

**SOLUCIONES HIPERTÓNICAS EN TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO:
REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA.**

ALEXANDER VITOLA DOMÍNGUEZ.

RAFAEL VILLABONA LUNA.

LINA MORÓN DUARTE.

ANDRES MAURICIO PERDOMO.

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.

DEPARTAMENTO DE POSGRADOS.

ESPECIALIZACION EN NEUROCIRUGÍA.

BOGOTA, D.C. ABRIL 25 DE 2014.

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO.
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.

SOLUCIONES HIPERTÓNICAS EN TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO: REVISION
SISTEMATICA DE LA LITERATURA.

HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICA SAN RAFAEL.

TRABAJO DE GRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROCIRUGÍA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: ALEXANDER VITOLA DOMÍNGUEZ.

INVESTIGADOR ASOCIADO: ANDRÉS MAURICIO PERDOMO.

INVESTIGADOR ASOCIADO: RAFAEL VILLABONA LUNA.

ASESOR TEMÁTICO: RAFAEL VILLABONA LUNA.

ASESOR METODOLÓGICO: LINA MORÓN DUARTE.

Nota de salvedad institucional.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

Agradezco la colaboración incondicional a los doctores Rafael Villabona Luna y Andrés Mauricio

Perdomo, durante el proceso de investigación. Igualmente agradezco a los doctores Rafael Villabona y Lina Morón como asesores tanto temático como metodológico, que me permitieron ver las implicaciones de la investigación. Igualmente agradezco a la Universidad del Rosario, pues sin la gran cantidad de recursos que dejaron a mi disposición, esta investigación no hubiera podido llevarse a cabo.

Dedicatoria.

Dedico este trabajo de grado a mis padres: Jorge Armando Vitola Castro y Omaira Domínguez de Vitola; a mi hermana: Angie Viviana Vitola Domínguez y a mi tía: Yaneth Corredor Castro, pues sin su apoyo constante, este trabajo no hubiese sido posible concluir. Igualmente agradezco a mis instructores en el Hospital Universitario Clínica San Rafael, los doctores Rafael Villabona Luna, Enrique Monsalve Vargas y Wilson Villarreal Cantillo, por la oportunidad para iniciar y llevar a cabo mi especialización, siendo una guía importante durante gran parte de está. Finalmente, quiero agradecer al grupo de neurocirujanos del Hospital Universitario Mayor, en cabeza del doctor William Mauricio Riveros Castillo, por la dedicación y esmero para consolidarme como futuro neurocirujano.

Lista de contenido.

1. Introducción.....	11
2. Planteamiento del Problema.....	12
3. Planteamiento de la pregunta de investigación.....	13
4. Justificación.....	14
5. Marco teórico.....	15
5.1. Marco histórico.....	15
5.2. Epidemiología.....	16
5.3. Fisiopatología.....	17
5.4. Tratamiento.....	19
5.4.1. Urea.....	20
5.4.2. Glicerol y sorbitol.....	20
5.4.3. Manitol.....	20
5.4.4. Soluciones salinas hipertónicas:	21
6. Objetivos.....	24
6.1. Objetivo General.....	24
6.2. Objetivos específicos.....	24
7. Metodología.....	25
7.1. Tipo de estudio.....	25
7.2. Periodo de búsqueda.....	25
7.3. Descriptores en inglés.....	25
7.4. Descriptores en español.....	25
7.5. Sintaxis en inglés.....	25
7.6. Sintaxis en español.....	26
7.7. Idiomas.....	27
7.8. Tipos de estudios.....	27
7.9. Métodos de búsqueda para la identificación de estudios.....	28
7.9.1. Búsquedas electrónicas.....	28
7.9.2. Búsqueda de otras fuentes.....	28
7.10. Recolección de Datos y Análisis.....	28
7.10.1. Control de sesgo.....	28
7.10.2. Recolección de Datos y Análisis.....	28
7.11. Plan de análisis.....	29
7.12. Evaluación de los niveles de evidencia.....	29

<i>7.13. Consideraciones éticas</i>	29
<i>7.14. Conflictos de interés</i>	29
9. Discusión	31
10. Conclusiones	36
11. Recomendaciones	37
12. Organigrama	38
13. Cronograma	39
14. Presupuesto	40
15. Bibliografía	41

Lista de tablas.

Tabla 1. <i>Estrategia PICO</i>	13
Tabla 2. <i>Organigrama de funciones</i>	38
Tabla 3. <i>Cronograma de actividades</i>	39
Tabla 4. <i>Presupuesto</i>	40

Lista de anexos.

Anexo 1. <i>Plantilla de lectura crítica del SIGN. Estudios meta-analíticos y revisión sistemática de la literatura</i>	46-47
Anexo 2. <i>Plantilla de lectura crítica del SIGN. Ensayos clínicos aleatorizados</i>	48-50
Anexo 3. <i>Plantilla de lectura crítica del SIGN. Estudios de cohortes</i>	51-54
Anexo 4. <i>Niveles de evidencia del “National Health Services” (NHS)</i>	55
Anexo 5. <i>Esquema de búsqueda de la literatura</i>	56
Anexo 6. <i>Organigrama de búsqueda y selección de artículos</i>	57
Anexo 7. <i>Listado de artículos revisados</i>	58-60

Resumen:

Introducción: El traumatismo craneoencefálico, es la epidemia silenciosa de nuestra época, que genera gastos en salud, en países como Estados Unidos, cercanos a los 60 billones de dólares anuales, y cerca de 400 billones en rehabilitación de los discapacitados. El pilar del manejo médico del trauma craneoencefálico moderado o severo, es la osmotherapia, principalmente con sustancias como el manitol y las soluciones hipertónicas.

Metodología: Se realizó la revisión de 14 bases de datos, encontrando 4657754 artículos, quedando al final 40 artículos después de un análisis exhaustivo, que se relacionaban con el manejo de la hipertensión endocraneana y terapia osmótica.

Resultados: Se compararon diferentes estudios, encontrando gran variabilidad estos, sin homogenización en los análisis estadísticos, y la poca rigurosidad no permitieron, la recolección de datos y la comparación entre los diferentes estudios, no permitió realizar el meta-análisis y por esto se decidió la realización de una revisión sistemática de la literatura.

Discusión: Se evidenció principalmente tres cosas: la primera es la poca rigurosidad con la que se realizan los estudios clínicos; la segunda, es que aún falta mucha más investigación principalmente, la presencia de estudios clínicos aleatorizados multicéntricos, que logren dar una sólida evidencia y que genere validez científica que se requiere, a pesar de la evidencia clara en la práctica clínica; la tercera es la seguridad para su uso, con poca presencia de complicaciones para las soluciones salinas hipertónicas.

Palabras clave: Trauma Craneoencefálico, Edema Cerebral Traumático, Edema Cerebral, Osmoterapia, Terapia Osmótica, Salina Hipertónica, Soluciones Hipertónicas, Soluciones Salinas Hipertónicas, Manitol.

Abstract:

Introduction: Traumatic Brain Injury is the silent epidemic disease actually, and generates spent of health costs about 60 billion dollars per year, and almost 400 billion dollars in rehabilitation in survivors. The cornerstone, in the treatment of moderate and severe traumatic brain injury, is the Osmotherapy, mainly with substances like Mannitol and Hypertonic Solutions.

Methodology: It was made the research of 14 databases, finding 4657754 articles, leaving 40 trials after an exhaustive analysis, that they were related with intracranial hypertension and osmotic therapy.

Results: Comparing the different articles, it was found a great variability in the type of trials without homogenization about statistical analysis, and the lack of stringency, that not allowed the meta-analysis, so the realization of a systematic review of the literature was decided.

Discussion: it was evidenced three things mainly: first, is the lack of stringency how the clinical trials were made; second, it was the deficiency of multicentric random clinical trials, that could give the solid evidence and scientific validity is required, despite the clear evidence in clinical practice; the third is the security for their use with low presence of complications for hypertonic saline solutions.

Keywords: Traumatic Brain Injury, Traumatic Brain Edema, Brain Edema, Osmotherapy, Osmotic Therapy, Hypertonic Saline, Hypertonic Solutions, Hypertonic Saline Solutions, Mannitol.

1. Introducción.

El traumatismo craneoencefálico, se conoce como la “epidemia” silenciosa de nuestro tiempo, la cual genera de millones de consultas en los servicios de urgencias de todo el mundo, registrándose en países como Estados Unidos, alrededor de 1.7 millones de estas al año, de las cuales 600000 consultas corresponde a niños.^{1, 2} Igualmente esta patología genera alrededor de 52000 muertes anuales y discapacidades moderadas a severas, en los pacientes que sobreviven a un traumatismo severo, generando elevados gastos en los servicios de salud, estimándose en un valor de 60 billones de dólares al año, principalmente en gastos hospitalarios, manejo de la rehabilitación y como consecuencia de las discapacidades que genera.¹

El uso de las soluciones hipertónicas en trauma craneoencefálico se ha descrito desde el año 1919 por Weed y McKibben^{3, 4}; quienes la utilizaron por primera vez, pero es solo hasta el año de 1988 que Lindsay Worthley y colaboradores, reintroducen este tipo de soluciones en el manejo del edema cerebral y de la hipertensión endocraneana refractaria, convirtiéndose en los últimos 30 años en parte importante del manejo médico del trauma craneoencefálico.⁵ El principal problema del uso de estas soluciones, se relacionan con lo siguiente:

1. El tipo de solución preparada.
2. Dosificación de la solución.
3. Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes objeto de estudio.
4. Grupos pequeños de pacientes tratados que no permite comparar los beneficios de las soluciones hipertónicas.
5. Protocolos basados en la experiencia del investigador.
6. Pocos estudios que hablen o demuestren la presencia de efectos adversos en los pacientes.

