroscopy as non-invasive method for hypoperfusion vs. bleeding volumetric detection in brain. Proceedings of the 30th Annual International IEEE EMBS Conference. Vancouver, British Columbia, Canada; 2008, p. 678-81.

20. Rojas R, Rubinsky B, Gonzalez CA. The effect of brain haematoma location on volumetric inductive phase shift spectroscopy of the brain with circular and magnetron sensor coils: A numerical simulation study. Physiol Meas 2008; 29: S255-S266.