



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA PARA EVALUAR  
LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA SOLUCION SALINA  
HIPERTONICA AL 3% VS MANITOL AL 20% EN EL MANEJO  
DE LA HIPERTENSION ENDOCRANEANA

TRABAJO DE FIN DE CURSO

P R E S E N T A:

DRA. BERTHA SORIA GARIBAY

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACION EN:

P E D I A T R I A



MEXICO D. F.

ENERO DE 2004

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA PARA EVALUAR LA EFICACIA  
Y SEGURIDAD DE LA SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA AL 3% VS MANITOL  
AL 20% EN EL MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA**



---

**DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



---

**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE**  
**PRE Y POSTGRADO**



---

**DRA. ANA ALEJANDRA ORTIZ**  
**TUTOR DE TRABAJO DE FIN DE CURSO**

## CONTENIDO

	Página
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
ANTECEDENTES	3
OBJETIVO	19
CRITERIOS DE INCLUSION	19
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	20
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS	20
ANÁLISIS	36
RESULTADOS	36
CONCLUSIONES	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
CUADRO 1	44
TABLA 1	45
TABLA 2	46
TABLA 3	47
TABLA 4	48

# **REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA AL 3% VS MANITOL AL 20% EN EL MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA**

**Soria Garibay Bertha P. Tesista.**

**Ortiz Hernández Ana A. Tutor de trabajo de fin de curso.**

**Instituto Nacional de Pediatría (INP), SS, México, D.F.**

## **RESUMEN**

**ANTECEDENTES:** El traumatismo craneoencefálico continúa siendo una de las principales causas de mortalidad en la edad pediátrica y esto se debe no solo a la lesión traumática inicial sino también a la aparición de las lesiones secundarias, como serían la hipoxia, la hipotensión y/o la hipertensión endocraneana. Recientemente ha surgido el interés por la solución salina hipertónica, como una alternativa distinta al manitol, como agente osmótico que ayude no solo a controlar la presión endocraneana sino también a dar soporte hemodinámico al paciente.

**OBJETIVO:** Establecer, mediante la revisión de la literatura nacional e internacional, si la solución salina hipertónica al 3% es más eficaz y segura que el manitol al 20% en el manejo de la hipertensión endocraneana secundaria a traumatismo craneoencefálico en niños.

**METODOLOGÍA:** Se realizó una revisión de la literatura nacional e internacional a través de los buscadores de MEDLINE, LILACS, EMBASE, ARTEMISA, COCHRANE y literatura gris, reportada de 1993 al 2003.

**RESULTADOS:** Se encontraron 45 artículos, 8 son modelos básicos, 13 son ensayos clínicos en adultos, sin embargo no se realiza la misma maniobra; 5 son ensayos clínicos en niños que evalúan el efecto de la solución salina hipertónica en la presión endocraneana. Dos artículos son cartas al editor, uno es reporte de un caso y los dieciseis restantes solo describen actualidades en el manejo. De la hipertensión endocraneana pero no son ensayos clínicos. No se pudo realizar el metanálisis ya que los artículos no cumplieron los criterios de inclusión, tampoco se pudo hacer con los ensayos clínicos ya que no se utilizó siempre la misma maniobra ni se realizaron en los mismos grupos de pacientes. Por lo que solo se pudo hacer una descripción de los estudios mas relevantes.

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Traumatic brain injury is still one of the primary causes of mortality in childhood and this can be attributed not only to the primary insult but to secondary injury such as hypoxemia, hypotension and/or intracranial hypertension. Recently, there is a new interest in hypertonic saline solution, as an alternative treatment of mannitol, not only as an osmotic agent that help in controlling intracranial hypertension but also giving hemodynamic support to the patient.

**AIM:** To establish, through a national and international literature review, if 3% hypertonic saline solution is more safe and effective than 20% mannitol in the treatment of increased intracranial pressure secondary to traumatic brain injury in children.

**METHODOLOGY:** A research of the national and international literature was performed, through MEDLINE, LILACS, EMBASE, ARTEMISA, COCHRANE and gray literature, between 1993 and 2003.

**RESULTS:** 45 articles were found, 8 were basic models, 13 adult clinical trials, 5 pediatric clinical trials evaluating hypertonic saline solution effects in intracranial hypertension. Two articles are editor letters, one is a case report, and the rest sixteen only describes the actual management of intracranial hypertension. A meta-analysis can not be performed because most of the articles had not complete the inclusion criteria, and the clinical assays did not use the same maneuver and didn't include the same group of patients. We only describe the more relevant studies.

# **REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA AL 3% VS MANITOL AL 20% EN EL MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA**

**Soria Garibay Bertha P. Tesista.**

**Ortiz Hernández Ana A. Tutor de trabajo de fin de curso.**

**Instituto Nacional de Pediatría (INP), SS, México, D.F.**

## **ANTECEDENTES**

El traumatismo craneoencefálico (TCE) continúa revistiendo gran importancia en pediatría a pesar de todos los esfuerzos realizados para reducir su incidencia, ya que tanto el TCE severo como el moderado, conllevan una morbilidad y mortalidad significativas.<sup>(1)</sup>

El TCE es el componente más devastador del trauma pediátrico y la causa número uno de muerte en estos pacientes.<sup>(2,3)</sup> En Estados Unidos (EEUU), cada año se presentan cerca de 1.6 millones de TCE, requiriendo hospitalización más de 250 mil de estos pacientes. Cada año ocurren cerca de 60 mil muertes por esta causa y se estima que de 70 mil a 90 mil pacientes quedarán con discapacidades neurológicas permanentes.<sup>(4,5)</sup>

Los TCE generan más de un millón de visitas al departamento de urgencias cada año. En trauma pediátrico, ocurre en más de 70-80% de los niños que requieren hospitalización y mueren cerca de un 20-40% de estos pacientes.<sup>(3)</sup> Se ha estimado también que el costo anual en los EEUU resultante del TCE en niños, asciende a entre 10 y 15 billones de dólares, gastados no sólo en el tratamiento médico que se les brinda a los pacientes, sino también en su rehabilitación; y si sumamos a esto la disminución en la productividad que tendrán los pacientes con discapacidades, se ha estimado una carga financiera de cerca de 100 billones

anuales, solo en los EEUU.<sup>(5,6)</sup>

Las causas más frecuentes de TCE severo varían dependiendo de la edad, por ejemplo, en lactantes menores de 4 años, el TCE se debe principalmente a caídas, a colisiones de vehículos de motor y a abuso infantil; en pre-escolares y escolares generalmente es secundario a su participación en deportes o a colisiones de vehículos de motor. En los adolescentes usualmente se debe a colisiones de vehículos de motor, sin embargo en este grupo de edad, los crímenes violentos y los asaltos son la segunda causa de muerte.<sup>(4,6)</sup>

Los picos de mayor incidencia se presentan, en la infancia primero y nuevamente en la adolescencia, reflejando el riesgo del trauma no accidental y del trauma vehicular, respectivamente. Hasta la edad de 5 años, la incidencia de TCE entre hombres y mujeres no varía, sin embargo, después de los 5 años, la incidencia en varones es más alta, con un índice de 2-4:1 en adolescentes.<sup>(6)</sup>

Cerca de un 10 a 15% de los niños hospitalizados por TCE, tienen TCE severo; 33 a 50% de estos niños morirán. Los sobrevivientes del TCE severo frecuentemente tendrán secuelas neurológicas que resultan en discapacidad permanente, sin embargo los niños con TCE leve a moderado tienen también riesgo alto de disfunción cognitiva y motora a largo plazo.<sup>(1)</sup>

En el departamento de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría, en el área de prehospitalización, de enero a septiembre del año en curso, se atendieron 8,834 pacientes, clasificándose 2,961 en el grupo de accidentes y violencia, ocupando el primer lugar como motivo de consulta. De este grupo, hubo 663 TCE entre leves, moderados y severos, ameritaron ingreso al área de hospitalización 143, catalogados como moderados y severos, equivalente al 21.5% del total de ingresos de este departamento.<sup>(7)</sup>

El TCE representa 7.4% del total de los egresos hospitalarios por año en la república mexicana, siendo la segunda y tercera causa de morbilidad en los diferentes estados de la república, según el INEGI, referencias actualizadas a junio del 2003.<sup>(6)</sup>

El TCE se clasifica de acuerdo a su severidad en leve, moderado y severo, basado en el estado neurológico, mismo que se establece utilizando la escala de Glasgow (Cuadro 1). Un valor de 13 ó más puntos, nos habla de un TCE leve, un valor de 9-12, indica TCE moderado y un valor de 8 o menor, TCE severo.<sup>(1,6)</sup> La lesión cerebral durante el TCE ocurre en dos fases, la lesión primaria, que ocurre al momento del impacto y resulta de la transferencia de energía cinética al cerebro.

La secundaria, es la respuesta bioquímica y celular al trauma inicial. El pronóstico de los niños puede mejorarse mediante la prevención de las lesiones cerebrales secundarias.<sup>(4,6)</sup>

Las lesiones cerebrales secundarias se presentan mas tardíamente, con un pico máximo de presentación a los 3-5 días y son causadas por la respuesta bioquímica y celular a la hipoxia, la hipoperfusión y el daño celular resultantes del trauma inicial. Esto desencadena una cascada de eventos fisiológicos en el cerebro, contribuyendo al edema cerebral difuso, con daño y pérdidas celulares. Hay cambios en el flujo cerebral regional y global, que afectan la entrega de sustratos y la depuración de productos de deshecho de las células. El efecto de masa, ya sea por hematomas o por hipertensión endocraneana (HEC) pueden producir compresión de las neuronas, con la consiguiente alteración de la función celular. El daño incluye pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, ruptura de la integridad de la barrera hematoencefálica, edema intracelular (citotóxico) y extracelular (vasogénico), e isquemia cerebral.

Se postula en algunos estudios, el efecto deletéreo aditivo que tienen la hipoxia y la hipotensión juntas, por ejemplo, Pigula y cols, revisaron la información registrada en el Centro Médico del Hospital de Vermont, en el que en un período de 5 años, fueron admitidos 58 niños con escala de Glasgow menor a 8. Los pacientes se dividieron en dos grupos basándose en la presión sistólica y en la gasometría arterial. Los pacientes con presión sistólica por debajo de 90 mmHg y con presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) menor a 60 mmHg, fueron comparados con niños normotensos y con concentraciones arteriales de oxígeno (O<sub>2</sub>) normales. La sobrevivencia se cuadruplicó en los pacientes normotensos y con PaO<sub>2</sub> normales, comparado con los niños que tuvieron hipoxia y/o hipotensión ( $p < 0.001$ ). Para validar estas observaciones, el autor revisó la información del Registro Nacional de Trauma Pediátrico en búsqueda de pacientes similares que incluir en la cohorte del análisis. En total se encontraron 509 niños que pudieron ser incluidos en el estudio. La hipoxia por sí sola no se asoció a un incremento en la mortalidad en los pacientes normotensos ( $p = 0.34$ ), mientras que la hipotensión la incrementó significativamente aún sin hipoxia concomitante ( $p < 0.00001$ ). Si ambas condiciones se encontraban presentes, la mortalidad se incrementó sólo discretamente ( $p = 0.056$ ).<sup>(6,9)</sup>

El manejo adecuado y oportuno de los pacientes que sufren TCE es importante para minimizar las complicaciones. A pesar de que cada vez se conoce más la fisiopatología de este problema, no se han desarrollado nuevas terapéuticas farmacológicas, por lo que el tratamiento de soporte continúa siendo la piedra angular.<sup>(1)</sup> Si bien es cierto que la prevención es la única intervención que puede alterar la lesión inicial, la minimización de los efectos secundarios al trauma, como son la hipotensión y la hipoxia, puede influir en los resultados.