Es por eso necesario la realización de una revisión sistemática de la literatura que lleve a la generación de un meta-análisis, con el fin de poder unificar los criterios de uso de este tipo de soluciones en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo, al igual que el poder identificar cuando no es recomendada e identificar los posibles eventos adversos de su administración de manera explícita, clara y contundente.

2. Planteamiento del Problema.

El trauma craneoencefálico, es una patología creciente, no solo en el número de pacientes afectados, sino también en los costos generados para su atención inicial, tratamiento y posterior rehabilitación. Genera igualmente pérdidas económicas, pues el mayor grupo afectado, que son adultos en edad económicamente activa, no pueden ejercer nuevamente sus funciones, o incluso al fallecen.

Uno de los principales tratamientos farmacológicos, en el manejo médico, que existen para el manejo de la presión intracraneana elevada, secundaria al edema cerebral, es el uso de las soluciones hipertónicas. ¿Será realmente útil, su utilización y en verdad disminuirá la mortalidad, al igual que disminuirá la presencia de secuelas en pacientes con traumatismo craneoencefálico moderado o severo?

3. Planteamiento de la pregunta de investigación.

A raíz del incremento progresivo del trauma craneoencefálico severo, siendo un problema de salud pública, se tuvo en cuenta, para el planteamiento de la pregunta de investigación, la estrategia PICO (Tabla 1).

Tabla 1. Estrategia PICO.

CRITERIOS	DEFINICIÓN
<i>Participantes o población</i>	Pacientes tanto pediátricos como adultos, inclusive pacientes adultos mayores, en quien se tenga la certeza, el diagnóstico de edema cerebral traumático.
<i>Intervención</i>	Estudios que evalúen la eficacia de las Soluciones Salinas Hipertónicas frente a manejo médico conservador, uso de otros agentes osmóticamente activos, uso de manitol, hipotermia, uso de barbitúricos y craneotomía descompresiva serán incluidos.
<i>Comparación</i>	Solución salinas hipertónicas vs. manitol.
<i>Outcomes (Resultados)</i>	<i>Resultados Primarios:</i> Eficacia en la prevención y/o manejo del edema cerebral traumático en pacientes con traumatismo craneoencefálico moderado o severo.

4. Justificación.

El Traumatismo craneoencefálico, es considerado la epidemia silenciosa de nuestro tiempo, en tal medida que según la organización mundial de la salud, será la principal causa de discapacidad y mortalidad para el año 2020.⁶ Anualmente, la mortalidad en países como Estados Unidos, es cercana a 52000 personas/año en adultos y de 7400 paciente/año, en la población infantil.⁷ Se estima que de las 1.2 millones de muertes anuales por accidentes de tránsito, el 50% presenta traumatismo craneoencefálico severo.⁸

Se sabe que la mortalidad en pacientes con trauma craneoencefálico es del 1% cuando este es leve, pero que se encuentra entre el 40 al 75% en pacientes con traumatismo intracraneano severo.^{9, 10} De la misma forma, un estudio a nivel mundial demostró que se generan gastos cercanos a los 406 billones de dólares en rehabilitación en el año 2000, para pacientes con trauma craneoencefálico moderado a severo.¹¹

En la actualidad, la terapia osmótica es uno de los pilares principales en el manejo médico, de la hipertensión endocraneana y el edema cerebral traumático. Este tipo de terapia presenta dos tipos sustancias ampliamente utilizadas en la actualidad: el manitol y las soluciones salinas hipertónicas.

Infortunadamente, en la actualidad a pesar de tener evidencia clínica, pero no sólida, de la mejoría de los pacientes con la utilización de soluciones hipertónicas, no existe un consenso mundial para su utilización, dosificación, tiempo de iniciación ó contraindicaciones para su uso, dado que los estudios clínicos son pequeños, algunos no representativos, o no se tienen claro los criterios de inclusión ó exclusión de los pacientes objeto de estudio. A su vez no existe un protocolo establecido, único, ya que su utilización se basa de la experiencia personal del investigador ó de la institución en la cual se desarrolla la misma.

5. Marco teórico.

5.1. Marco histórico.

Desde al siglo XIX, se conocen las propiedades de las soluciones hipertónicas a nivel tisular y se cree que el primero en estudiarlas probablemente fue Sir Harvey Cushing. Pero fue en el año de 1919 que Lewis Weed y Paul McKibben, publican sus observaciones en estudios hechos en gatos con Cloruro de Sodio al 30%, sulfato de sodio al 30% o bicarbonato de sodio saturado, encontrando disminuciones de la presión intracraneana hasta valores de 0 milímetros de mercurio. Igualmente describen que al administrar agua destilada la presión del líquido cefalorraquídeo se duplicaba o triplicaba.^{3, 4}

En el año de 1920, Sir Harvey Cushing, en conjunto con Frederick Foley y Tracy Putnam, reportan su experiencia con este tipo de soluciones, para el manejo del edema cerebral en pacientes con tumores cerebrales y su administración enteral, indicando que tenían un efecto similar al de la administración parenteral.³ En 1923, Fay, reporta una serie de casos con el uso de sulfato de magnesio para el manejo de la presión intracraneana con administración inicialmente intrarrectal y posteriormente endovenosa.³ En el año de 1927, se inicia el estudio en laboratorio de la urea como medicación para el manejo de la hipertensión endocraneana, realizándose hacia el año de 1950, los primeros estudios en primates.³

Sin embargo, Weed y Foley, hablan de los efectos deletéreos a nivel respiratorio y cardiaco con relación a la administración de las soluciones hipertónicas. Por esta razón, Walter Dandy en 1933, se opone a su uso, al igual que Wilder Penfield en 1935.⁴ Fue en el año de 1956, que Manucher J. Javid en conjunto con Paul Settlage, reportan una serie de 26 casos tratados con una mezcla de 100 mg con dextrosa al 5%, considerándose un gran aporte a la neurocirugía, tratándose más de 3200 pacientes durante su utilización.^{3, 4}

En el año de 1961, Burton Wise y Norman Chater, describen inicialmente sus hallazgos en estudios con perros y en 1962, su serie de casos por lo que el uso de la urea fue abandonado.^{3, 4} Desde entonces, el manitol es la sustancia más ampliamente utilizada para el manejo de la hipertensión endocraneana, hasta 1988, cuando Lindsay Worthley, David J. Cooper y Nigel Jones, publican su descripción para el manejo refractario de la hipertensión endocraneana, que reaparece el interés por las soluciones hipertónicas para el manejo del edema cerebral y la hipertensión endocraneana.⁵

5.2. Epidemiología.

El trauma craneoencefálico, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, situándose como la principal etiología en pacientes económicamente activos, con edades entre los 18 a los 45 años, como consecuencia de la hipertensión intracraneana.¹ Se estima que en Estados Unidos de Norteamérica, se presentan aproximadamente 1.7 millones de casos anuales, donde el 75% de estos, afortunadamente es leve,^{1,7} generando 1.365.000 pacientes tratados, entre 275.000 y 290.000 hospitalizaciones,^{1, 12} 80 mil pacientes discapacitados y 52 mil muertes anualmente en paciente adultos.^{1, 12, 13}

Igualmente es una causa importante de morbimortalidad en la población pediátrica, la cual genera, 600 mil consultas anuales, generando 60.000 hospitalizaciones, de las cuales 56.000 suelen quedar con discapacidad permanente. Igualmente se estima una mortalidad entre el 9 % hasta el 25% en las diferentes series de estudios, acercándose alrededor de 7400 muertes anuales en niños.^{12, 15} En países como Canadá, la presencia de trauma craneoencefálico, entre los adolescentes en algún momento de su existencia es del 20%, con presencia del mismo entre 5 a 6% en el último año. En los Estados Unidos, se estima la presencia de trauma craneoencefálico, en más de 500.000 adolescentes, con 15 años o menos, que requieren hospitalización.¹⁶

Los estudios epidemiológicos indican un crecimiento de manera alarmante, de esta patología a nivel mundial. Se estima que anualmente existen 10 millones de casos, con una incidencia entre 200 a 558 casos por cada 100.000 habitantes por año.¹⁷ En Europa consideran que en promedio existen 1.000.000 de pacientes que ingresan a los servicios de urgencias con trauma craneoencefálico. En países como Noruega se encontró una incidencia entre 4-8% por cada 100.000 habitantes al año, con una mortalidad que esta entre el 25% y el 40% de los casos¹⁸; al igual que en Alemania, que reportan 150 a 200 mil casos anuales.¹¹

En el Reino Unido, registran aproximadamente 1.000.000 de ingresos anuales a los servicios de urgencias, generando 100.000 hospitalizaciones asociadas al trauma craneoencefálico, 10.000 procedimientos quirúrgicos y 4 a 10 muertes por cada 100.000 habitantes por año.¹⁹ En Nueva Zelanda, un estudio reciente indica la incidencia de 790 casos por cada 100.000 habitantes, con una probabilidad 18 veces mayores de presentarse un caso de trauma craneoencefálico leve, evidenciándose dos grandes grupos de incidencia entre los 0-4 años y los 15-34 años.¹⁷ En Taiwán, se estima una incidencia de 52.000 casos anuales de los cuales el 25% tiene un desenlace fatal.⁶

De la misma forma, la cantidad de eventos no registrados, se estima en los Estados Unidos aproximadamente en 3.8 millones de casos, de los cuales 173.000 se asocian a las actividades deportivas y recreacionales, principalmente en la población infantil.²⁰ El trauma craneoencefálico severo, en un estudio reciente en la población militar estadounidense, que se encontraba en Iraq, demostró su presencia entre un 12% al 35%, de los cuales el 80% son por estallido.²¹

Cabe mencionar, que en Estados Unidos, se estima entre 3.2 y 5.3 millones de personas con discapacidad física y neuropsicológica, secundaria a un traumatismo craneoencefálico, generando gastos con valores entre 60 y 76.4 billones de dólares al año,^{1, 20, 22} de los cuales 56 millones de dólares los consumen la población pediátrica, con costos superiores a los 20.000 dólares por pacientes.¹⁵ Esto a su vez, genera 100 millones de dólares de pérdidas conjuntas en costos de servicios de salud y en la actividad económica del país.²³ La Organización Mundial de la Salud, considera al traumatismo craneoencefálico, como la patología, que generará mayor discapacidad y muerte para el año 2020.⁶

En Colombia, las estadísticas reportan una mortalidad de 127 personas por cada 100.000 habitantes al año, asociadas con traumatismo craneoencefálico, siendo entre el 49% al 70% de las causas de muerte violenta.²⁴ Es por esta razón, que se considera al traumatismo craneoencefálico la epidemia silenciosa de los últimos años, generando una gran cantidad de estudios en tratamiento médico y quirúrgico para disminuir las secuelas asociadas a este.

Por lo tanto, el manejo del edema cerebral traumático, ha sido uno de los desafíos de la neurocirugía desde el comienzo, dada su fisiopatología compleja, pues esta se rige por los mecanismos que generan el edema cerebral, los componentes intracraneanos, la integridad de la barrera hematoencefálica y la presión de perfusión cerebral.

5.3. Fisiopatología.

En términos generales, la fisiopatología de la hipertensión endocraneana es compleja. Depende de múltiples factores que incluyen los mecanismos de formación del edema, la barrera hematoencefálica, la presión de perfusión cerebral, etc.^{7, 25} En condiciones normales, la barrera hematoencefálica, es una membrana semipermeable que regular el flujo de líquidos del contenido intravascular de los capilares cerebrales al parénquima, igualmente es prácticamente impermeable a los solutos y proteínas. Es aquí, donde se encuentra un adecuado balance entre las fuerzas de Starling, donde la presión hidrostática y la presión oncótica determinan la dirección del flujo hacia el cerebro o fuera de este.²⁵

Cuando se presentan áreas lesionadas, se pierde el equilibrio de estas fuerzas, facilitando el ingreso de sustancias como proteínas y solutos al parénquima cerebral, en conjunto con el incremento en la presión hidrostática, que hace un aumento en el flujo de líquidos al tejido lesionado, desde el espacio intravascular, que se manifiesta con la presencia de edema cerebral. Esto conlleva a un incremento de la presión intracraneana, disminución de la presión de perfusión cerebral, que a lleva a hipoxia y lesión cerebral secundaria, convirtiéndose en un círculo vicioso.²⁵

Es importante anotar, que la población pediátrica, es muy susceptible a los traumatismos severos por la presencia de un cráneo más flexible e inmaduro, una musculatura cervical débil y un tamaño de la cabeza proporcionalmente mayor, con una tendencia en su cerebro, dos veces mayor a generar un edema cerebral difuso que el cerebro de un adulto.^{26, 27}

Inicialmente, en la fisiopatología del traumatismo craneoencefálico, se han descrito dos tipos de lesiones: la lesión primaria que ocurre inmediatamente, en el momento del trauma y que en ocasiones es tan severa, que lleva a la muerte inmediatamente; y la lesión secundaria. Es en esta segunda etapa de la fisiopatología, hacia donde se encuentran dirigidos todos los aspectos del tratamiento del médico y quirúrgico en el trauma craneoencefálico.⁷

La lesión secundaria involucra a las neuronas y a la glía, cuya evolución lleva a la apoptosis neuronal, incluyendo una serie de factores que son: hipoxia, isquemia, el efecto de los radicales libres, la presencia de aminoácidos excitatorios, proteína inflamatorios, iones de calcio, al igual que la crisis metabólica que genera y la inflamación.⁷ Se produce un incremento en la permeabilidad de la membrana celular y de la concentración de niveles iones de calcio, formación del edema y disminución de la presión de perfusión cerebral.²⁶

También se encuentran niveles elevados de aminoácidos excitatorios, como glutamato, que llevan a una excitotoxicidad neuronal y alteración en el metabolismo normal neuronal. Se ha demostrado un incremento de la glicolisis y un descenso del metabolismo oxidativo, incluso hasta 7 días después de ocurrido el evento traumático.²⁶ El proceso inflamatorio instaurado, provee efectos críticos a la lesión secundaria pues se inicia instantáneamente, y produce una serie de eventos: al comienzo, hay una expresión de moléculas de adhesión celular, que llevan a un incremento en el infiltrado celular, posteriormente se presenta la secreción de factores de crecimiento y moléculas inflamatorias, que puede llevar a la regeneración celular o a la muerte neuronal.^{7, 25, 26, 28}

Finalmente, en el cerebro, es bien reconocida las lesiones hipóxicas y las lesiones por reperfusión; y el un cerebro lesionado por el trauma, este es más susceptible a este tipo de daños, por la presencia de alteraciones a nivel de la autorregulación cerebral, lo que hace que un inadecuado manejo conlleve a exacerbar la lesión tisular.^{7, 28}

Dentro de los mecanismos del edema visualizado, este tiene un comportamiento mixto. A nivel celular, el traumatismo se asocia con alteraciones en las bombas iónicas, que llevan a un incremento en las concentraciones intracelulares de los iones, por lo que hay un ingreso mayor de agua a la célula, que es el principal mecanismo de acción visto en el edema citotóxico, el cual, es independiente de la integridad de la membrana hematoencefálica y del endotelio.²⁶

El edema vasogénico, ocurre por un ingreso desmedido de proteína y solutos al espacio extracelular por disrupción del endotelio vascular.²⁶ Estudios de resonancia nuclear magnética, ha evidenciado que inicialmente se presenta el edema citotóxico, durante las primeras 48 horas, siendo inicialmente, el edema predominante. El edema vasogénico, aunque aparece después de las 24 horas, es hasta pasadas las primeras 48 horas, que se incrementa.²⁹

Ese incremento rápidamente progresivo, del edema citotóxico y del edema vasogénico, hacen que la presión intracraneana, se aumente de manera rápida; esto conlleva a una disminución de la presión de perfusión cerebral, para finalmente disminuir el flujo sanguíneo cerebral, completando un círculo vicioso.^{26, 29}

5.4. Tratamiento.

En la actualidad, no existe un único tratamiento para revertir o detener la cascada de eventos moleculares y tisulares, desencadenada en el traumatismo craneoencefálico, pues la mayoría de pacientes con trauma craneoencefálico severo desarrollan hipertensión endocraneana, la cual se define como una presión intracraneana mayor a 20 milímetros de mercurio. Se sabe que la mayoría de pacientes con trauma craneoencefálico severo, con escala de coma de Glasgow de 8 o menos, tienen hipertensión endocraneana, hasta que una monitoria de presión intracraneana demuestre lo contrario, siendo en la mayoría de ocasiones, la única manera por la cual se puede determinar la presencia de deterioro neurológico, pues evaluación clínica es difícil en este tipo de pacientes.⁷

El pilar del tratamiento del médico del edema cerebral traumático es interrumpir el ciclo, el cual, se ha dirigido en la búsqueda y la utilización de un agente osmótico ideal, definiéndose este como una sustancia con un gradiente transendotelial fuerte, que pueda permanecer largos periodos de tiempo en el espacio endovascular, que sea inerte, con mínimos efectos sistémicos y que no sea tóxico.²⁵

En los últimos 30 años, la terapia osmótica u osmotherapia, se ha retomado y convertido en la herramienta médica más importante en el manejo de la hipertensión endocraneana por traumatismo craneoencefálico. Tradicionalmente se han evidenciado los beneficios de la terapia osmótica, sobre la presión intracraneana, al disminuir el volumen del tejido cerebral por deshidratación, al extraer agua del tejido sano, hecho demostrado en estudios animales; sino porque aumenta la hemodinámica cerebral dado que su efecto persiste por periodos prolongados, incluso cuando ya se encuentran las sustancias en niveles séricos subterapéuticos.²⁵

Durante mucho tiempo se han intentado utilizar múltiples sustancias para el manejo del edema cerebral traumático, a saber:

5.4.1. Urea.

Es una sustancia efectiva para disminuir la hipertensión endocraneana, sin embargo, la presencia de múltiples efectos adversos como náusea, vómito, diarrea, hemoglobinuria, coagulopatías o presencia de hipertensión endocraneana de rebote con su uso prolongado, y la aparición en el mercado del manitol en el año de 1962 hizo que se descontinuara su uso.^{2, 5}

5.4.2. Glicerol y sorbitol.

Sustancias moderadamente efectivas en la disminución de la presión intracraneana, la principal complicación es la generación de hiperglicemia en ocasiones de difícil manejo.⁵

5.4.3. Manitol.

Es una sustancia efectiva y segura, siendo el medicamento de elección recomendado en la actualidad por la Brain Trauma Foundation y el consorcio Europeo de Trauma Cerebral. Dentro de sus beneficios está el incremento de la postcarga cardiaca, con lo que mejora la presión de perfusión cerebral y la oxigenación cerebral, lo que lleva a una vasoconstricción vascular intracraneana y a una disminución de la presión endocraneana.²⁵