Las metas en el manejo del paciente con TCE incluyen: normalización de la presión intracraneal, optimización del flujo sanguíneo cerebral y de presión de perfusión cerebral (PPC), para prevenir la aparición de eventos que exacerben la lesión cerebral secundaria, y protejan al tejido cerebral que no se ha lesionado

en forma irreversible, evitando complicaciones asociadas con las diferentes modalidades terapéuticas empleadas.<sup>(4,6)</sup>

Una reanimación oportuna y agresiva es de suma importancia, ya que si además de la lesión traumática ocurre lesión hipóxica o isquémica, el pronóstico se empobrece. El TCE frecuentemente se ve asociado a trauma a otros niveles, por lo que la reanimación inicial debe incluir la identificación y estabilización de todas las lesiones que ponen en peligro la vida del paciente. Tanto en el lugar del accidente, como al arribo del paciente a la unidad médica, los primeros minutos de la reanimación son dedicados a valorar el estado ventilatorio y hemodinámico, el ABC de la atención médica de urgencias aplica como en cualquier otra situación grave: vía aérea, ventilación y circulación. Esta evaluación y manejo iniciales precede a un detallado examen neurológico y a esfuerzos mas sofisticados para proteger y preservar la función cerebral. Se debe realizar intubación endotraqueal e iniciar ventilación mecánica en pacientes con escala de Glasgow de 8 o menos, ó disminución de más de 3 puntos en la puntuación, independientemente de la inicial, así como en casos de hipoventilación (con la consiguiente hipercarbia e hipoxia), apnea, paro cardiopulmonar, lesión medular cervical con compromiso respiratorio, pérdida del reflejo nauseoso, o cualquier otra lesión significativa. La hipoxia e hipercarbia deben evitarse mediante oxígeno suplementario y ventilación controlada ya que hipoxia o hipercarbia incluso leves, pueden aumentar el flujo sanguíneo cerebral y con ello, un incremento la presión intracraneal, condicionando lesión cerebral secundaria. Estos niños, deben mantener una presión arterial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) constante en el rango normal (30-35 torr), aunque la hiperventilación puede estar indicada en casos de herniación inminente.

En el pasado, la hiperventilación era usada como la terapia primaria para manejo de la hipertensión endocraneal, ya que es un método rápido y efectivo para disminuir la presión intracraneal (PIC), que funciona mediante la disminución de la  $\text{PaCO}_2$  y el resultante incremento en el pH, lo que condiciona vasoconstricción

de las arterias cerebrales y una reducción en el flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo, Muizelaar y cols.,<sup>(10)</sup> en estudios recientes demostraron que la hiperventilación en el TCE puede tener efectos deletéreos: el primero, su efecto vasoconstrictor dura poco (menos de 20 hrs) y segundo, la hiperventilación crónica genera una pérdida del buffer metabólico en el líquido cefalorraquídeo (LCR), haciendo la circulación más sensible a los cambios en la PaCO<sub>2</sub>. En estudios realizados por Jaggi y Obrist<sup>(11, 12)</sup> se ha sugerido que existe una reducción en el flujo sanguíneo cerebral el primer día posterior al trauma, por lo que la hiperventilación puede causar o exacerbar la isquemia cerebral. La hiperventilación puede ser necesaria por períodos breves durante un deterioro neurológico agudo, pero la profilaxis ya no se recomienda salvo en la presencia de signos clínicos de herniación uncal.<sup>(1,3,4)</sup>

En los pacientes que muestran datos de inestabilidad hemodinámica, como serían taquicardia y presiones arteriales en límites, es necesaria la resucitación con líquidos intravenosos para asegurar un volumen circulante adecuado que mantenga el flujo sanguíneo al cerebro dañado. La causa más común de inestabilidad hemodinámica en el paciente pediátrico traumatizado es la hipovolemia secundaria a hemorragia, aunque ocasionalmente se puede deber a contusión cardíaca con depresión miocárdica o a lesión de médula espinal, con choque neurogénico. Debido a que cualquier episodio de hipotensión empeora significativamente el pronóstico de los niños con TCE, los pacientes requieren de una monitorización estrecha para detectar cualquier signo de inestabilidad hemodinámica.<sup>(1,3)</sup>

El tratamiento de elección para una rápida reposición del volumen intravascular, es una carga con solución isotónica, las soluciones hipotónicas no deben utilizarse en los pacientes con lesión cerebral sec a TCE ya que tienen mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica y pueden empeorar el edema cerebral. En adultos, la solución hipertónica ha sido utilizada para estabilizar hemodinámicamente, mejorar el flujo sanguíneo cerebral y reducir la PIC. En aquellos pacientes en

que persista el compromiso hemodinámico a pesar de la reposición de volumen, se debe administrar medicación inotrópica y vasoactiva, como serían epinefrina, dopamina o fenilefrina, tratando de mantener la presión arterial media (PAM) en la percentila 50 para la edad, 65-70 mmHg para lactantes y 85 mmHg para adolescentes, con el fin de optimizar y mantener la PPC, que es la diferencia entre la PIC y la PAM.

En caso de encontrarse indicada, la transfusión de componentes sanguíneos no debe retardarse, tratando siempre de mantener el hematocrito (Hto) en un 30% y la hemoglobina (Hb) por arriba de 10 mg/dl. Las crisis convulsivas son frecuentes después de lesiones traumáticas e hipóxicas del cerebro y éstas pueden causar incremento en la PIC además de isquemia, debido a varios mecanismos, como son incremento en la demanda metabólica de oxígeno, efecto de valsalva, liberación de neurotransmisores excitatorios, hipoxia e hipertensión. Por estas razones las crisis convulsivas deben ser tratadas agresivamente, en forma aguda se recomienda el uso de benzodiazepinas para terminar en forma abrupta con la crisis, posteriormente si se cataloga como crisis convulsiva inmediata, no se administra tratamiento anticomisial, ya que la presencia del evento convulsivo es secundaria a la lesión inicial. Si la crisis se cataloga como mediata, puede usarse fenitoína o fenobarbital según la circunstancia lo requiera.<sup>(1,3,4)</sup>

Una vez estabilizado, el paciente con TCE severo debe ser sometido a un protocolo de estudio y de manejo en una unidad de cuidados intensivos. Se deben realizar estudios para determinar la naturaleza y la extensión de la lesión cerebral. Estos estudios incluyen radiografías simples, tomografía computada y posiblemente resonancia magnética.

Debido a que el objetivo de la terapia en el TCE severo, es prevenir la lesión cerebral secundaria, es importante poder contar con una monitorización estrecha del estado ventilatorio y hemodinámico del paciente (con electrocardiograma

continuo, pletismografía, presión arterial no invasiva, oximetría de pulso y capnografía) y desde luego de la presión intracraneal.

Los métodos para monitorización de la PIC incluyen catéteres fiberopticos y sistemas de microtransductores, mismos que pueden ser colocados en el espacio subaracnoideo, subdural o epidural, en parénquima cerebral o en el ventrículo. De éstos, los catéteres ventriculares son los más utilizados y los menos caros, ya que no solo permiten la monitorización de la PIC sino que también permiten el drenaje de LCR. El drenaje de LCR puede reducir la PIC y con esto mejorar la PPC. Si bien es cierto que en niños no existen estatutos aún que establezcan cuando colocar un monitor de PIC, se ha considerado en términos generales, colocarlo cuando el paciente tiene un Glasgow menor a 8 o cuando hay evidencia tomográfica de edema cerebral severo y se planea realizar manejo de la PPC.<sup>(3)</sup>

La hipertensión intracraneal altera la perfusión cerebral, y causa isquemia secundaria. Estos cambios llevan a desarrollar edema cerebral, con el riesgo potencial de una herniación uncal. Una vez que la reanimación inicial se completó, se deben iniciar estrategias neuroprotectoras, dirigidas primariamente al manejo de la HEC.

Estas estrategias incluyen el drenaje del LCR mediante un monitor ventricular si es que éste pudo colocarse, sedación y bloqueo neuromuscular para reducir los estímulos nocivos que pueden incrementar la PIC (succión, agitación del paciente, disincronía con el ventilador); posición neutra de la cabeza (ya que manteniendo la cabeza en la línea media, con una elevación de 20-30°, se facilita el drenaje venoso cerebral y posiblemente el drenaje del LCR), control de la temperatura, administración de barbitúricos (aun controversial). Y desde luego la terapia osmolar, que actúa creando un gradiente osmótico entre el cerebro y la sangre, este gradiente promueve el paso del exceso de agua del cerebro hacia la sangre. En cuanto a los mecanismos por los cuales se cree que actúan los solutos hipertónicos en la reducción de la PIC, se postulan algunas hipótesis, la primera

es que la administración de un soluto hipertónico provocará una reducción en el volumen de las células cerebrales y una reducción de la presión intracraneal. Sin embargo, los datos son contradictorios cuando surge la cuestión de si este efecto osmótico ocurre preferencialmente en las regiones del cerebro no lesionadas o en las lesionadas. La segunda hipótesis planteada es que los solutos hipertónicos inducen expansión del volumen vascular, que condiciona un aumento en la presión arterial media. Si el sistema de autorregulación del flujo cerebral permanece intacto, este incremento en la presión arterial media va a desencadenar vasoconstricción de las arterias cerebrales. La reducción del volumen sanguíneo arterial, explica la reducción de la PIC. Una tercera hipótesis es la reducción del volumen vascular por el sistema de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y finalmente, como cuarta hipótesis, se cree que el efecto osmótico del soluto hipertónico, causa una reducción en el volumen del LCR.<sup>(13-16)</sup> La urea y el glicerol fueron usados para controlar el edema cerebral, sin embargo, a pesar de su eficacia, sus efectos secundarios, entre ellos el fenómeno de rebote de este último, reportado hasta en un 34% de una serie de 64 pacientes, condicionaron su reemplazo por el manitol, el que ha sido utilizado ampliamente para este propósito, desde 1960.<sup>(17,18)</sup>

Se recomienda el uso de manitol para manejo de la HEC en bolos de 0.25 a 1 g/kg peso corporal y dado que su vida media es de 3-4 hrs, el intervalo de dosificación puede ir desde cada 2 hasta cada 8 hrs. Se cree que el manitol actúa por dos mecanismos diferentes: uno, disminuyendo la viscosidad sanguínea y dos reduciendo el volumen extravascular. Si existe una autorregulación normal, la disminución en la viscosidad sanguínea incrementa la PPC reduciendo el volumen extravascular e incrementando el volumen intravascular y el flujo sanguíneo cerebral. Además, se cree que el manitol reduce el volumen extravascular y el edema cerebral, mediante el paso de agua del espacio intravascular por un efecto osmolar directo. Este efecto depende de la integridad de la barrera hematoencefálica. Algunos autores argumentan que en áreas de trauma

intraparenquimatoso focal, el manitol puede escapar mediante fuga capilar y exacerbar el edema focal.<sup>(3,4,19)</sup>

Por otro lado, existen limitantes para el manejo de manitol, ya que su administración prolongada puede condicionar depleción del volumen intravascular, hipotensión, y azoemia prerrenal, así como reducción del flujo sanguíneo cerebral.<sup>(20)</sup>

Otros efectos con los que se ha asociado el uso de manitol son hiperkalemia, reportada por Manninen<sup>(21)</sup> y el posible fenómeno de rebote, sugerido por Kofke y Node entre otros.<sup>(18,22)</sup> Por estas razones y porque la terapia estándar en ocasiones no controla la HEC ha surgido un nuevo interés en la utilidad de solución hipertónica como terapia osmótica que no solo combata la presión intracraneal elevada sino que también permita un adecuado soporte hemodinámico.<sup>(23,24)</sup> En humanos hay muy pocos estudios que analicen la utilidad de la solución salina hipertónica para manejo de la hipertensión intracraneal secundaria a TCE.