Igualmente, mejora la reología de los eritrocitos, al disminuir su tamaño y permitir que pueda pasar mucho más fácilmente por los vasos sanguíneos. Genera deshidratación del tejido cerebral, disminuyendo el edema cerebral. Reduce la producción de líquido cefalorraquídeo, lo que a su vez, genera un descenso la presión intracraneana.⁷

Existen en la actualidad dos teorías, que intentan explicar el mecanismo exacto, que hace efectivo al manitol. La primera teoría, dice que se incrementa el volumen intravascular, lo que hace que se incremente la tensión arterial, que a su vez produce un incremento en la vasoconstricción cerebral, lo que lleva a disminuir el volumen sanguíneo cerebral.³⁰

La segunda teoría, expone que funciona a través de la reología, pues disminuye la viscosidad sanguínea, aumenta la capacidad de deformarse los eritrocitos. Esto permite una mayor y mejor liberación del oxígeno a nivel tisular, que en conjunto con un aumento en el flujo sanguíneo cerebral, lleva a una reducción del volumen sanguíneo cerebral, por lo que disminuye la presión intracraneana.²⁹ Sin embargo, puede conducir a una diuresis osmótica, generando en el paciente deshidrataciones severas que conducen a hiperosmolaridad sérica y falla renal.³⁰

Los rangos terapéuticos del manitol se encuentran entre 300 – 320 mOsm/L,⁷ es por esto, que al sobrepasarse el límite superior puede conllevar a la presencia de falla renal aguda y lesión en el sistema nervioso central. El manitol puede llevar igualmente a una diuresis osmótica, lo que lleva al paciente a una hipotensión sostenida, disminuyendo la presión de perfusión cerebral, lo que genera una disminución marcada del flujo sanguíneo cerebral, incrementando el área de lesión.^{7, 31}

También se ha visto como complicación, la presencia del Fenómeno del edema cerebral de rebote, el cual se genera por la acumulación del manitol en el tejido lesionado, aumentando la presión intracraneana.

5.4.4. Soluciones salinas hipertónicas:

Son medicamentos que hasta el momento han demostrado mayor seguridad y efectos benéficos que el manitol. Igualmente han evidenciado en estudios animales un efecto a nivel celular y bioquímico en el tejido cerebral, en estudios animales. Son sustancias que incrementan el gradiente osmótico del plasma, con deshidratación del tejido sano, disminuyendo la presión endocraneana.³²

Tienen un mayor efecto osmótico que el manitol, por lo que incrementan con mayor capacidad el volumen intravascular circulante, aumentando la presión arterial media, permitiendo una disminución sostenida y prolongada de la presión endocraneana. También se ha comprobado que aumenta la postcarga, que en conjunto con la presión arterial media, confirman su efecto inotrópico.³³

El mecanismo de acción de estas sustancias aún no está elucidado completamente. Se sabe bien, que la autorregulación y la tonicidad de los vasos sanguíneos depende de la viscosidad sanguínea, al igual que de la presión arterial media. Mejoran la viscosidad sanguínea, estimulando la vasoconstricción, que a su vez permite un flujo sanguíneo cerebral más efectivo, disminuyendo el volumen sanguíneo cerebral, y por consiguiente la presión intracraneana; concomitantemente mejoran la posibilidad de deformar los eritrocitos y su mejor fluir en los vasos sanguíneos (reología), permitiendo llegar a los tejidos aun no lesionados, pero susceptibles de serlo y mejorar la liberación tisular de oxígeno.³³

Dado que no es una sustancia que facilite la diuresis osmótica puede permanecer periodos prolongados en el compartimento intravascular evitando la presencia de lesiones renales agudas, mejorando la función del riñón. A nivel molecular restauran el potencial de membrana, lo que a su vez permite mantener la integridad de la barrera hematoencefálica; modula la respuesta inflamatoria en el tejido lesionado, disminuyendo la adherencia de los leucocitos al endotelio limitando el área lesionada.³³

Dentro de los principales efectos adversos potenciales se encuentran:

- Incremento en la agregación plaquetaria.²⁵
- Prolongación en los tiempos de coagulación.²⁵
- Hipokalemia.²⁵
- Acidosis hiperclorémica.²⁵
- Falla renal aguda: Esta complicación, se ha visto en paciente con osmolaridad sérica por encima de los 365 mOsm/L. Sin embargo, en estudios clínicos no se ha evidenciado como tal, la lesión renal aguda, la cual se ha diagnosticado en pacientes hipotensos, pero que una vez corregido esto, se ha corregido la patología renal. Igualmente se ha visto que son seguras en pacientes con enfermedad renal en hemodiálisis, y no existen estudios conclusivos sobre su relación con la aparición de Insuficiencia renal aguda.^{25, 33}

- Síndrome de Desmielinización Osmótica: Conocido anteriormente como mielinolisis pónica central, se ha asociado a niveles elevados de sodio. En la actualidad esta entidad se ha diagnosticado en paciente quienes previamente presentaban hiponatremia no diagnosticada, y que se corregían rápidamente. También puede ser de localización extrapónica, considerándose más frecuentemente esta localización. Estudios clínicos han demostrado, hasta ahora, ausencia de esta patología en pacientes con trauma craneoencefálico, aun con niveles séricos de sodio alrededor de los 182 mEq/l. Se asocia más a pacientes con trastornos hidroelectrolíticos severos que han requerido corrección y esta ha sido en extremo rápido.^{34, 35, 36, 37}
- Hipertensión endocraneana de rebote.

6. Objetivos

6.1. Objetivo General.

1. Revisión y análisis sistemático de la literatura para la utilización de soluciones hipertónicas en trauma craneoencefálico.

6.2. Objetivos específicos.

1. Analizar riesgo – beneficio del uso de las soluciones hipertónicas en trauma craneoencefálico.
2. Determinar el momento óptimo para uso y suspensión del uso de las soluciones hipertónicas en trauma craneoencefálico.
3. Caracterizar adecuadamente las complicaciones relacionadas con el uso de soluciones hipertónicas en trauma craneoencefálico.

7. Metodología.

7.1. Tipo de estudio.

Revisión sistemática

7.2. Periodo de búsqueda.

2008-2013.

7.3. Descriptores en inglés.

Traumatic Brain Injury, Traumatic Brain Edema, Brain Edema, Osmotherapy, Osmotic Therapy, Hypertonic Saline, Hypertonic Solutions, Hypertonic Saline Solutions, Mannitol.

7.4. Descriptores en español.

Trauma craneoencefálico, Edema Cerebral Traumático, Edema Cerebral, Osmoterapia, Terapia Osmótica, Salina Hipertónica, Soluciones Hipertónicas, Soluciones Salinas Hipertónicas, Manitol.

7.5. Sintaxis en inglés.

Traumatic Brain Injury, Traumatic Brain Injury AND Traumatic Brain Edema, Traumatic Brain Injury OR Traumatic Brain Edema, Traumatic Brain Injury AND Brain Edema, Traumatic Brain Injury OR Brain Edema, Traumatic Brain Injury AND Osmotherapy, Traumatic Brain Injury OR Osmotherapy, Traumatic Brain Injury AND Osmotic Therapy, Traumatic Brain Injury OR Osmotic Therapy, Traumatic Brain Injury AND Hypertonic Saline, Traumatic Brain Injury OR Hypertonic Saline, Traumatic Brain Injury AND Hypertonic Solutions, Traumatic Brain Injury OR Hypertonic Solutions, Traumatic Brain Injury AND Hypertonic Saline Solutions, Traumatic Brain Injury OR Hypertonic Saline Solutions, Traumatic Brain Injury AND Mannitol, Traumatic Brain Injury OR Mannitol, Traumatic Brain Edema, Traumatic Brain Edema AND Brain Edema, Traumatic Brain Edema OR Brain Edema, Traumatic Brain Edema AND Osmotherapy, Traumatic Brain Edema OR Osmotherapy, Traumatic Brain Edema AND Osmotic Therapy, Traumatic Brain Edema OR Osmotic Therapy, Traumatic Brain Edema AND Hypertonic Saline, Traumatic Brain Edema OR Hypertonic Saline, Traumatic Brain Edema AND Hypertonic Solutions, Traumatic Brain Edema or Hypertonic Solutions, Traumatic Brain Edema AND Hypertonic Saline Solutions, Traumatic Brain Edema OR Hypertonic Saline Solutions, Traumatic Brain Edema AND Mannitol, Traumatic Brain Edema OR Mannitol, Brain Edema, Brain Edema AND Osmotherapy, Brain Edema OR Osmotherapy, Brain Edema AND Osmotic Therapy, Brain Edema OR Osmotic Therapy, Brain Edema AND Hypertonic

Saline, Brain Edema OR Hypertonic Saline, Brain Edema AND Hypertonic Solutions, Brain Edema or Hypertonic Solutions, Brain Edema AND Hypertonic Saline Solutions, Brain Edema OR Hypertonic Saline Solutions, Brain Edema AND Mannitol, Brain Edema OR Mannitol, Osmotherapy, Osmotherapy AND Osmotic Therapy, Osmotherapy OR Osmotic Therapy, Osmotherapy AND Hypertonic Saline, Osmotherapy OR Hypertonic Saline, Osmotherapy AND Hypertonic Solutions, Osmotherapy OR Hypertonic Solutions, Osmotherapy AND Hypertonic Saline Solutions, Osmotherapy OR Hypertonic Saline Solutions, Osmotherapy AND Mannitol, Osmotherapy OR Mannitol, Osmotic Therapy, Osmotic Therapy AND Hypertonic Saline, Osmotic Therapy OR Hypertonic Saline, Osmotic Therapy AND Hypertonic Solutions, Osmotic Therapy OR Hypertonic Solutions, Osmotic Therapy AND Hypertonic Saline Solutions, Osmotic Therapy OR Hypertonic Saline Solutions, Osmotic Therapy AND Mannitol, Osmotic Therapy OR Mannitol, Hypertonic Saline, Hypertonic Saline AND Hypertonic Solutions, Hypertonic Saline OR Hypertonic Solutions, Hypertonic Saline AND Hypertonic Saline Solutions, Hypertonic Saline OR Hypertonic Saline Solutions, Hypertonic Saline AND Mannitol, Hypertonic Saline OR Mannitol, Hypertonic Solutions AND Hypertonic Saline Solutions, Hypertonic Solutions OR Hypertonic Saline Solutions, Hypertonic Solutions AND Mannitol, Hypertonic Solutions OR Mannitol, Hypertonic Saline Solutions, Hypertonic Saline Solutions AND Mannitol, Hypertonic Saline Solutions OR Mannitol, Mannitol.

7.6. Sintaxis en español.

Trauma Craneoencefálico, Trauma Craneoencefálico Y Edema Cerebral Traumático, Trauma Craneoencefálico O Edema Cerebral Traumático, Trauma Craneoencefálico Y Edema Cerebral, Trauma Craneoencefálico O Edema Cerebral, Trauma Craneoencefálico Y Osmoterapia, Trauma Craneoencefálico U Osmoterapia, Trauma Craneoencefálico Y Terapia Osmótica, Trauma Craneoencefálico O Terapia Osmótica, Trauma Craneoencefálico Y Salina Hipertónica, Trauma Craneoencefálico O Salina Hipertónica, Trauma Craneoencefálico Y Soluciones Salinas Hipertónicas, Trauma Craneoencefálico O Soluciones Salinas Hipertónicas, Trauma Craneoencefálico Y Manitol, Trauma Craneoencefálico O Manitol, Edema Cerebral Traumático, Edema Cerebral Traumático Y Edema Cerebral, Edema Cerebral Traumático O Edema Cerebral, Edema Cerebral Traumático Y Osmoterapia, Edema Cerebral Traumático U Osmoterapia, Edema Cerebral Traumático Y Terapia Osmótica, Edema Cerebral Traumático O Terapia Osmótica, Edema Cerebral Traumático Y Salina Hipertónica, Edema Cerebral Traumático O Salina Hipertónica, Edema Cerebral Traumático Y Soluciones Salinas Hipertónicas, Edema Cerebral Traumático O Soluciones Salinas Hipertónicas, Edema Cerebral Traumático Y Manitol, Edema Cerebral

Traumático O Manitol, Edema Cerebral, Edema Cerebral Y Osmoterapia, Edema Cerebral U Osmoterapia, Edema Cerebral Y Terapia Osmótica, Edema Cerebral O Terapia Osmótica, Edema Cerebral Y Salina Hipertónica, Edema Cerebral O Salina Hipertónica, Edema Cerebral Y Soluciones Salinas Hipertónicas, Edema Cerebral O Soluciones Salinas Hipertónicas, Edema Cerebral Y Manitol, Edema Cerebral O Manitol, Osmoterapia, Osmoterapia Y Terapia Osmótica, Osmoterapia O Terapia Osmótica, Osmoterapia Y Salina Hipertónica, Osmoterapia O Salina Hipertónica, Osmoterapia Y Soluciones Salinas Hipertónicas, Osmoterapia O Soluciones Salinas Hipertónicas, Osmoterapia Y Manitol, Osmoterapia O Manitol, Terapia Osmótica, Terapia Osmótica Y Salina Hipertónica, Terapia Osmótica O Salina Hipertónica, Terapia Osmótica Y Soluciones Salinas Hipertónicas, Terapia Osmótica a O Soluciones Salinas Hipertónicas, Terapia Osmótica Y Manitol, Terapia Osmótica O Manitol, Salina Hipertónica, Salina Hipertónica Y Soluciones Salinas Hipertónicas, Salina Hipertónica a O Soluciones Salinas Hipertónicas, Salina Hipertónica Y Manitol, Salina Hipertónica O Manitol, Soluciones Salinas Hipertónicas, Soluciones Salinas Hipertónicas Y Manitol, Soluciones Salinas Hipertónicas O Manitol, Manitol.

7.7. Idiomas.

Sin limitación de idioma.

7.8. Tipos de estudios.

Se incluyeron todo tipo de estudios que demostraron eficacia, con relación a la terapia hiperosmolar y el control del edema cerebral traumático, principalmente Ensayos Clínicos Aleatorizados en el que se indicó, la utilización de soluciones salinas hipertónicas para el manejo del edema cerebral secundario al trauma. Los estudios clínicos no aleatorizados sobre soluciones salinas hipertónicas, se incluyeron independientemente si se referían o no a su eficacia comparativamente con otras sustancias similares, utilizadas en el manejo del edema cerebral traumático, principalmente el manitol.

Igualmente se tuvieron en cuenta estudios de cohortes prospectivos, estudios de cohortes retrospectivos, estudios descriptivos y reporte de casos. No se incluyeron los estudios clínicos aleatorizados que hicieron referencia al manejo del edema cerebral secundario a infartos cerebrales, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea, trombosis de senos venosos cerebrales, enfermedades infecciosas y/o enfermedades inflamatorias, al igual que estudios de revisión del tema. La escogencia de los artículos se realizó con relación a la estrategia PICO de investigación.

7.9. Métodos de búsqueda para la identificación de estudios.

7.9.1. Búsquedas electrónicas.

Se realizaron búsquedas electrónicas detalladas con el fin de poder identificar la mayor cantidad de estudios clínicos relacionados con la utilización de Soluciones Salinas Hipertónicas en trauma. Igualmente utilizaron las siguientes bases de datos electrónicas: National Library of Medicine/MEDLINE/PubMed, Medline/Proquest, Science Direct, SpringerLink, Wiley: On-line library, EMBASE, salud para todos/EBSCO, Medline/OVID, Medline/EBSCO, google Scholar, Cochrane Library, LILACS, google académico, Scielo, MedicLatina/EBSCO. Se realizaron las búsquedas utilizando palabras clave y la sintaxis previamente expuesta.

7.9.2. Búsqueda de otras fuentes.

Se tuvo atención en identificar, estudios no registrados en EMBASE, MEDLINE, CENTRAL, se encontraran o no publicados, según se visualizaran, en los artículos de especial interés en el tema. Igualmente se tuvieron en cuenta las revisiones y guías publicadas por el “Brain Trauma Foundation” y los estudios reportados por el “Trauma Coma Data Bank”. La totalidad de los artículos fueron encontrados, por lo que no fue necesario contactar a los autores de alguno de estos.

Igualmente se complementó la búsqueda electrónica, con una búsqueda manual, en bola de nieve. Los idiomas de preferencia serán el inglés y el español principalmente, se encontraron artículos en otro idioma, con el fin de incluirlo en el trabajo.

7.10. Recolección de Datos y Análisis.

7.10.1. Control de sesgo.

Se evaluaron los artículos, valorando la presencia o no de sedación en los pacientes, la cual fue vista en la totalidad de los estudios. Tampoco se encontró en los estudios, si se realizaron exámenes paraclínicos para descartar la presencia de sustancias depresoras o estimulantes del sistema nervioso central. Finalmente, se revisó principalmente, en los estudios motivo de análisis, la inclusión de otras patologías, en conjunto con la traumática, que pudiesen alterar el resultado.

7.10.2. Recolección de Datos y Análisis.

Posteriormente a la realización de la búsqueda descrita previamente, por separado y de manera individual, dos de los investigadores se dispusieron, a la identificación de los artículos que serían

utilizados en el estudio, teniendo en cuenta los criterios de inclusión de manera muy clara, revisando el título, el resumen o ambos, si se requería una inspección un poco más certera.

En los casos de duda con relación a los artículos, o en los cuales no existía un acuerdo sobre la inclusión, se presentó este ante un tercero, que definió su pertinencia o no en la inclusión dentro del análisis.

7.11. Plan de análisis.

Dada la heterogeneidad de los diferentes artículos y la no posibilidad de meta-analizarlos, se realizó una lectura crítica, evaluándose la calidad de cada artículo, según las plantillas de evaluación de la del grupo de la red intercolegiada de directrices escocesas (Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN]), según fuese el caso (ver Anexo 1, 2 y 3).

7.12. Evaluación de los niveles de evidencia.

La valoración de la evidencia de cada artículo se realizó con base en las recomendaciones del Servicio Nacional de Salud (National Health Service [NHS]) y, del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE]) del Reino Unido, utilizados por el grupo SIGN (ver Anexo 4).

7.13. Consideraciones éticas.

La presente investigación, tiene un diseño correspondiente a una revisión sistemática de la literatura, por lo que es considerada una investigación sin riesgo, de acuerdo a lo estipulado en la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993, del Ministerio de Salud – República de Colombia. En esta resolución se dictan normas técnicas, científicas y administrativas para la investigación en salud.

7.14. Conflictos de interés.

No hay conflictos de interés económico, político o académico.

8. Resultados.

Entre el 1 de agosto del 2013 al 30 de noviembre de 2013, se realizó una búsqueda con los descriptores: Traumatic Brain Injury, Traumatic Brain Edema, Brain Edema, Osmotherapy, Osmotic Therapy, Hypertonic Saline, Hypertonic Solutions, Hypertonic Saline Solutions, Mannitol y sus respectivas combinaciones con los boléanos (OR y AND), en las siguientes bases de datos: National Library of Medicine/MEDLINE/Pubmed, Medline/Proquest, Science Direct, SpringerLink, Wiley – Online Library, EMBASE, Salud para Todos/EBSCO, Medline/OVID, Medline/EBSCO, Google Scholar y Cochrane Library.