La solución salina hipertónica (SSH) incrementa el sodio y la osmolaridad séricos, creando un gradiente osmótico entre el espacio intravascular y el tejido cerebral. El agua difunde pasivamente del espacio intracelular cerebral y del espacio intersticial hacia los capilares, reduciendo el contenido cerebral de agua y la PIC. Además, la SSH mejora el gasto cardíaco e incrementa la perfusión cerebral. Esto ocurre no sólo por la expansión intravascular de volumen, sino también reduciendo la resistencia vascular mediante la disminución del edema en el endotelio vascular de los tejidos dañados. La SSH también normaliza los potenciales de membrana en reposo y los volúmenes celulares, mediante el restablecimiento del balance electrolítico en las células dañadas. Esto sugiere que la SSH en teoría debe beneficiar preferencialmente las áreas dañadas del cerebro. Existe, sin embargo, preocupación por los efectos secundarios probables de la administración de la SSH, y que incluyen hipernatremia, hiperosmolaridad, convulsiones,

hipokalemia, acidosis metabólica hiperclorémica, mielinolisis pontina, deshidratación brusca del cerebro asociada a ruptura de vasos con la resultante hemorragia subaracnoidea ó hematoma subdural, insuficiencia cardíaca congestiva, disrupción de la barrera hematoencefálica , coagulopatías e hipertensión intracraneal de rebote.<sup>(2,23,25,26)</sup>

Debido a este renovado interés en la solución hipertónica al 3% para manejo del TCE severo en pediatría, se han realizado múltiples estudios, entre los cuales destacaremos algunos: Fisher, realizó un estudio de brazos cruzados, doble ciego, en 18 pacientes con TCE severo, en el servicio de trauma pediátrico del San Diego Children's Hospital, comparando los efectos de la SSH al 3% y al 0.9% en la HEC. Todos los pacientes recibieron reanimación convencional (intubación endotraqueal e hiperventilación) para el TCE. Dieciséis pacientes recibieron una barbitúrico de corta duración del tipo del tiopental y ocho pacientes requirieron de la administración de una nueva dosis. La mayoría de los pacientes (sic), requirieron de la administración de dopamina o epinefrina para mantener la PAM. Después de la resucitación, los criterios para inclusión del paciente en el estudio fueron: elevación de la PIC por arriba de 15 mmHg o un descenso en la PPC por debajo de 50 mmHg por un período de 5 min, a pesar de la hiperventilación y la administración simultánea de manitol. Se administró un bolo de solución salina a cada paciente, en los dos primeros episodios en que cumplieron los criterios arriba descritos. Los bolos de solución salina consistieron en solución salina al 3% y al 0.9%. Cada paciente recibió un bolo de cada solución, administrada en forma aleatorizada y ciega. Después del bolo de solución salina, se monitorizó la PIC continuamente cada 2 hrs. Nueve pacientes fueron aleatorizados para recibir solución salina al 3% inicialmente, seguida de un bolo con solución salina al 0.9% , y los otros nueve pacientes en forma inversa. No hubo diferencias significativas entre la PIC basal y la osmolaridad en ambos grupos, antes de la infusión. Tampoco hubo una diferencia significativa entre la PIC inicial y el promedio de PIC durante los 18 episodios en que se administró la solución salina al 0.9%. La PIC inicial fue de 19.3 mmHg y el promedio fue de 20.0 mmHg ( $p= 0.32$ ). Sin

embargo, sí hubo una diferencia significativa entre la PIC inicial y el promedio durante la administración de la solución salina al 3%. La PIC inicial fue de 19.9 mmHg, mientras que el promedio de la PIC fue de 15.08 mmHg ( $p=0.003$ ). Como resultado, ocho de los eventos en los que se administró solución salina al 0.9% y 12 de los que recibieron SSH no requirieron de intervención adicional para mantener la PIC en límites. El análisis de la PIC durante el estudio, reveló un promedio de la PIC de 18.7 mmHg y de 14.0 mmHg con la solución salina al 0.9% y al 3% respectivamente ( $p = 0.029$ ).

Las concentraciones séricas de sodio se incrementaron en los 18 eventos en que se administró SSH, con un promedio de incremento de 7 mEq/L/día. La máxima concentración de sodio ocurrió a los 30 minutos en 14 de 18 eventos manejados con SSH. Después de la infusión con solución salina al 0.9%, la concentración sérica de sodio a los 30 minutos de la infusión, sólo se incrementó en 7 eventos, con un promedio de incremento de 3 mEq/L/día, disminuyó en 10 eventos y permaneció igual en uno. Los datos obtenidos en este estudio, indican que hubo un 21% de reducción en la PIC durante los eventos en que se administró la SSH, en cambio se reportó hasta un 4% de incremento después de la infusión de solución salina normal.<sup>(27)</sup>

Khanna y colaboradores, realizaron en la Unidad de Terapia Intensiva del Children's Hospital de San Diego California, un estudio prospectivo en el cual incluyeron a 10 pacientes con intervalos de edad de 4 meses a 13 años. Todos los pacientes a su ingreso presentaban TCE severo clasificados por escala de Glasgow de 8, ingresaron al protocolo después de haber fallado a la terapia convencional, la cual incluía elevación de la cabeza a 30 grados, relajación, sedación, ventilación mecánica, terapia osmolar con manitol, diuréticos de asa, hiperventilación controlada, drenaje ventricular externo y coma barbitúrico. La falla de la terapia convencional se definió como PIC por arriba de 20 mmHg por más de 5 minutos. El protocolo de estudio incluyó una infusión continua de solución hipertónica al 3%, que se incrementó paulatinamente hasta alcanzar el nivel de

sodio sérico con el cual se mantenía la PIC por debajo de 20 mmHg. Se obtuvieron valores de sodio sérico cada 6 hrs y la velocidad de infusión de la solución hipertónica, se ajustó dependiendo del resultado. El sodio sérico promedio más alto fue de 170.7 mEq/L y la osmolaridad sérica promedio más alta, fue de 364.8 mOsm/L. La tasa máxima de incremento en el sodio, fue de 15 mEq/L por día. Estos valores fueron bien tolerados, incluso en dos niños con sepsis y falla orgánica múltiple (FOM) que desarrollaron insuficiencia renal aguda transitoria y reversible. La duración promedio del tratamiento con SSH fue de 7.6 días, con un intervalo de 4 a 18 días. Hubo un incremento constante en el sodio sérico vs tiempo zero, que condicionó una significancia estadística a las 24, 48 y 72 hrs, con una  $p < 0.01$ . De igual manera, hubo una disminución estadísticamente significativa en la PIC con una  $p < 0.01$  e incremento en la PPC con una  $p < 0.01$ .<sup>(2)</sup> Worthley y colaboradores, administraron una infusión de una solución salina concentrada ( $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  29.9%) en dos pacientes con HEC y falla renal prerrenal, induciendo una reducción prolongada de la PIC y mejorando la función renal.<sup>(28)</sup> Shackford y cols. realizaron un ensayo clínico controlado, aleatorizado en el cual comparaban la SSH vs la solución Ringer Lactato (SRL) para la resucitación de pacientes con TCE severo, cuya hipótesis era que la infusión SSH produciría una disminución en la PIC y menos intervenciones médicas para mantenerla en límites. Estudiaron 34 pacientes los cuales contaban con edad y escala de severidad de lesión similar. En los pacientes manejados con SSH la escala de coma de Glasgow era menor (SSH: 4.7 +/- 0.7; SRL 6.7 +/- 0.7  $p = 0.057$ ), la PIC al inicio del estudio era mayor (SSH: 16 +/- 2; SRL 11 +/- 2;  $p = 0.06$ ) el promedio máximo de PIC inicial (SSH 31 +/- 3; SRL 18 +/- 2;  $p < 0.01$ ). El tratamiento disminuyó eficazmente la PIC en ambos grupos, y no hubo una diferencia significativa entre la PIC de ambos grupos. Los pacientes con SSH requirieron de más intervenciones (SSH 31 +/- 4; SRL 11 +/- 3;  $p < 0.01$ ). Durante el estudio el cambio en la PIC máxima fue positivo para el grupo que recibió SRL y negativo para el grupo con SSH (SRL: +2 +/- 3; SSH -9 +/- 4;  $p < 0.05$ ). Concluyéndose en este estudio que debido a que tanto la SSH y el SRL asociado a terapias convencionales controlan efectivamente la PIC, no sustentándose la

hipótesis previa de que a mayor administración de sodio se encontraba un incremento sostenido en la PIC.<sup>(29)</sup>

Existe también un estudio realizado por Simma, prospectivo, abierto aleatorizado en 35 pacientes pediátricos con diagnóstico de TCE severo. Incluyeron 32 pacientes con escala de Glasgow menor de 8 y aleatoriamente se asignaron para recibir en el grupo uno SRL y en el grupo dos SSH se compararon los efectos de la resucitación con líquidos en estos pacientes durante los 3 primeros días de manejo. Todos los pacientes fueron sometidos a manejo convencional: posición de la cabeza a 30°, normotermia, analgesia y sedación con morfina, midazolam y fenobarbital, ventilación controlada y oxigenación óptima. La PAM y la PIC fueron monitorizadas continuamente y documentadas en forma horaria y con cada intervención. El promedio de cada 4 hrs fue calculado y las concentraciones de sodio sérico fueron medidas simultáneamente. Una PIC de 15 mmHg fue tratada con una secuencia predefinida de intervenciones y las complicaciones fueron documentadas. No hubo una diferencia significativa en cuanto a la edad, el género o la escala de Glasgow inicial. En ambos grupos hubo una correlación inversa entre el sodio sérico y la PIC (grupo 1:  $r=-0.13$ ,  $r^2=0.02$ ,  $p < 0.03$ ; grupo 2:  $r=-0.29$ ,  $r^2 = 0.08$ ,  $p < 0.001$ ). La correlación entre el  $\text{Na}^+$  sérico y la PPC fue significativa en el grupo 2 después de las primeras 8 hrs de tratamiento ( $r=0.2$ ,  $r^2=0.04$ ,  $p < 0.002$ ). Con el tiempo la PIC y la PPC no difirieron significativamente entre los grupos sin embargo para mantener la PIC por debajo de 15 mmHg, el grupo 2 recibió significativamente menos intervenciones ( $p < 0.02$ ). En el grupo 2 los pacientes tuvieron menor tiempo de estancia en la unidad de cuidado intensivo (11.6 +/- 6.1 vs 8.0 +/- 2.4 días  $p = 0.04$ ), y menos duración de la ventilación mecánica ( 9.5 +/- 6.0 vs 6.9 +/- 2.2 días;  $p = 0.1$ ). El grupo 1 recibió menos sodio (8.0 +/- 4.5 vs 11.5 +/- 5.0 mmol/kg/día  $p = 0.05$ ) y mayor cantidad de líquidos durante las primeras 24 hrs (2850 +/- 1480 vs 2180 +/- 770 mls/m<sup>2</sup>,  $p = 0.05$ ). De igual manera, el grupo 1, presentó con más frecuencia síndrome de insuficiencia respiratoria (SIRPA) (4 vs 0 pacientes,  $p = 0.1$ ) y más de dos complicaciones (6 vs 1 paciente,  $p=0.09$ ). La sobrevida y la estancia hospitalaria total fue similar en ambos grupos.<sup>(30)</sup>

La solución salina hipertónica ha sido utilizada también en otras enfermedades que cursan con HEC, por ejemplo, Suárez, evaluó el efecto de un bolo intravenoso de solución salina al 23.4% (8008 mOsm/L) en pacientes con hipertensión intracraneal refractaria secundaria a diferentes patologías intracraneales. El estudio realizado fue una revisión retrospectiva y se incluyeron 8 pacientes de la unidad de cuidados intensivos de neurociencias de un hospital universitario en Baltimore, y un total de 20 episodios de HEC refractaria a la terapia convencional. Cinco pacientes tenían hemorragia subaracnoidea (HSA), un paciente TCE severo, otro paciente tenía un tumor cerebral y otro más hemorragia espontánea de los ganglios basales. Siete pacientes tenían catéter intraventricular y uno de ellos un dispositivo subaracnoideo para medir la presión. Se monitorizó continuamente la PIC promedio, las concentraciones séricas de sodio, la PAM, la PPC, la presión venosa central y el gasto urinario, antes y después de la administración de SSH. Se examinaron postmortem los cerebros de dos pacientes. Todos los pacientes recibieron un bolo intravenoso de 30 ml de sol. salina al 23.4%. en una infusión de 15 a 20 minutos, vía catéter venoso central, en cualquier momento en el que se determinó que el paciente tenía HEC refractaria. Las concentraciones séricas de sodio se midieron cada 2 hrs. Se documentó el tiempo en el que la PIC elevada máxima tardó en disminuir el 50%, así como el tiempo que tardó la PIC en alcanzar valores por debajo de 20 mmHg una vez recibido el tratamiento. Así mismo, registraron el tiempo transcurrido de la administración de la SSH a que la PIC volvió a elevarse por arriba de 20 mmHg. El estudio reportó una disminución significativa ( $p < 0.05$ ) de un promedio de 41.5 mmHg antes de la SSH a 17 mmHg a la hora, 16 mmHg a las 2 hrs y de 14 mmHg a las 3 hrs después de su administración. En 80% de los casos, la PIC disminuyó más del 50% del valor pretratamiento, con una duración de  $21.2 \pm 10.3$  min. La PIC disminuyó a menos de 20 mmHg en 65% de los casos y el tiempo promedio en el que volvió a elevarse por arriba de este valor fue de  $6.3 \pm 4.9$  hrs. Hubo un incremento significativo en la PPC, de  $64.7 \pm 19$  mmHg antes de la SSH, a  $85.6 \pm 18$  mmHg a la hora y  $83 \pm 18$  mmHg a las 3 hrs de

recibida la SSH. No hubo diferencias significativas en las otras variables medidas y en el examen postmortem no se evidenciaron cambios en la sustancia blanca o colecciones subdurales.<sup>(25)</sup>

Peterson realizó una revisión retrospectiva de 68 pacientes con TCE severo, con el fin de determinar los efectos de una infusión continua con SSH en el control de la PIC así como describir los efectos fisiológicos de la misma cuando se administra a pacientes pediátricos con TCE severo cerrado. Los pacientes incluidos en el estudio, cumplían con los siguientes criterios: TCE severo cerrado, tomografía axial computada (TAC) que mostraba lesión difusa y/o lesión con efecto de masa en el cerebro y con la colocación de un monitor de PIC, entendiéndose por HIC la presión mayor de 20 mmHg. Todos los pacientes recibieron manejo convencional para la HIC, además de un infusión continua de SSH (506 mosm/L) para elevar la osmolaridad sérica al nivel requerido para reducir la PIC por debajo de 20 mmHg y por debajo de 15 mmHg en pacientes con la fontanela permeable, además de mantener una PPC de 50 mmHg en lactantes y de 60-70 mmHg en niños mayores. En este estudio se postuló que habría 41 pacientes sobrevivientes y hubieron 58. El valor Z (se consideró una  $p < 0.05$ ) fue de 6 y el valor W (el promedio de incremento o disminución en el número de sobrevivientes por 100 pacientes tratados) de 17. La edad promedio fue de 8 años y dos tercios de los pacientes eran del género masculino. Como grupo, estos pacientes sufrieron de lesiones traumáticas severas y 68% de los pacientes fueron atropellados por un vehículo de motor. La concentración sérica de sodio promedio para todos los pacientes fue de 160 +/-10 mEq/L (IC 95%). La concentración sérica de sodio más alta se presentó en 3 pacientes y fue de 182 mEq/L. La osmolaridad sérica promedio fue de 331 +/-24 mosm/L (IC 95%). La osmolaridad sérica más alta, se midió en dos pacientes y fue de 382 mosm/L. De los pacientes con valores de sodio entre 160-169 mEq/L, 14 de 19 (72%) tuvieron de buena a regular sobrevida (sic). Cuatro de siete pacientes (57%) con valores de sodio entre 170-179 mEq/L, tuvieron de buena a regular sobrevida (sic). Así mismo, todos los pacientes con sodio mayor a 180 mEq/L tuvieron resultados muy pobres (sic). Las

concentraciones séricas de creatinina correlacionaron con valores de sodio ( $r^2=0.20$  ;  $p < 0.001$ ) y con la osmolaridad ( $r^2= 0.18$  ;  $p < 0.001$ ). Sin embargo, ningún paciente desarrolló insuficiencia renal. Durante las primeras 72 hrs, la PIC se controló en valores por debajo de 20 mmHg en el 93% del tiempo, entre 21-30 mmHg en el 5% del tiempo y por arriba de 30 mmHg en el 2% del tiempo. La estancia promedio de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos fue de 17.4 días. Diez pacientes, ocho masculinos y 2 femeninos murieron. Dos de estos niños murieron por edema cerebral severo, cinco de choque séptico y FOM, dos de SIRPA y uno más de contusión miocárdica documentada por ecocardiograma y arritmias ventriculares. Se había predicho que cinco de estos pacientes vivirían en base a la escala de probabilidad de sobrevivida (TRISS). Sin embargo estas muertes no pueden atribuirse a la SSH ya que sus efectos en el sistema inmune aún no son bien comprendidos. En cuanto a la calidad de sobrevivida del grupo de pacientes estudiado, 74% se recuperaron completamente o quedaron con déficits neurológicos moderados, 11% sufrieron déficits neurológicos severos o permanecieron en estado vegetativo y 15% de los pacientes murieron. Los autores sugieren que el uso juicioso de la SSH es una forma eficaz y segura de manejar la HEC en el TCE en pediatría, sin embargo, se requieren de mas estudios para verificar y delinear el papel de la SSH en TCE, antes de recomendar su uso en forma abierta.<sup>(23)</sup>

## OBJETIVO

El objetivo principal de la presente revisión fue el de establecer si la solución salina hipertónica al 3% es más eficaz y segura que el manitol al 20% en el manejo de la hipertensión intracraneal secundaria a TCE en niños.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Ensayos clínicos controlados, aleatorizados y cegados, realizados en pacientes con TCE severo de 0 a 18 años, que comparen el manitol al 20% vs SSH al 3% para manejo de la HEC.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura nacional e internacional a través de los buscadores de MEDLINE, LILACS, EMBASE, ARTEMISA, COCHRANE y literatura gris, reportada de 1993 al 2003.

## DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Como se mencionó en los antecedentes, el manitol es el agente osmótico más comúnmente utilizado en la actualidad para el control de la PIC. Aunque el mecanismo exacto de acción todavía no se conoce, se presume que deshidrata el parénquima cerebral a través de intercambio osmótico de líquido. Se ha desarrollado un gran interés en el uso de la SSH como un agente alternativo para controlar la PIC, por muchas razones. Primero, el menor volumen requerido para la resucitación con líquidos, hace que sea práctica y eficiente para administrar en el ámbito prehospitalario. En segundo lugar, el manitol se ha asociado ampliamente a efectos adversos como insuficiencia renal aguda (IRA), hiperkalemia, hipotensión y episodios de rebote de la PIC, entre otros.

Conforme se incrementa la osmolaridad sérica por arriba de 320 mOsm/L, se incrementa la frecuencia de aparición de efectos adversos, por lo que se limita la utilidad del manitol en pacientes con HEC secundaria a TCE severo.

Estos dos agentes aparentemente crean un gradiente osmolar y producen cierto grado de deshidratación tisular; pareciera que existen solo diferencias sutiles en sus respectivos mecanismos de acción y sin embargo la traducción clínica de estas diferencias aún no es muy clara.

Los estudios que comparan la eficacia del manitol y de la SSH son muy pocos. Existen múltiples modelos básicos, probando no sólo la eficacia de la SSH en el

manejo de la PIC, sino también como medida de apoyo en el choque hipovolémico que en muchas ocasiones se encuentra presente en los pacientes politraumatizados con TCE severo.

#### MODELOS BÁSICOS QUE COMPARAN LA SSH CON EL MANITOL EN EL MANEJO DE LA PIC. (TABLA 1)

Freshman y cols. compararon la SSH al 7.5% vs manitol para el tratamiento de lesión cerebral aguda en ovejas. Los animales fueron invadidos para monitorización hemodinámica y de la PIC, así como para la administración de líquidos. La elevación en la PIC (20-25 mmHg) se indujo mediante un globo en el espacio epidural por un lapso de 1 hr. A todos los animales se les administró un bolo de 250 ml de SSH o de manitol y se monitorizaron por dos hrs. No se encontraron diferencias significativas en el estado hemodinámico de ambos grupos. La PIC disminuyó en el mismo grado en ambos grupos durante las dos horas de observación (SSH = 11+/- 3.8 mmHg; manitol = 8 +/- 2 mmHg). El contenido de agua cerebral fue casi el mismo. La SSH al 7.5% fue igual de efectiva en tratar la HEC causada por la lesión ocupativa cerebral, cuando se comparó con el manitol al 20%. Además la SSH mostró un beneficio adicional en la resucitación cardiovascular asociada a choque hemorrágico ya que se requirió de una menor infusión de volumen.<sup>(31)</sup>

Berger y cols. estudiaron en conejos la reducción de la PIC postraumática, comparando la SSH al 7.2% con 10% de dextran con manitol al 20%. A los animales se les indujo experimentalmente una lesión cerebral focal con el objetivo de condicionar un edema cerebral vasogénico. La HEC resultante se estandarizó en todos los conejos mediante la insuflación de un balón a nivel epidural, hasta obtener una PIC de 17 mmHg. Se administró vía intravenosa cualquiera de las dos soluciones. Después de la primera inyección, la disminución de la PIC fue mas sostenida en los conejos que recibieron manitol que en los que recibieron SSH, efecto que no se observó con las inyecciones siguientes. La presión sistémica se incrementó después de la inyección de SSH y tendió a disminuir con el manitol.

Hubo elevaciones transitorias en la osmolaridad, en la presión coloidosmótica y en el sodio sérico, siendo más pronunciados en el grupo de SSH. Los resultados del estudio demostraron que la SSH es igual de efectiva que el manitol para reducir la PIC ( $p = 0.054$ ), sin embargo, por las potentes propiedades hemodinámicas de la SSH en el choque de origen circulatorio, la administración de esta solución en los pacientes con múltiple trauma y TCE severo, puede tener una ventaja adicional en la prevención de la lesión isquémica secundaria cerebral.<sup>(32)</sup>

Qureshi y cols, compararon el manitol al 20% con la SSH al 3% y al 23.4% en perros con hematoma intraparenquimatoso. Los tres resultaron igualmente eficaces en la reducción de la PIC, en el grupo que recibió SSH al 23.4%, de  $27.6 \pm 4$  a  $11.0 \pm 2$  mmHg ( $p = 0.001$ ), en el que recibió SSH al 3% de  $23.7 \pm 3$  a  $14.7 \pm 2$  mmHg ( $p = 0.009$ ) y en de manitol, de  $25.6 \pm 3$  a  $15.9 \pm 4$  mmHg ( $p = 0.02$ ). Comparado con los valores basales, la PIC disminuyó significativamente en los 2 grupos que recibieron SSH, pero no en el grupo que recibió manitol a los 15 min. después de la administración del tratamiento. Se observó un incremento gradual en la PIC en los grupos que recibieron SSH al 23.4% y manitol, solo en el que recibió SSH al 3% la disminución de la PIC fue mas sostenida, durando hasta 120 minutos ( $18.0 \pm 2$  mmHg,  $p = 0.02$ ). No hubo diferencias significativas en el flujo sanguíneo cerebral regional, en la extracción de  $O_2$ , o en el consumo de este en ningún momento y con ninguno de los 3 grupos (no se refieren valores puntales).<sup>(33)</sup>

Mirski y cols., realizaron un estudio en que se comparó la reducción de la HEC con SSH vs manitol, en modelos roedores con lesión cerebral aguda, encontrándose que tanto el manitol como la SSH redujeron la PIC, sin embargo, la disminución observada con la SSH fue mas efectiva, 53.9% de reducción contra un 35.0% ( $p < 0.01$ ) y más prolongafo, hasta mas de 500 minutos mientras que los animales tratados con manitol regresaron al PIC basal al cabo de 120 minutos ( $p < 0.01$ ).<sup>(34)</sup>

## MODELOS BÁSICOS QUE EVALUAN EL USO DE LA SSH PARA CONTROL DE LA PIC. (TABLA 2)

Sheikh y cols. encontraron que se requerían volúmenes menores de SSH al 7.5% (14 +/- 2 mL/kg) y de una solución hipertónica pero con menor contenido de sodio llamado "Isosal" (19 +/- 5 mL/kg), en comparación con la solución de SRL (35 +/- 5 mL/kg) durante la resucitación en ovejas sometidas experimentalmente a choque hemorrágico y TCE. La PEC a las 2 hrs. de iniciada la resucitación fue significativamente mas baja en los grupos que recibieron Isosal (7 +/- 1 mmHg) y SSH (4 +/- 1 mmHg), comparado con el grupo que recibió SRL (11 +/- 2 mmHg). De igual manera, ambas soluciones (Isosal y SSH al 7.5%) tuvieron efectos similares en el estado hemodinámico y en la PIC, sin embargo la SSH indujo un mayor grado de deshidratación cerebral y las ovejas manejadas con Isosal tuvieron un menor incremento en el sodio sérico.<sup>(35)</sup>