De la misma manera, se realizó una búsqueda con los descriptores en español: Trauma Craneoencefálico, Edema Cerebral Traumático, Edema Cerebral, osmoterapia, terapia osmótica, Salina Hipertónica, Soluciones hipertónicas, Soluciones Salinas Hipertónicas y manitol, con sus respectivas combinaciones con los boléanos (O y/u Y), en las siguientes bases de datos: LILACS, Google Académico, Scielo, MedicLatina/EBSCO. Este procedimiento fue realizado por los investigadores.

Se encontraron en total 4'657.754 artículos relacionados con los descriptores. De estos se excluyeron los artículos repetidos y sin relevancia en el título. De este gran volumen, la cantidad de artículos se redujo a 5.000 artículos. Se revisaron los títulos y se aplican los criterios de inclusión, reduciéndose la cantidad de artículos a 412 artículos, de los cuales se encuentran seis artículos en idioma alemán, dos en idioma francés y uno en idioma español.

Finalmente, se realiza una revisión detallada del resumen estos artículos, excluyéndose los artículos de revisión de tema, aquellos que contenían durante el estudio otras patologías diferentes a las traumáticas para el análisis y los estudios económicos exclusivos. En total quedaron 41 artículos.

De los artículos finalmente escogidos, se encontraron dos meta-análisis sobre la utilidad de las soluciones hipertónicas adultos uno de los cuales, solo trataba de patología traumática. Igualmente se encontraron 7 revisiones sistemáticas de la literatura. De los 32 artículos restantes, 10 fueron estudios clínicos aleatorizados, 9 estudios de cohortes, 7 estudios observacionales, 3 reportes de casos, 2 de casos y controles; y finalmente 1 estudio de prueba diagnóstica (ver figuras 1 y 2).

9. Discusión.

En los últimos 30 años, según reporta Lu y colaboradores, se han registrado 100 estudios clínicos aleatorizados, de los cuales 55 se centran en el manejo farmacológico, de los cuales 32 artículos con agentes farmacológicos específicos. De estos estudios, es muy decepcionante los resultados, encontrándose solo 4 estudios con efectos benéficos: dos con progesterona en fase II, uno con agentes bloqueadores de calcio y uno con multimecanismo.⁹

Sin embargo, se han descrito afortunadamente múltiples efectos adversos en el manejo del trauma craneoencefálico, siendo el principal estudio uno con 10008 pacientes, en donde se evalúa la efectividad de los corticosteroides, encontrando una elevada tasa de mortalidad, siendo evidencia IA.⁹

De todos los estudios registrados, solo 5 estudios se relacionan con terapia osmótica: 3 con manitol y dos con soluciones hipertónicas, sin evidenciar que alguno de los dos tenga un mejor efecto sobre el control de la presión intracraneana.⁹

Dentro de los meta-análisis encontrados, Rickard y colaboradores, evaluaron ensayos clínicos aleatorizados en adultos y con evidencia de hipertensión endocraneana, en quienes se haya utilizado manitol y soluciones hipertónicas. En este estudio se incluyeron estudios no ciegos, al igual que estudios y ensayos de datos cruzados, excluyéndose estudios en niños, pacientes con hipovolemia, que no se relacionaban con trauma craneoencefálico, estudios que únicamente estaban disponibles en resumen, estudios en animales y con datos incompletos.¹⁰

Encontraron 6 estudios, con un total de 171 pacientes, en grupos pequeños en cada ensayo. Reportaron que no existía una diferencia estadísticamente significativa en el uso de soluciones hipertónicas y de manitol, como para hacer una recomendación. Las limitaciones que describieron fue la formulación y dosificación de la solución hipertónica; la variabilidad en los valores de la presión intracraneana para inicio del tratamiento, para finalmente recomendar la realización de estudios multicéntricos.¹⁰

El otro meta-análisis, corresponde al grupo de Mortazavi y colaboradores, quienes evaluaron 36 artículos, encontraron que en 28 artículos de la totalidad, comparaban el manitol con las soluciones hipertónicas, encontrando que no existe evidencia que sugiera, que la administración de bolos funciona mejor que la infusión continua, indicando que hay un adecuado control de presión

intracraneana con disminución a valores cercanos a la mitad; igualmente indican, que las dos sustancias, son adecuadas para controlar la presión intracraneana, pero que hay una tendencia de mayor control, con las soluciones hipertónicas, uno solo a favor del manitol y finalmente indican 8 artículos que reportan poco control de la hipertensión intracraneana, considerándose hipertensión endocraneana refractaria y fallo del tratamiento.³⁸

Con relación a los cinco artículos de revisión: dos de ellos evalúan exclusivamente al manitol y los barbitúricos en trauma craneoencefálico, respectivamente. Estos corresponden a revisiones del grupo Cochrane. Con relación al manitol indican, que existe un ligero beneficio en el uso del manitol, al evaluar indicadores fisiológicos y signos clínicos neurológicos, al igual que cuando se administra en conjunto con medicaciones como el pentobarbital. Sin embargo comparativamente, con las soluciones hipertónicas y su administración prehospitalaria, la mortalidad.³⁹

Con relación a los barbitúricos, indican que existe un beneficio al disminuir la presión intracraneana, pero no hay datos lo suficientemente sólidos, como para indicar que disminuyen la mortalidad y aumentan la sobrevida.⁴⁰ En las dos revisiones, los autores reportan la poca cantidad de estudios clínicos aleatorizados, adecuadamente constituidos como para mejorar la evidencia, al igual que sugieren la realización de estos y de estudios multicéntricos.^{39, 40}

Otros de los artículos de revisión de la literatura corresponde a las guías del “Brain Trauma Foundation”, con relación a la osmotherapia en pacientes pediátricos, publicado en el 2012, encontrando que existe un nivel de evidencia clase II para el manejo del control de la presión intracraneana con soluciones hipertónicas, con evidencia clase III para la administración en infusión continua de solución salina hipertónica al 3%.⁴¹

Las guías para el manejo del trauma craneoencefálico, en adultos civiles, publicadas en el 2007, la evidencia es clase III en su mayoría para el control del edema cerebral y disminución de la hipertensión endocraneana tanto para el manitol como para las soluciones salinas hipertónicas.⁴² En el caso del personal militar, las guías publicadas en el 2005, reportan evidencia clase II en su mayoría para el manitol y solo un estudio clase II para soluciones hipertónicas, en la disminución de presión intracraneana.⁴³ Cabe mencionar que estas guías, aún no se han actualizado.

Otro de los estudios de revisión de literatura, se comenta al inicio de esta discusión. Finalmente, Meyer y colaboradores, realizan una revisión de la literatura, e indican la presencia de evidencia clase I para el manitol, como agente para el manejo de la hipertensión endocraneana.⁴⁴ Este dato se comparó con los estudios previamente mencionados y se llega a la conclusión, que esta aseveración no se cierta y que por el contrario, aún faltan datos para darle solidez a esta conclusión dada por este grupo de investigación.⁴⁵

Con relación a los estudios clínicos aleatorizados, se encontraron una gran variedad de estudios, en donde se comparaban el resultado para el control del edema cerebral y de la hipertensión endocraneana entre: el manitol vs las soluciones salinas hipertónicas, el manitol vs soluciones hipertónicas como el lactato sódico, las soluciones salinas hipertónicas vs sulfato de magnesio, la soluciones hipertónicas solas y el manitol solo.^{34, 45, 46, 47, 48, 49, 50 51, 52, 53}

La mayor limitante de estos grupos, para dar una evidencia sólida, son los pequeños grupos de pacientes, las diferentes concentraciones de soluciones hipertónicas, su dosificación e incluso, en algunos casos la aleatorización de la administración de la sustancia, indicando la administración de una de las dos sustancias a un mismo paciente⁴⁸, como ocurre con el grupo de Sakellaridis y colaboradores. Al encontrar esto, quedó la duda, ¿si al administrar una sustancia que se compara con otra en un mismo paciente, no podría potenciarse su efectividad?; la farmacocinética o farmacodinamia de las soluciones evaluadas, ¿no se verán alteradas?

Vale la pena mencionar que uno de los artículos, estuvo muy bien diseñado, en donde solo se evaluó el riesgo de complicaciones en pacientes neurocríticos, al manejar la hipertensión endocraneana con osmotherapia. Hubiese dado una fuerte evidencia, con relación al manejo de la hipertensión endocraneana y el edema cerebral, por la estructura de su grupo de estudio, logro indicar que existe riesgo de insuficiencia renal agudo en la medida en los cuales, la natremia se eleva por encima de los 160 mmol/L. Sin embargo, este estudio no midió los valores de la presión intracraneana, pero es el único que analiza las potenciales complicaciones.³⁴

Igualmente, los estudios de cohortes, presentaban grupos muy pequeños, en su gran mayoría, estudios retrospectivos.^{36, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60,61} Hay tres estudios que se destacan por el tipo de análisis que intentaron realizar. El primero de los estudios que vale la pena comentar, es aquel realizado por el grupo de Eskandari y colaboradores, donde se realiza la administración de bolos entre 40 a 50 mL de solución salina hipertónica al 14.6%. Sin embargo, no es un estudio controlado, ni tampoco se realiza

su comparación con el manitol, aunque es evidente su efecto con relación a la disminución de la presión intracraneana.⁵⁴ El segundo estudio, corresponde al grupo de Bennett y colaboradores, que tiene el mayor número de pacientes registrados, en total 6238. Todos los pacientes del estudio son pacientes pediátricos.⁵⁶ Al leer inicialmente el artículo, y ver el número de pacientes, uno considera que la evidencia va a ser concluyente, pero infortunadamente, la probabilidad que esto ocurra, disminuye y se diluyen al finalizar este artículo. El mayor inconveniente, es el reporte de datos interrumpidos, el desconocimiento de las concentraciones de soluciones hipertónicas por subregistro. Solo se logra evidenciar que existe un cambio en la tendencia del uso del manitol y la preferencia con el tiempo a partir del año 2004 del uso de las soluciones hipertónicas.⁵⁶ De haberse logrado tener los datos completos, pudiese haber logrado tener una evidencia tipo IA, con relación a su uso.