Existe otro estudio, en gatos, en el que De Witt y cols. tenían como objetivo investigar los efectos de la SSH para resucitación, después de hipotensión leve hemorrágica combinada con lesión traumática cerebral por percusión de líquido. Se compararon los resultados de la administración de SSH al 3% con solución salina al 0.9% con 10% de hidroxietil. Los autores observaron que ninguna de las dos soluciones restauró la entrega cerebral de oxígeno a los 60 y 120 minutos ( $p < 0.01$  y  $p < 0.005$  respectivamente). Aunque el trauma solo o la hemorragia por separado alteran la actividad electroencefalográfica, la combinación de ambos produce disminución significativa en la actividad electroencefalográfica a los 60 y 120 minutos después de la reanimación, sugiriendo que la entrega cerebral de oxígeno es inadecuada con cualquiera de los líquidos administrados. Por esto, concluyeron que la lesión traumática del cerebro elimina el incremento del flujo cerebral compensatorio y ninguna de las dos soluciones estudiadas restablece el flujo cerebral sanguíneo o la actividad electroencefalográfica después de hipotensión por hipovolemia en el TCE severo.<sup>(36)</sup>

Taylor y cols, en un modelo de TCE y choque hemorrágico en cerdos, se comparó el manejo de SSH vs SRL, encontrando que ambos reestablecieron la PAM y el gasto cardíaco (GC) a los niveles basales. Sin embargo, durante el choque, el cerebro lesionado sufrió hipoxia severa, y la administración de SSH restauró la oxigenación cerebral, mientras que la SRL no ( $p < 0.002$ ).<sup>(37)</sup>

Anderson y cols. realizaron un estudio en 23 ovejas a las que se sometió experimentalmente a hemorragia y a una lesión criogénica en la región parietal, recibiendo un bolo inicial de SRL vs SSH. El GC se mantuvo mediante soluciones de base con SRL por un lapso de 2 hasta 24 hrs. Los requerimientos de líquidos durante todo el estudio fueron menores en el grupo que recibió SSH. La PIC inicial fue menor en este grupo también ( $p < 0.01$ ). El contenido de agua cerebral fue similar en los dos grupos. El flujo sanguíneo en el lóbulo parietal lesionado y el no lesionado fue menor para el grupo que recibió SSH ( $p < 0.05$ ) a las 2 hrs. de la infusión, sin encontrarse diferencias significativas a las 24 hrs. Por lo que los autores concluyeron que se requirió menos volumen inicialmente y durante todo el estudio en el grupo que recibió SSH y que la PIC inicial más alta en el grupo de SRL se debió probablemente a la necesidad de mayor volumen de líquido en este grupo, para mantener euvolémico al animal.<sup>(38)</sup>

Otro estudio relevante en animales, realizado por Qureshi y cols., en donde se estudiaron las presiones intraparenquimatosas en la cavidad craneal durante y después de la formación experimental de hemorragia intracerebral en perros. No se observó una diferencia significativa entre el sodio sérico basal y después de la formación del hematoma. Comparado con los valores pretratamiento ( $146 \pm 2.8$ ) si hubo un incremento significativo en el sodio sérico ( $181.3 \pm 10.2$ ,  $p = 0.007$ ) a los 15 minutos de la administración de la SSH al 23.4% y que persistieron por más de 3 hrs. Después de la administración de la SSH hubo una reducción inmediata en la presión intraparenquimatosas de todas las regiones monitorizadas. Comparadas con los valores pretratamiento la presión intraparenquimatosas se redujo significativamente en la región perihematoma ( $48.9 \pm 6.0$  vs  $34.4 \pm 6.5$ ,

$p < 0.01$ ), en la lóbulo frontal ipsilateral (37.6 +/- 7.6 vs 26.9 +/- 6.5,  $p < 0.01$ ), lóbulo contralateral (37.6 +/- 8.1 vs 26.0 +/- 6.4,  $p < 0.01$ ) y en el cerebelo (37.6 +/- 7.8 vs 27.4 +/- 6.8,  $p < 0.01$ ), 15 minutos después de la administración de SSH. Comparado con los valores pretratamiento, la PPC fue mayor en la región perihematoma (33.1 +/- 10.0 vs 40.6 +/- 13.7,  $p < 0.05$ ) pero no fue significativamente diferente en el lóbulo frontal ipsilateral (46.1 +/- 10.0 vs 49.1 +/- 12.0), en el lóbulo contralateral (45.9 +/- 11.2 vs 49.9 +/- 12.7) ni en el cerebelo (45.1 +/- 11.8 vs 47.6 +/- 13.4) a los 15 minutos de haber administrado la SSH. Por lo anterior, concluyeron que una sola dosis de SSH al 23.4% reduce efectivamente la presión intraparenquimatosa en todas las regiones del cerebro.<sup>(39)</sup>

#### ENSAYOS CLINICOS CON SSH PARA CONTROLAR LA PIC (TABLA 3 y 4)

Aunque existen muchos estudios animales demostrando la eficacia de la SSH en la reducción de la PIC, los ensayos clínicos en humanos son muy pocos y se encuentran limitados, en términos generales, a pacientes que han fallado a la terapia convencional.

Worthley y cols. en 1988, reportaron dos pacientes con TCE severo e HEC intratable, que fueron exitosamente tratados con 20 ml de SSH al 29.2%. Ambos tuvieron elevaciones en la PIC que no respondieron al manejo con manitol, y cada uno experimentó una disminución en el gasto urinario después de la administración de éste. A los pacientes se les manejaron pequeños bolos de SSH con una disminución inmediata y dramática de la PIC. Este estudio es relevante como antecedente, ya que se realizó en 1988.<sup>(28)</sup>

El siguiente, es un estudio realizado por Fisher y cols. en 1992 y aunque la presente revisión es de los últimos 10 años, vale la pena mencionarlo, puesto que es un estudio realizado en niños, y éstos son muy pocos. Dieciocho pacientes pediátricos que sufrieron de TCE severo, fueron incluidos en un estudio doble ciego, de brazos cruzados, comparando los efectos de la SSH al 3% con los efectos de solución salina al 0.9% en la PIC. Después de la reanimación, cada

paciente recibió un bolo de cada concentración de solución salina y la PIC fue monitorizada cada 2 hrs. La PIC promedio antes de la administración de solución salina al 0.9% fue de 19.3 mmHg y posteriormente de 20.0 mmHg en las dos horas siguientes a la administración de la solución ( $p = 0.32$ ). La PIC promedio antes de la SSH al 3% fue de 19.9 mmHg y en las dos horas siguientes a la administración de 15.8 mmHg ( $p= 0.003$ ). La presión venosa central (PVC) no cambio significativamente en ninguno de los dos grupos y no se hicieron mediciones para valorar la función renal. Las concentraciones séricas de sodio incrementaron en las 18 administraciones de SSH al 3% y la máxima medición de sodio ocurrió a los 30 minutos de la administración de la solución. Los autores concluyeron que la SSH al 3% disminuye significativamente la PIC después del TCE cuando se compara con solución salina. No documentaron deshidratación intravascular, tomando como parámetro PVC.<sup>(27)</sup>

Einhaus y cols. reportaron una experiencia similar en un paciente con TCE e HEC refractaria al manitol. Hubo un descenso de más del 50% en la PIC con un bolo único de SSH al 7.5%.<sup>(40)</sup>

Hartl y cols. realizaron un estudio para probar la eficacia de la administración de SSH al 7.5% combinada con una solución con hidroxietil al 6% para el tratamiento de la HEC resistente en pacientes con TCE severo. Seis pacientes fueron incluidos en este estudio, todos tenían PIC por arriba de 25 mmHg y PPC por debajo de 60 mmHg y recibieron de una a 10 infusiones de 250 ml de este preparado. Se observó que los pacientes tuvieron un descenso en la PIC de un 44% en la PIC y un incremento en la PPC de un 38% a los 30 minutos de administrada la solución, y esto sin afectar la presión arterial o los gases sanguíneos.<sup>(41)</sup>

El siguiente es un estudio que comparó a la SSH al 7.5% con el manitol al 20% durante procedimientos neuroquirúrgicos, es el realizado por Gemma y cols. Después del tratamiento la osmolaridad incrementó en los pacientes tratados

con SSH (316.6 +/- 9.3 vs 304.0 +/- 12.0 mOsm/kg,  $p < 0.001$ ). No hubo diferencia en la presión lumbar del LCR en ambos grupos y paulatinamente fue disminuyendo ( $p = 0.0056$ ), sin ninguna diferencia entre los dos tratamientos. Los autores demostraron que la SSH es tan efectiva como el manitol en reducir la presión lumbar del LCR durante procedimientos neuroquirúrgicos electivos y estando los pacientes bajo anestesia general.<sup>(42)</sup>

Otro estudio interesante es el realizado por Suarez y cols. en que describe ocho pacientes en los que se utilizó SSH para tratar HEC refractaria al manitol. Sólo uno de estos pacientes tenía TCE, varios tenían HSA y uno un tumor cerebral. En total, veinte episodios de HEC aguda sin respuesta al tratamiento estándar, fueron manejados cada uno con 30 ml de SSH al 23.4%. Se observó un descenso en la PIC de un promedio de 41.5 mmHg a 17 mmHg ( $p < 0.05$ ), durando este efecto varias horas. Resultó interesante en este estudio, que no hubiera elevación en el sodio sérico después de repetidas administraciones. Los autores sugieren que la mayor eficacia de la SSH sobre el manitol puede estar relacionada con un coeficiente de reflexión mayor y una mejor capacidad de la barrera hematoencefálica para excluir el cloruro de sodio, así mismo notaron la habilidad de la SSH para deshidratar los eritrocitos y el endotelio cerebrovascular.<sup>(25)</sup>

Los mismos autores realizaron un análisis retrospectivo de 29 pacientes con HSA secundaria a aneurisma e hiponatremia, que recibieron una infusión continua de SSH al 3% para reestablecer los niveles normales de sodio. Ellos observaron que mejoró el estado hemodinámico sin efectos adversos secundarios al incremento en el sodio sérico. Sin embargo no se usaron parámetros de hemodinamia cerebral para valorar la respuesta en los pacientes.<sup>(41)</sup>

Simma y cols. reportaron que la SSH al 1.7% fue superior a la SRL en el manejo de 32 niños con TCE durante las primeras 72 hrs. posteriores al trauma. El incremento en el sodio sérico se correlacionó significativamente con disminución de la PIC e incremento en la PPC (grupo SRL:  $r = - 0.13$ ,  $r^2 = 0.02$ ,  $p < 0.03$ ;

grupo SSH  $r = -0.29$ ,  $r^2 = 0.08$ ,  $p < 0.001$ ). Además, los niños tratados con SSH requirieron menos intervenciones adicionales para lograr mantener la PIC ( $p < 0.02$ ), tuvieron menos complicaciones y una estancia mas corta en la unidad de cuidados intensivos (11.6 +/- 6.1 vs 8.0 +/- 2.4 días;  $p = 0.04$ ). Este estudio es especialmente relevante por varias razones, primero porque es uno de los pocos estudios clínicos realizados en niños, que anteriormente habían sido excluidos. Además de que los pacientes recibieron SSH por un lapso de 72 hrs, a diferencia de la mayoría de los estudios en que generalmente se usan bolos o infusiones cortas.<sup>(30)</sup>

Qureshi y cols. no solo han destacado por los estudios que han realizado en animales, también sobresale un estudio realizado en 27 pacientes en que se utilizó una infusión de SSH con acetato para el tratamiento del edema cerebral, secundario no solo a TCE sino también a eventos neuroquirúrgicos, infarto cerebral y hemorragia endocraneana no traumática. Se observó una reducción en la PIC media durante las 12 primeras horas de la infusión, correlacionándose el incremento del sodio sérico con la disminución en la PIC, sin embargo este efecto solo se observó en los pacientes con TCE ( $r^2 = 0.91$ ,  $p = 0.03$ ), y edema postoperatorio ( $r^2 = 0.82$ ,  $p = 0.06$ ). Sin embargo, en pacientes con TCE, el efecto benéfico de la SSH en la PIC duró poco y después de 72 hrs de infusión, 4 pacientes requirieron de pentobarbital intravenoso debido al pobre control de la PIC. Lo que también fue evidente en 21 pacientes, y se documentó tomográficamente, es que el desplazamiento de la línea media cerebral se disminuyó con el uso de la SSH.<sup>(19)</sup>

Shackford y cols. compararon a la SSH y con la SRL en la resucitación de 34 pacientes con TCE, y no pudieron validar la hipótesis de que la SSH disminuiría la PIC y por tanto los pacientes requerirían menos intervenciones médicas para mantener la PIC en límites normales (SSH: 31 +/- 4 y SRL 11 +/- 3,  $p < 0.01$ ), no encontrando ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las dos soluciones. Sin embargo, dado que la muestra fue muy pequeña y dada la

disparidad entre los mecanismos de lesión de los pacientes y por ende de su gravedad, no se pudo llegar a ninguna conclusión en la eficacia de la SSH o la SRL. Los datos sugieren que la SSH puede ser utilizada de una forma segura con otras modalidades de tratamiento en pacientes con TCE severo, siempre y cuando se monitoricen la concentración sérica de sodio y la osmolaridad sérica, sobre todo cuando las infusiones sean prolongadas.<sup>(29)</sup>

Horn y cols. estudiaron prospectivamente los efectos de un bolo de SSH al 7.5% en 48 episodios de HEC en 10 pacientes con HSA traumática. Cada uno de los pacientes se consideró traumático tanto a barbitúricos como a manitol. Ellos observaron una disminución en la PIC de un promedio de 33 mmHg hasta 19 mmHg después de una hora, con el incremento en la PPC correspondiente. La PIC se mantuvo controlada por un tiempo promedio aproximado de 3 hrs, con los bolos subsecuentes igual de efectivos. Los valores de sodio sérico promedio aumentaron solamente 2 mEq/L, de 141 a 143 mEq/L.<sup>(43)</sup>

Khanna y cols. usaron una infusión continua de SSH al 3% en pacientes pediátricos con TCE severo e HEC refractaria a otras modalidades terapéuticas, incrementando continuamente el sodio sérico lo necesario para mantener la PIC dentro de límites normales. El valor de sodio sérico en promedio fue de 170 mEq/L. La osmolaridad promedio mas alta fue de 364.8 mOsm/L, el incremento en el sodio sérico fue significativo a las 24, 48 y 72 hs ( $p < 0.01$ ) y significativamente hubo una disminución en la PIC a las 6, 12, 24, 48 y 72 hrs. ( $p < 0.01$ ). Así mismo hubo un incremento significativo en la PPC a las 6, 12, 24, 48 y 72 hrs. ( $p < 0.01$ ), por lo que se concluyó que el incremento en la concentración de sodio sérico, disminuye la PIC e incrementa la PPC. La sobrevida de todos los pacientes fue excelente, y no se documentaron efectos adversos. Solo 10 pacientes fueron incluidos, y no se usaron controles. Este mismo grupo retrospectivamente revisó 68 pacientes en que se había administrado SSH al 3% como una infusión continua para controlar la PIC y encontraron que se pudo lograr un control adecuado, aunque hubieran fallado otros métodos utilizados. Sólo tres pacientes murieron

de HEC severa, que era menos del porcentaje esperado, dada la severidad de las lesiones.<sup>(23)</sup>

En el ensayo clínico realizado por Peterson y cols. en 68 pacientes pediátricos con TCE cerrado, se demostró que una infusión intravenosa de SSH al 3% incrementó los niveles séricos de sodio necesarios para reducir la PIC por debajo de 20 mmHg. En este estudio se postuló que habría 41 pacientes sobrevivientes y hubieron 58. El valor Z (se consideró una  $p < 0.05$ ) fue de 6 y el valor W (el promedio de incremento o disminución en el número de sobrevivientes por 100 pacientes tratados) de 17. La edad promedio fue de 8 años y dos tercios de los pacientes eran del género masculino. Como grupo, estos pacientes sufrieron de lesiones traumáticas severas y 68% de los pacientes fueron atropellados por un vehículo de motor. La concentración sérica de sodio promedio para todos los pacientes fue de 160 +/-10 mEq/L (IC 95%). La concentración sérica de sodio más alta se presentó en 3 pacientes y fue de 182 mEq/L. La osmolaridad sérica promedio fue de 331 +/-24 mosm/L (IC 95%). La osmolaridad sérica más alta, se midió en dos pacientes y fue de 382 mosm/L. De los pacientes con valores de sodio entre 160-169 mEq/L, 14 de 19 (72%) tuvieron de buena a regular sobrevida (sic). Cuatro de siete pacientes (57%) con valores de sodio entre 170-179 mEq/L, tuvieron de buena a regular sobrevida (sic). Así mismo, todos los pacientes con sodio mayor a 180 mEq/L tuvieron resultados muy pobres (sic). Las concentraciones séricas de creatinina correlacionaron con valores de sodio ( $r^2= 0.20$  ;  $p < 0.001$ ) y con la osmolaridad ( $r^2= 0.18$  ;  $p < 0.001$ ). Sin embargo, ningún paciente desarrolló insuficiencia renal. Durante las primeras 72 hrs, la PIC se controló en valores por debajo de 20 mmHg en el 93% del tiempo, entre 21-30 mmHg en el 5% del tiempo y por arriba de 30 mmHg en el 2% del tiempo. La estancia promedio de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos fue de 17.4 días. Diez pacientes, ocho masculinos y 2 femeninos murieron. Dos de estos niños murieron por edema cerebral severo, cinco de choque séptico y FOM, dos de SIRPA y uno más de contusión miocárdica documentada por ecocardiograma y arritmias ventriculares. Se había predicho que cinco de estos pacientes vivirían

en base a la escala de probabilidad de supervivencia (TRISS). Sin embargo estas muertes no pueden atribuirse a la SSH ya que sus efectos en el sistema inmune aún no son bien comprendidos. En cuanto a la calidad de supervivencia del grupo de pacientes estudiado, 74% se recuperaron completamente o quedaron con déficits neurológicos moderados, 11% sufrieron déficits neurológicos severos o permanecieron en estado vegetativo y 15% de los pacientes murieron. Los autores sugieren que el uso juicioso de la SSH es una forma eficaz y segura de manejar la HEC en el TCE en pediatría, sin embargo, se requieren de más estudios para verificar y delinear el papel de la SSH en TCE, antes de recomendar su uso en forma abierta. Por lo que se concluyó que el tratamiento fue efectivo para disminuir la PIC, misma que se mantuvo en límites normales la mayoría del tiempo. Sólo tres pacientes (4%) murieron de HEC incontrolable. No se observaron efectos adversos por la hiperosmolaridad sérica, tales como insuficiencia renal, edema pulmonar o mielinolisis pontina.<sup>(23)</sup>

Munar y cols. por su parte estudiaron los efectos hemodinámicos de la SSH al 7.2% en pacientes con TCE y elevación de la PIC. La PIC disminuyó en un 30% ( $p = 0.0001$ ) durante todo el período de estudio. Durante la primera hora después de la infusión, la PPC ( $p \leq 0.04$ ) y el GC ( $p \leq 0.01$ ) incrementaron, mientras que la resistencia vascular periférica disminuyó ( $p \leq 0.05$ ). Una vez más, el estudio apoya la hipótesis de que la SSH ejerce su efecto en la disminución de la PIC, en parte por un mecanismo osmótico secundario a la elevación del sodio sérico de los pacientes.<sup>(44)</sup>

Otro estudio, es el realizado por Berger y cols. en septiembre del 2002, en el que se estudió el efecto de la SSH y la craneotomía descompresiva en niños con HEC secundaria a TCE severo. Dos pacientes pediátricos que fueron admitidos en una unidad de cuidados intensivos tras sufrir un TCE severo y recibieron tratamiento estándar para control de PIC (intubación, ventilación controlada, elevación de la cabeza a 30°, normotermia, sedación, relajación, tiopental y manitol) y que tuvieron deterioro en la PIC y la PPC a pesar de estas medidas, fueron incluidos

en el estudio. Se les administró un bolos único de SSH al 20% vía central. Ambos pacientes requirieron de varios bolos de SSH para mantener la PIC por debajo de 20 mmHg, sin embargo los dos requirieron de craniectomía descompresiva para lograr un control adecuado de la PIC. Los autores concluyeron que la SSH administrada a dosis bajas, no tiene efectos adversos y aparentemente logra controlar mejor la PIC y la PPC que el manitol. Sin embargo, se requieren de estudios posteriores para analizar la posibilidad de alternar el uso de ambos agentes osmóticos, tratando de prolongar el efecto osmótico y evitando el fenómeno de rebote del manitol.<sup>(45)</sup>

Finalmente el último artículo encontrado mediante la revisión de la literatura, en el que se compara la SSH al 7.5% y el manitol al 20%, es el realizado por Vialet y cols. en el que los autores evalúan el beneficio clínico de aumentar la carga osmótica con la SSH administrada para el tratamiento de episodios de PIC refractaria en pacientes con TCE severo, además de comparar esta respuesta con el manitol al 20%. Hubo un total de 20 pacientes que persistieron con PIC elevada a pesar de sedación profunda, estado hemodinámico óptimo, y en algunos casos hasta drenaje de LCR. Se aleatorizaron para recibir el mismo volumen de SSH al 7.5% y de manitol al 20%. Las variables que se midieron en este estudio para determinar el éxito del manejo con cada solución, fue el número y la duración de episodios de HEC por día durante el período de estudio. Los pacientes que recibieron SSH tuvieron un promedio de episodios de HEC al día de 6.9 +/- 5.6 contra 13.3 +/- 14.6 del grupo que recibió manitol. Y la duración diaria fue de 67 +/- 85 minutos contra 131 +/- 123 minutos respectivamente. Finalmente el promedio de falla clínica fue significativamente menor en el grupo de SSH, con uno de 10 pacientes vs 7 de 10 pacientes ( $p < 0.01$ ).<sup>(14)</sup>

## SSH COMO PARTE DE LA REANIMACION EN EL CHOQUE HEMORRÁGICO

Ahora bien, el TCE muy frecuentemente ocurre asociado a trauma múltiple y suele estar acompañado de choque hemorrágico. Más aun, el TCE por si solo puede alterar la respuesta compensatoria cardiaca y vascular al choque, con la

resultante hipotensión severa, aun sin hemorragia. El cerebro lesionado es especialmente susceptible a la lesión isquémica secundaria a hipoperfusión, y los períodos de hipotensión o hipoxia exacerban la lesión original o crean áreas adicionales comprometidas, distantes del sitio original. Estas zonas de lesión cerebral secundaria se ven favorecidas por la expansión de volumen que mejora su irrigación. Sin embargo, la expansión de volumen agresiva debe ser regulada cuidadosamente para evitar el edema cerebral secundario con la resultante HEC, un fenómeno que ha sido ampliamente demostrado con infusiones grandes de soluciones hipotónicas.