El otro artículo, es el publicado por Kerwin y colaboradores.⁶¹ Su estudio se basó, en la administración de solución salina hipertónica al 23.4% vs manitol al 20%. Al igual que en el estudio realizado por Sakellaridis, se administra la solución hipertónica o el manitol de manera indistinta a cada paciente. También, otro de los errores potenciales, es que por protocolo todo paciente tiene solución salina hipertónica en una concentración del 7,5% en infusión continua, de manera concomitante.⁶¹ Esto genera la misma duda expuesta previamente.

El tercer artículo, corresponde a grupo de Kallatta y colaboradores, quienes evaluar la presencia del síndrome de desmielinización osmótica y la administración de soluciones salinas hipertónicas. Ellos no logran relacionarlo con la administración de la misma. Lo que si logran es encontrar una fuerte relación con trastornos hidroelectrolíticos severos, con corrección rápida y alcoholismo para la generación del síndrome de Desmielinización osmótica.³⁶

Los estudios descriptivos, casos y controles, y reporte de casos, evalúan la eficacia de las soluciones hipertónicas vs el manitol, o solo; y todos los estudios concluyen que es efectivo.^{30, 31, 32, 35, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70} Hay dos que llaman la atención, puesto que una de las complicaciones está relacionada con los niveles séricos de sodio o la osmolaridad sérica, y la insuficiencia renal. En los dos estudios, el primero realizado por Hirsh y colaboradores al evaluar la seguridad de pacientes con enfermedad renal terminal; y el segundo realizado por Fang y colaboradores, al tratar de relacionar la administración del manitol con la presencia de falla renal.^{31, 65}

Finalmente, solo se encontró un estudio de pruebas diagnóstica, y fue el realizado por Luostarinen y colaboradores, quienes mediante tromboelastrometría, intentan encontrar una relación entre los trastornos de coagulación y, la administración de manitol y soluciones salinas hipertónicas al 2.5%. Ellos indican que en la formación del coagulo es débil, al realizar la prueba, pero que es difícil definir en qué momento, se alteran los mecanismos de la coagulación con el incremento, en la concentración de solución salina hipertónica.⁷¹

Dada la variedad de estudios encontrados en los diferentes artículos, se evidencio un problema que no permitió realizar el meta-análisis, que se había inicialmente planteado: la diferencia en el tipo de análisis estadísticos, lo cuales, no permitían una adecuada comparación entre los estudios, al igual que la presencia de una gran cantidad de estudios descriptivos y de reportes de casos, que aunque son importantes para el trabajo, no permiten realizar un adecuado análisis estadístico. Finalmente, no existe una concentración de solución salina hipertónica única, que varían desde el 2% hasta el 23.4%, lo que limita su análisis comparativo, por lo amplio de su rango. Dado lo anterior, se decidió realizar la revisión sistemática de la literatura (ver anexo 7).

10. Conclusiones.

De la investigación se puede concluir varios puntos:

1. Existe realmente un beneficio con relación al uso de soluciones salinas hipertónicas para el manejo del traumatismo craneoencefálico, con un riesgo mínimo de complicaciones directamente relacionados con su uso.
2. Es evidente que las soluciones Salinas Hipertónicas, al igual que otros tipo de soluciones hipertónicas como el manitol, tienen un efecto importante, sobre la presión intracraneana y el edema cerebral, al igual que a nivel de la presión de perfusión cerebral y la reología de los eritrocitos; solo que al tener estudios tan pequeños en volumen, la evidencia aun no es tan fuerte y sólida como se cree.
3. Con relación al inicio de la administración de las soluciones salinas hipertónicas, no existe un consenso, pues en realidad, no existe un criterio único con relación al valor de la hipertensión endocraneana refractaria, pues este varía según el investigador.
4. No se ha podido determinar por cuanto tiempo, debe mantenerse la terapia osmótica, para el manejo del edema cerebral traumático, ya que se sigue debatiendo la forma de administración, es decir: en infusión continua o en bolos.
5. Se debe evaluar de manera estrecha a los pacientes, que requieren la administración de las soluciones salinas hipertónicas, con el fin de evaluar ante una complicación, si existe una relación directa o no con esta.
6. Aun muchos de los estudios se limitan a reportar la experiencia y esto hace que la solidez de la evidencia, no sea tan fuerte como se desea.

11. Recomendaciones.

1. Las soluciones hipertónicas son seguras y la probabilidad de presencia de complicaciones asociada a su administración para el manejo del traumatismo craneoencefálico, están relacionada a trastornos hidroelectrolíticos presentes no diagnosticados.
2. Se debe implementar un control a la aleatorización, en los estudios clínico aleatorizados, para que a un paciente, se le administre, solo una de las soluciones que se pretende evaluar, evitando su administración con otro tipo de osmoterapia, para no generar la duda sobre un incremento en su presión osmótica, potenciado por la otra sustancia o la presencia de una alteración en sus propiedades farmacológica, en cuanto su efecto esperado, algo que aún no se ha investigado.
3. Aun es necesario, continuar las investigaciones para definir, cual es la concentración y el tiempo de ideal de administración, de las soluciones hipertónicas, que pueda ser considerado seguro, algo que no pudo demostrarse con este trabajo de investigación.
4. Es necesario realizar más investigación en este campo, pero no solo en estudios clínicos aleatorizados, sino estudios multicentricos, e incluso estudios transnacionales, para poder evaluar de manera adecuada el impacto de las soluciones hipertónicas.

12. Organigrama.

Tabla 2. Organigrama de funciones.

Función	Nombre
Autor e investigador del trabajo de grado	Alexander Vitola Domínguez
Coinvestigador del trabajo de grado	Andrés Mauricio Perdomo
Tutor temático del trabajo de grado	Rafael Villabona Luna
Tutor metodológico	Lina Sofía Morón Duarte
Grupo de investigación temática sistemática	Alexander Vitola Domínguez, Andrés Mauricio Perdomo, Rafael Villabona Luna.

13. Cronograma

Tabla 3. Cronograma de actividades.

Fecha	Actividades
Agosto 1 de 2009 a julio 31 de 2011	Creación de protocolo de investigación.
Agosto 1 de 2011 a Julio 31 de 2013	Corrección de protocolo de investigación según guías del Cochrane Handbook.
Agosto 31 de 2013 a Noviembre 30 de 2013	Revisión de bases de datos por parte del equipo de revisión temática sistemática y definición de artículos a revisar.
Diciembre 1 de 2013 a Enero 31 de 2014	Aplicación de plantillas SIGN, a los artículos definidos para la creación de la Revisión Sistemática.
Febrero 1 de 2014 a Marzo 31 de 2013	Análisis de resultados encontrados y generación del artículo para estudio y correcciones.
Abril 1 de 2013 a Abril 25 de 2014	Presentación de artículo definitivo para publicación

14. Presupuesto.

Tabla 4. Presupuesto.

Descripción	Valor
Uso de Internet Banda Ancha ADLS.	\$ 95.000 mensual.
Uso de Internet Portátil.	\$ 56.000 mensual.
Papelería.	\$ 8.000 pesos por resma de papel tamaño carta.
Tinta de impresora.	\$ 30.000 por tóner de tinta de color y \$20.000 negra utilizados.
Transporte a bibliotecas en otras instituciones.	\$14.000 diarios, según sea necesario.
Medios magnéticos.	\$ 2.000 por CD realizado.