Vassar y cols. fueron de los primeros investigadores que evaluaron la SSH como manejo en el área prehospitalaria. Le agregaron dextran a la SSH con la finalidad de potenciar su efectos hemodinámicos favorables. Inicialmente, en 1991, reportaron a 20 pacientes de TCE que fueron transportados en helicóptero y que fueron aleatorizados para recibir la SSH al 7.5% con dextran al 4.2% o SRL, seguidos de SRL requerido para mantener la presión sistólica en por lo menos 100 mmHg. Ellos observaron un incremento estadísticamente significativo en la presión sistólica (SSH: 34 +/- 46 vs SRL: 11 +/- 49 mmHg,  $p < 0.03$ ) y una mayor sobrevida en aquellos pacientes que recibieron la SSH (60% vs 48%,  $p < 0.001$ ). El estudio se consideró limitado por el tamaño de la muestra, además de que el grupo que recibió SRL, tuvo más TCE severos, haciendo que la supuesta mejor sobrevida en el grupo contrario fuera difícil de interpretar.<sup>(46)</sup>

En otro estudio realizado por el mismo autor, se comparó SRL, SSH al 7.5%, SSH al 7.5% más 6% de dextran y SSH al 7.5% más 12% de dextran, administrándose igualmente en el sitio donde ocurrió el traumatismo o durante el traslado. El incremento en la presión arterial sistólica fue significativamente mayor en los grupos que recibieron SSH, y no se observó que en los grupos que recibieron la combinación de la SSH con dextran se incrementara más la presión sistólica.<sup>(47)</sup>

Otro autor que ha estudiado la SSH como parte de la resucitación además de para control de la PIC, es Wade, quien hace un meta-análisis de 223 pacientes de 6 diferentes estudios, con TCE severo e hipotensión, con el objeto de determinar si hubo mayor sobrevida en las primeras 24 hrs cuando se manejó al paciente con SSH y si los pacientes que sobrevivieron fueron dados de alta más rápido. El tratamiento con SSH resultó en una sobrevida de 37.9% contra un 26.9% en el grupo control. Los autores concluyeron que los pacientes con TCE severo e hipotensión que recibieron SSH tiene cerca del doble de probabilidades de sobrevivir que los pacientes que reciben la terapia estándar.<sup>(48)</sup>

### EFFECTOS ADVERSOS DE LA SSH

Una de las principales preocupaciones, cuando se usa SSH, es la posibilidad de desarrollar mielinolisis pontina, insuficiencia renal y anomalías hematológicas (aumento de la hemorragia, coagulopatía y lisis de eritrocitos). La fisiopatología de la mielinolisis pontina incluye destrucción de las estructuras mielinizadas después de un incremento brusco en el sodio sérico. La mayoría de la experiencia en cuanto a la mielinolisis pontina se deriva de modelos animales, y después de la corrección de hiponatremia subaguda y crónica, se ha hecho la recomendación de no incrementar el sodio sérico más de 10 a 20 mEq/L/día.<sup>(45)</sup>

Los bolos de SSH más dextran por arriba de 5 veces la dosis terapéutica en humanos, han sido administrados sin problemas en animales, presentando solamente algunos cambios conductuales, pero sin evidencia de destrucción en la sustancia blanca.<sup>(32,34,45)</sup>

Los ensayos clínicos en humanos, utilizando SSH, generalmente evitan las elevaciones bruscas en la concentración sérica de sodio, por lo que la mielinolisis pontina no ha sido reportada en este contexto.<sup>(2,16,20,27,38)</sup> En el estudio de Khanna y cols., reportaron 10 pacientes con TCE en los cuales se alcanzó un sodio sérico de hasta 170 mEq/L y a cuatro de ellos se les realizó resonancia magnética sin evidencia de mielinolisis pontina.<sup>(2)</sup>

Con los bolos de SSH se ha observado en efecto hipernatremia, pero no así alteraciones neurológicas. Por lo tanto parece ser que la SSH es segura y sin riesgos de mielinolisis pontina cuando se monitorizan estrechamente los cambios en las concentraciones séricas de sodio. Además de que se ha descrito hiponatremia después del TCE y ésta puede exacerbar las elevaciones en la PIC, con una relación inversa, entre sodio sérico y PIC, demostrada en varios estudios.<sup>(25,30,41,48)</sup>

La insuficiencia renal era preocupación frecuente cuando se utilizaba manitol, pero también ha sido reportada con el uso de SSH. Nuevamente en el estudio realizado por Khanna y cols., 2 de 10 pacientes que recibieron SSH, desarrollaron insuficiencia renal temporal, sin embargo ésta ocurrió después del pico más alto de sodio sérico y se asoció a episodios sépticos concomitantes, no fue inducida osmóticamente y fue reversible.<sup>(2)</sup>

Ahora bien, el sangrado, como complicación de una resucitación con líquidos agresiva, ha sido descrito tanto para soluciones isotónicas como hipertónicas. Parece ser que esta preocupación se encuentra más justificada cuando existe una hemorragia activa primaria y el transporte a la unidad médica de atención se espera sea prolongado o no se cuenta con los recursos necesarios. De cualquier manera, ésta no debe ser una preocupación válida sobretodo si tomamos en cuenta que en el paciente con TCE severo cualquier evento de hipotensión puede ser fatal para el estado neurológico del paciente. Se postula también que la rápida expansión del volumen intravascular, puede diluir los componentes del plasma con la consiguiente coagulopatía, sin embargo, esto no ha sido demostrado ni en animales ni en humanos.<sup>(48)</sup>

Finalmente, el fenómeno de rebote de la PIC, se ha descrito con el uso de SSH, típicamente cuando se administra en bolos o después de terminar una infusión continua.<sup>(19,23,49)</sup> En ninguno de los dos casos se comprobó que se tratara

verdaderamente de un fenómeno de rebote, o si era simplemente el reflejo de la vida media limitada de los agentes osmóticos. Qureshi y cols. reportaron dos pacientes con edema cerebral maligno después de la administración de SSH para manejo de la PIC y después de una hemorragia intracraneal hipertensiva.<sup>(50)</sup> Se observó un incremento dramático en el edema cerebral documentado tomográficamente, en los dos pacientes a las 48 y 96 hrs, sin haberse modificado el tamaño del hematoma. De cualquier manera, los autores no pudieron determinar si esto ocurrió como resultado directo de la SSH o si es un fenómeno que puede ocurrir por sí mismo en los pacientes con TCE severo.

## ANÁLISIS

De todos los buscadores anteriormente mencionados, se obtuvieron un total de 45 artículos. De estos, 8 son modelos básicos, 13 son ensayos clínicos pero realizados en adultos y en los que se utiliza la SSH para el control de la PIC pero no se hace la comparación con el manitol; 5 son ensayos clínicos en niños que evalúan el efecto de la SSH en la PIC, dos de éstos son estudios prospectivos aleatorizados pero no comparan la misma maniobra. Uno es prospectivo observacional, otro es retrospectivo y el último es el reporte de dos casos (ver tablas), dos artículos son cartas al editor, uno es reporte de un caso y de los dieciséis restantes: ocho describen las nuevas modalidades terapéuticas en el manejo neurointensivo en la edad pediátrica, uno habla de la liberación de hormona antidiurética como respuesta a la hipovolemia y a la elevación del sodio sérico, otro más habla de la probable asociación entre SSH y edema cerebral maligno como fenómeno de rebote, tres más hablan de la SSH en el manejo de la HEC, dos hablan de la relación entre mejoría de la PPC y la sobrevida de los pacientes y el último, de la utilidad de la monitorización de la PIC para el manejo de la HEC así como sus complicaciones.

## RESULTADOS

No fue posible realizar el metanálisis que se tenía pensado ya que los artículos no cumplieron con los criterios de inclusión, además de tener heterogeneidad

importante, tanto en las maniobras aplicadas como en las variables de desenlace, no obteniéndose poblaciones similares para poder realizar la comparación, por lo que se realizó exclusivamente una revisión sistemática. Lo reportado en niños es anecdótico, los estudios no cuentan con una adecuada y en ninguno se hace la comparación entre los dos agentes osmóticos, sólo se describen los efectos de la SSH. Ni siquiera en adultos hay estudios bien realizados ni se ha logrado establecer con claridad las indicaciones, dosis, efectos secundarios, precauciones que deben tomarse con la administración de la SSH, se utilizan diferentes concentraciones de la SSH, diferentes formas de administración (algunos como soluciones de mantenimiento, otros en carga, otros más en infusiones que pueden ir de una a dos horas hasta de 72 hrs), etc lo que no permite hacer un metanálisis de los mismos.

## CONCLUSIONES

La capacidad de la SSH para tratar la HIC secundaria a distintas causas, ha sido demostrado y aparentemente se debe a diferentes mecanismos, entre los cuales se incluyen: optimización del estado hemodinámico, no solo sistémico, sino también cerebral, reducción del edema cerebral, modulación del vasoespasmo cerebral y mediante alteraciones a nivel bioquímico cerebral. Los efectos adversos arriba descritos son comunes a todos los agentes osmóticos y la seguridad y eficacia de la solución salina hipertónica vs el manitol no ha sido comprobada en ensayos clínicos en humanos y menos aún en niños, sin embargo, los estudios realizados en animales parecen sugerir que el uso de esta solución por encima del manitol, puede ofrecer ciertas ventajas.

La SSH mejoró el estado hemodinámico en un subgrupo de pacientes con TCE severo e hipotensión, restaurando la PAM sin aumentar el edema cerebral y por ende la PIC. Sin embargo el uso empírico de la SSH para resucitación en los pacientes politraumatizados no se ha definido claramente debido a las dificultades que se presentan al tratar de hacer un ensayo clínico bien controlado en el área prehospitalaria. Por otro lado, la mayoría de los estudios reportados, utilizan la

SSH en pacientes en los que ya no ha habido respuesta al manitol, por lo que se necesitan realizar ensayos clínicos en los que se comparen la SSH y el manitol como agentes primarios para disminuir la PIC, para determinar su seguridad y eficacia. Así mismo, se necesitan definir los regímenes óptimos de administración de la SSH, así como las diferentes estrategias a utilizar, concentraciones y de acuerdo a éstas últimas, la vía de administración. Deben analizarse también las indicaciones y la eficacia de la SSH cuando se administra en bolo, en infusión continua o como solución de base. Por lo cual es imperante la realización de ensayos clínicos aleatorizados y cegados en la edad pediátrica que comparen estas maniobras con monitorización continua de la PIC para poder evaluar estas diferencias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gedeit R. Head Injury. *Pediatr in Rev* 2001; 22:118-124.
2. Khanna S, Davies D, Peterson B, et al. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2000; 28:1144-51.
3. Enrione MA. Current concepts in the acute management of severe pediatric head trauma. *Clin Pediatr Emerg Med* 2001; 2:28-40.
4. Mazzola CA, Adelson PD. Critical care management of head trauma in children. *Crit Care Med* 2002; 30:S398-S401.
5. Marik PE, Varon J, Trask T. Management in head trauma. *Chest* 2002; 122:699-711.
6. Adelson PD. Head injury in children. *J Child Neurol* 1998; 13:2-15
7. Datos no publicados, proporcionados del Instituto Nacional de Pediatría, México.
8. <http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/tematicos/mediano/med.asp?t=msal04&c=3354>
9. Pigula FA, Wald SL, Shackford SR, et al. The effect of hypotension and hypoxia on children with severe head injuries. *J Pediatr Surg* 1993; 28:310-316.
10. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: A randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991; 75:731-739.
11. Jaggi JL, Obrist WD, Gemarelli TA, et al. Relationship of early cerebral blood flow and metabolism to outcome in acute head injury. *J Neurosurg* 1990; 72:176-182.
12. Obrist WD, Lamgitt TW, Jaggi JL, et al. Cerebral blood flow and metabolism

- in comatose patients with acute head injury. *J Neurosurg* 1984; 61:241-253.
13. Zornow MA. Hypertonic saline as a safe and efficacious treatment of intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996;8:175-177.
  14. Viallet R, Albanèse J, Thomachot L, et al. Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride and mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* 2003; 31:1683-1687.
  15. Brain trauma foundation. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000; 17:449-554.
  16. Miller JD, Piper IR, Dearden NM. Management of intracranial hypertension in head injury: matching treatment with cause. *Acta Neurochir* 1993; 57:152-159.
  17. Valadka AB, Robertson CS. Should we be using hypertonic saline to treat intracranial hypertension? *Crit Care Med* 2000; 28:1245.
  18. Node Y, Nakazawa S. Clinical study of mannitol and glycerol on raised intracranial pressure and on their rebound phenomenon. *Adv Neurol* 1990; 52:359-363.
  19. Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A, et al. Use of hypertonic saline (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med* 1998;26:440-446.
  20. Arai T, Tsukahara I, Nitta K, et al. Effects of mannitol on cerebral circulation after transient complete cerebral ischemia in dogs. *Crit Care Med* 1986;14:634-637.
  21. Manninen PH, Lam AM, Gab AW, et al. The effect of high-dose mannitol on serum and urine electrolytes and osmolality in neurosurgical patients. *Can J Anaesth* 1987; 34:442-446.
  22. Kofke WA. Mannitol: Potential for rebound intracranial hypertension? *J Neurosurg Anesthesiol* 1993; 5:1-3.
  23. Peterson B, Khanna S, Fisher B, et al. Prolonged hypernatremia controls

- elevated intracranial pressure in head injured pediatric patients. *Crit Care Med* 2000;28:1136-1146.
24. Suarez JI. Neurologic intensive care in patients with raised intracranial pressure. *Rev Neurol* 1999; Dec 16-31; 29:1337-40.
  25. Suarez JI, Qureshi AI, Bhardwaj A, et al. Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline. *Crit Care Med* 1998; 26:1118:1122.
  26. Schell RM, Applegate RL, Cole DJ. Salt, starch and water on the brain. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996; 8:178-182.
  27. Fisher B, Thomas D, Peterson B. Hypertonic saline lowers raised intracranial pressure in children after head trauma. *J Neurosurg Anesthesiol* 1992; 4:4-10.
  28. Worthley LIG, Cooper DJ, Jones N. Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline. Report of two cases. *J Neurosurg* 1988; 68:478-81.
  29. Shackford SR, Bourguignon PR, Wald SL, et al. Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial. *J Trauma* 1998; 44:50-58.
  30. Simma B, Burger R, Falk M, et al. A prospective, randomized and controlled study of fluid management in children with severe head injury: Lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med* 1998; 26:1265-1270.
  31. Freshman SP, Batistella FD, Mateucci M, et al. Hypertonic saline (7.5%) versus mannitol: a comparison for treatment of acute head injuries. *J Trauma* 1993; 35:344-348.
  32. Berger S, Schürer L, Härtl R, et al. Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol. *Neurosurg* 1995; 37:98-108.
  33. Qureshi AI, Wilson P, Traystman R. Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: comparison between mannitol and hypertonic saline. *Neurosurg* 1999; 44:1055-1063.

34. Mirski MA, Denchev DI, Schnitzer MS, et al. Comparison between hypertonic saline and mannitol in the reduction of elevated intracranial pressure in a rodent model of acute cerebral injury. *J Neurosurg Anesth* 2000; 12:334-344.
35. Sheikh AA, Matsuoka T, Wisner DH. Cerebral effects of resuscitation with hypertonic saline and a new low-sodium hypertonic fluid in hemorrhagic shock and head injury. *Crit Care Med* 1996; 24:1226-1232.
36. De Witt DS, Prough DS, Deal DD, et al. Hypertonic saline does not improve cerebral oxygen delivery after head injury and mild hemorrhage in cats. *Crit Care Med* 1996; 24:109-117.
37. Taylor G, Myers S, Kurth D, et al. Hypertonic saline improves brain resuscitation in a pediatric model of head injury and hemorrhagic shock. *J Pediatr Surg* 1996; 31:65-71.
38. Anderson JT, Wisner DH, Sullivan PE, et al. Initial small-volume hypertonic resuscitation of shock and brain injury: short- and long-term effects. *J Trauma* 1997; 42:592-601.
39. Qureshi AI, Suri MFK, Ringer AJ, et al. Regional intraparenchymal pressure differences in experimental intracerebral hemorrhage: effect of hypertonic saline. *Crit Care Med* 2002; 30:435-441.
40. Einhaus SL, Croce MA, Watridge CB, et al. The use of hypertonic saline for the treatment of increased intracranial pressure. *J Tenn Med Assoc* 1996; 89:81-82.
41. Hartl R, Ghajar J, Hochleuthner H, et al. Hypertonic/hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely head-injured patients with intracranial hypertension. *Acta Neurochir* 1997; 70:126-129.
42. Gemma M, Cozzi S, Tommasino C, et al. 7.5% hypertonic saline versus 20% mannitol during elective neurosurgical supratentorial procedures. *J Neurosurg Anesthesiol* 1997; 9:329-334.
43. Horn P, Münch E, Vajkoczy P, et al. Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. *Neurol Res* 1999; 21:758-764.

44. Munar F, Ferrer AM, de Nadal M, et al. Cerebral hemodynamic effects of 7.2% hypertonic saline in patients with head injury and raised intracranial pressure. *J Neurotrauma* 2000; 17:41-51.
45. Berger S, Schwarz M, Huth R. Hypertonic saline solution and decompressive craniectomy for treatment of intracranial hypertension in pediatric severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2002; 53:558-563.
46. Vassar MJ, Fisher RP, O'Brien PE, et al. A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride. The effect of added dextran 70. *Arch Surg* 1993; 128:1003-1011.
47. Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW. Analysis of potential risks associated with 7.5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock. *Arch Surg* 1990; 125:1309-1315.
48. Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, et al. Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension. *J Trauma* 1997; 42:S61-S65.
49. Suarez JI, Qureshi AI, Parekh P, et al. Administration of hypertonic (3%) sodium chloride/acetate in hyponatremic patients with symptomatic vasoospasm following subarachnoid. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999; 11:178-184.
50. Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A. Malignant cerebral edema in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage associated with hypertonic saline infusion. A rebound phenomenon. *J Neurosurg Anesthesiol* 1998; 10: 188-192.

	Mayores de 1 año	Menores de 1 año	
Apertura ocular	Sin respuesta	Sin respuesta	4
	Al dolor	Al dolor	3
	Con orden verbal	Al hablarle	2
	Espontáneo	Espontáneo	1
Respuesta motora	Sin respuesta	Sin respuesta	6
	Extensión anormal	Extensión anormal	5
	Flexión anormal	Flexión anormal	4
	Retira al dolor	Retira al dolor	3
	Retira al tacto	Retira al tacto	2
	Obedece ordenes	Espontáneos	1
Respuesta verbal	Sin respuesta	Sin respuesta	5
	Sonidos incomprensibles	Gruñidos	4
	Llanto o palabras inadecuadas	Llanto	3
	Desorientado	Irritable	2
	Palabras apropiadas	Sonríe, gorgoritos	1

Cuadro 1. Escala de valoración neurológica de Glasgow.<sup>6</sup>

**Tabla 1. Modelos básicos que comparan SSH y Manitol**

Referencias	Modelo de lesión (animal)	Solución hipertónica	Control	Resultados
Freshman y cols., 1993 <sup>25</sup>	Epidural (oveja)	7.5%	Manitol	↓ PIC en ambos; SSH: ↑ osmolaridad y Na <sup>+</sup> sérico
Berger y cols., 1995 <sup>29</sup>	Criogénico (conejo)	7.2%	Manitol	SSH: ↑ osmolaridad, ↑ Na <sup>+</sup> sérico, ↑ PPC; > duración de efecto en ↓ PIC
Qureshi y cols., 1999 <sup>45</sup>	HIP (perro)	3 y 23.4%	Manitol	Todos: ↓ PIC. SSH al 3% > duración del efecto
Mirski y cols., 2000 <sup>34</sup>	Criogénico (ratón)	23.4%	Manitol	Ambos: ↓ PIC. SSH efecto mas durable

PIC, presión intracraneal; SSH, solución salina hipertónica; HIP, hemorragia intraparenquimatosa; PPC, presión de perfusión cerebral; Na<sup>+</sup>, sodio.

**Tabla 2. Modelos básicos que evalúan el efecto de SSH en la PIC**

Referencias	Modelo de lesión (animal)	Porcentaje de Sodio	Control	Resultados
Sheik y cols., 1996 <sup>30</sup>	Criogénico/hemorragia (oveja)	7.5%	SRL/ISOSAL	↓ PIC en SSH e ISOSAL. SSH > deshidratación cerebral
Taylor y cols., 1996 <sup>32</sup>	Criogénico/hemorragia (cerdo)	7.5%	SRL	Ambos ↑ PAM. SSH:reestableció oxigenación cerebral
Anderson y cols., 1997 <sup>33</sup>	Criogénico/hemorragia (oveja)	7.5%	SRL	↓ PIC en ambos. SRL:PIC inicial >
Qureshi y cols., 2002 <sup>35</sup>	HIP (perro)	23.4%	-	↓ Presión intraparenquimatosa

PIC, presión intracraneal; PAM, presión arterial media; SSH, solución salina hipertónica; SRL, solución Ringer Lactado; HIP, hemorragia intraparenquimatosa.

**Tabla 3. Ensayos clínicos no pediátricos que usaron SSH para controlar PIC**

Referencias	Población	Diseño de estudio	n	Solución hipertónica	Resultados
Hartí y cols., 1997 <sup>27</sup>	TCE severo e HIC	Prospectivo observacional	6	SSH 7.5% / hidroxetil 6% (bolo)	↑ PPC, ↓ PIC, no rebote, mantiene PAM
Qureshi y cols., 1998 <sup>16</sup>	TCE, edema posquirúrgico, hemorragia intracranial, IC	Retrospectivo	27	SSH 3% / acetato, para incrementar Na <sup>+</sup> de 145 a 155 mmol/l	↓ PIC en primeras 12 hrs de tratamiento en TCE y edema posquirúrgico. Efecto en PIC en TCE duró 72 hrs. No efecto en PIC en hemorragia intracranial e IC
Shackford y cols., 1998 <sup>26</sup>	TCE	Prospectivo aleatorizado	34	SSH 1.6% (infusión) (vs SRL)	SSH: ↑ Na <sup>+</sup> sérico, ↑ osmolaridad, mas intervenciones para controlar PIC
Suarez, y cols., 1998 <sup>22</sup>	HIC refractaria	Retrospectivo	8 (20 episodios)	SSH 23.4% (bolo)	PIC promedio ↓ de 42 a 17 mmHg. Efecto duró varias horas
Horn y cols., 1999 <sup>20</sup>	TCE con HSA e HIC refractaria tratamiento convencional	Prospectivo observacional	10	SSH 7.5% 2 ml/kg (bolo)	PIC promedio ↓ de 33 a 19 mmHg. Duración del efecto 3 hrs.
Munar y cols., 2000 <sup>20</sup>	TCE e HIC	Prospectivo observacional	14	SSH 7.2% (bolo)	PIC ↓ 30% del valor inicial. ↑ PPC GC, osmolaridad
Violet y cols., 2003 <sup>11</sup>	TCE e HIC refractaria	Prospectivo aleatorizado	20	SSH 7.5% 2 ml/kg (vs manitol)	SSH: menos episodios de HIC y de menor duración

TCE, traumatismo craneoencefálico; HIC hipertensión intracranial; HSA hemorragia subaracnoidea; IC, infarto cerebral; GC, gasto cardiaco; PPC, presión de perfusión cerebral; SSH, solución hipertónica; PAM, presión arterial media; Na<sup>+</sup>, sodio.

**Tabla 4. Ensayos clínicos en niños que evalúan efecto de SSH en PIC**

Referencias	Población	Diseño del estudio	N	Solución hipertónica	Resultados
Fisher y cols., 1992 <sup>24</sup>	TCE severo e HIC	Prospectivo aleatorizado	18	SSH 3% (bolo)	↓ PIC, ↑ Na <sup>+</sup> sérico
Simma y cols., 1998 <sup>27</sup>	TCE severo e HIC	Prospectivo aleatorizado	32	SSH 1.7% Sol. de mantenimiento en primeras 72 hrs. (vs SRL)	SSH; ↓ PIC, menos intervenciones, menos tiempo de intubación y mejoró sobrevida
Khanna y cols., 2000 <sup>2</sup>	TCE severo e HIC refractaria	Prospectivo observacional	10	SSH 3% para incrementar Na <sup>+</sup> sérico	↓ PIC, ↑ PPC, osmolaridad y Na <sup>+</sup> sérico hasta 170 mEq/lit sin efectos adversos
Peterson y cols. 2000 <sup>20</sup>	TCE severo e HIC	Retrospectivo	68	SSH 3% hasta PIC menor a 20 mmHg	↓ PIC. No efectos adversos. 3 muertes de HIC incontrolable
Berger y cols. 2002 <sup>2</sup>	TCE severo e HIC	Reporte de 2 casos	2	SSH 20% (bolo)	↓ PIC, pero ambos requirieron craniotomía descompresiva para control definitivo de la PIC

TCE, traumatismo craneoencefálico; PIC, presión intracraneana; Na<sup>+</sup>, sodio; HIC, hipertensión intracraneal; PPC, presión de perfusión cerebral.