15. Bibliografía.

1. Yue JK, Vassar MJ, Lingsma HF, Cooper SR, Okonkwo DO, Valadka AB, Gordon WA et al. Transforming research and clinical knowledge in traumatic brain injury pilot: multicenter implementation of the common data elements for traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013;30(22):1831-44.
2. Stanley RM, Bonsu BK, Zhao W, Erhlich PF, Rogers AJ, Xiang H. US estimates of Hospitalized children with severe traumatic brain injury: implications of clinical trials. *Pediatric*. 2012;129(1):e24-e30.
3. Todd MM. Some historical notes on hyperosmolar therapy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013;25(1):86.
4. Rocque BG, Manucher Javid, and the rise of osmotic therapy for intracranial pressure. *Neurosurgery*. 2012;70(5):1049-54.
5. Worthley L, Cooper DJ, Jones N. Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline. *J Neurosurg*. 1988;68(3):478-81.
6. Shi HY, Hwang SL, Lee KT, Lin CH. Temporal trends and volume-outcome associations after traumatic brain injury: a 12-year study in Taiwan. *J Neurosurg*. 2013;118(4):732-8.
7. Frattalone AR, Ling GSF. Moderate and severe traumatic brain injury: pathophysiology and management. *Neurosurg Clin N Am*. 2013;24(3):309-19.
8. Andriessen TM, Horn J, Franschman G, van der Naalt J, Haitsma I, Jacobs B, et al. Epidemiology, severity classification, and outcome of moderate and severe traumatic brain injury: a prospective multicenter study. *J Neurotrauma*. 2011;28(10):2019-31.
9. Lu J, WGary KW, Neimeyer JP, Ward J, Lapane JL. Randomized controlled trials in adult traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2012;26(13-14):1523-48.
10. Rickard AC, Smith JE, Newell P, Bailey A, Kehoe A, Mann C. Salt or sugar for your injured brain? A meta-analysis of randomised controlled trials of mannitol versus hypertonic sodium solutions to manage raised intracranial pressure in traumatic brain injury. *Emerg Med J*. 2013 Jun 28.
11. Szarpak L, Mandiala M. Epidemiology of cranio-cerebral injury in emergency medical services practice. *Pol Przegl Chir*. 2011;38(12):646-51.
12. Sadaka F, Kasal J, Lanshkmnan R, Palagiri A. Placement of pressure monitors by neurointensivists: case series and systematic review. *Brain Inj*. 2013;27(5):600-4.
13. Stead LG, Bodhit AN, Patel PS, Daneshvar Y, Peters KR, Mazzuocolo A et al. TBI Surveillance using the common data elements of traumatic brain injury: a population study. *Int J Emer Med*. 2013;6(1):5
14. Pineda JA, Leonard JR, MAzota IG, Noetzel M, Limbrick DD, Keller MS et al. Effect of implementation of a paediatric neurocritical care programme on outcomes after severe traumatic brain injury: a retrospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(1):45-52.
15. Stanley RM, Bonsu BK, Zhao W, Erhlich PF, Rogers AJ, Xiang H. US estimates of Hospitalized children with severe traumatic brain injury: implications of clinical trials. *Pediatric*. 2012;129(1):e24-e30.
16. Ilie G, Boak A, Adlaf EM, Abrige M, Cusimano MD. Prevalence and correlates of traumatic brain injuries among adolescents. *JAMA*. 2013;309(24):2250-52
17. Feigin VL, Theadom A, Barker-Collo S, Starkey NJ, McPherson K, Kahan M, Dowell A, Brown P, Parag V, Kydd R, Jones K, Jones A, Ameratunga S; BIONIC Study Group. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2013;12(1):53-64.

18. Andelic N, Anke A, Skanden T, Sigurdardottir S, Sandhaug M, Ader T et al. Incidence of hospital-admitted severe traumatic brain injury and in-hospital fatality in Norway: a national cohort study. *Neuroepidemiology*. 2012;38(4):259-67
19. Protheroe RT, Gwinnutt CL. Early hospital care of severe traumatic brain injury. *Anaesthesia*. 2011;66(11):1035-47.
20. Sahler CS, Greenwald BD. Traumatic brain injury in sports: a review. *Rehabil Res Pract*. 2012;2012:659652.
21. Massel BE, Bell RS, Brossart S, Grill RJ, Hayes RL, Levin HS et al. Galveston brain injury conference 2010: clinical and experimental aspects of blast injury. *J Neurotrauma*. 2012;29:2143-71.
22. Alali AS, Fowler RA, Mainprize TG, Scales DC, Kiss A, de Mestral C et al. Intracranial Pressure Monitoring in Severe Traumatic Brain Injury: Results from the American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program. *J Neurotrauma*. 2013;30(20):1737-46.
23. Gross AK, Norman J, Cook AM. Contemporary pharmacologic issues in the management of traumatic brain injury. *J Pharm Pract*. 2010;23(5):425-40.
24. Guzmán F, Moreno MC, Montoya A. Evolución de los pacientes con trauma craneoencefalico en el Hospital Universitario del Valle: seguimiento a 12 meses. *Colomb Med*. 2008;39(3 Supl 3):25
25. White H, Cook D, Venkatesh B. The use of hypertonic Saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2006;102:1836-46.
26. Walker PA, Harting MT, Baumgartner JE, Fletcher S, Strubel N, Cox CS. Modern Approaches to pediatric brain injury therapy. *J Trauma* 2009; 67:s120-s127.
27. Stocchetti N, Conte V, Ghisoni L, Canavesi K, Zanaboni C. Traumatic brain injury in pediatric patients. *Minerva Anestesiol*. 2010;76(12):1052-9.
28. Elliot MB, Jallo JJ, Barbe MF, Tuma RF. Hypertonic Saline attenuates tissue loss and astrocyte hypertrophy in a model of traumatic brain Injury. *J Brain Res* 2009;130:183-191.
29. Kawamata T, Mori T, Sato S, Katayama Y. Tissue hyperosmolality and brain edema in cerebral contusion. *Neurosurg Focus*. 2007;22(5):E5.
30. Diringner MN, Scalfani MT, Zazulia AR, Videen TO, Dhar R, Powers WJ. Effect of mannitol on cerebral blood volume in patients with head injury. *Neurosurgery*. 2012;70(5):1215-8; discussion 1219.
31. Fang L, You H, Chen B, Xu Z, Gao L, Liu J et al. Mannitol is an independent risk factor of acute kidney injury after cerebral trauma: a case-control study. *Ren Fail*. 2010; 32(6):673-9.
32. Rockswold GL, Solid CA, Paredes-Andrade E, Rockswold SB, Jancik JT, Quickel RR. Hypertonic saline and its effect on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and brain tissue oxygen. *Neurosurgery*. 2009;65(6):1035-41; discussion 1041-2.
33. Strandurk GF. Hypertonic Saline in critical cares: a review of the literature and guidelines for US in hypotensive states and raised intracranial pressure. *Anaesthesia* 2009;64:990-1003.
34. Froelich M, Ni Q, Wess C, Ougorets I, Härtl R. Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1433-41.
35. De Sousa A, Desai, PK. More often striatal myelinolysis than pontine? A consecutive series of patients. *Neurol Res*. 2012 ;34(3):262-71.
36. Kallakatta RN, Radhakrishnan A, Fayaz RK, Unnikrishnan JP, Kesavadas C, Sarma SP. Clinical and functional outcome and factors predicting prognosis in osmotic demyelination syndrome (central pontine and/or extrapontine myelinolysis) in 25 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(3):326-31.
37. Richards D, Carroll J. Relationship between types of head injury and age of pedestrian. *Accid Anal Prev*. 2012;47:16-23.

38. Mortazavi MM, Romeo AK, Deep A, Griessenauer CJ, Shoja MM, Tubbs RS, Fisher W. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. *J Neurosurg.* 2012;116(1):210-21.
39. Wakai A, McCabe A, Roberts I, Schierhout G. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 5;8:CD001049.
40. Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD000033
41. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, Ashwal S, Bell MJ, Bratton S, Carson S, Chesnut RM, Ghajar J, Goldstein B, Grant GA, Kissoon N, Peterson K, Selden NR, Tasker RC, Tong KA, Vavilala MS, Wainwright MS, Warden CR; American Academy of Pediatrics-Section on Neurological Surgery; American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons; Child Neurology Society; European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care; Neurocritical Care Society; Pediatric Neurocritical Care Research Group; Society of Critical Care Medicine; Paediatric Intensive Care Society UK; Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care; World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents--second edition. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(Suppl 1):S1-82
42. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2007;24(Suppl 1):S1-106. Erratum in: *J Neurotrauma.* 2008 Mar;25(3):276-8.
43. Brain Trauma Foundation. Guidelines for the field management of combat-related head trauma. *Brain Trauma Foundation: New York.* 2005: 1-87.
44. Meyer MJ, Megyesi J, Meythaler J, Murie-Fernandez M, Aubut JA, Foley N et al. Acute management of acute Brain Injury part II: an evidence-based review of pharmacological interventions. *Brain Inj.* 2010;24(5):706–21.
45. Hendoui N, Beigmohammadi MT, Mahmoodpoor A, Ahmadi A, Abdollahi M, Hasanpour M et al. Reliability of calcium-binding protein S100B measurement toward optimization of hyperosmolal therapy in traumatic brain injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(4):477-85.
46. Ichai C, Payen JF, Orban JC, Quintard H, Roth H, Legrand R, Francony G, Leverve XM. Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013;39(8):1413-22.
47. Bourdeaux CP, Brown JM. Randomized controlled trial comparing the effect of 8.4% sodium bicarbonate and 5% sodium chloride on raised intracranial pressure after traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2011;15(1):42-5.
48. Sakellariadis N, Pavlou E, Karatzas S, Chroni D, Vlachos K, Chatzopoulos K et al. Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries. *J Neurosurg.* 2011;114(2):545-8.
49. Alsharkasy M, Altouny A, Elshatoury H, Ewila H. Comparison between Mannitol 20% and hypertonic saline 7.5% for cerebral resuscitation in severely head injured patients with intracranial hypertension. *Int J Health Sci (Qassim).* 2011;5(2 Suppl 1):36-7.
50. Bulger EM, May S, Brasel KJ, Schreiber M, Kerby JD, Tisherman SA, Newgard C, Slutsky A, Coimbra R, Emerson S, Minei JP, Bardarson B, Kudenchuk P, Baker A, Christenson J, Idris A, Davis D, Fabian TC, Aufderheide TP, Callaway C, Williams C, Banek J, Vaillancourt C, van Heest R, Sopko G, Hata JS, Hoyt DB; ROC Investigators. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Oct 6;304(13):1455-64.

51. Baker AJ, Rhind SG, Morrison LJ, Black S, Crnko NT, Shek PN, Rizoli SB. Resuscitation with hypertonic saline-dextran reduces serum biomarker levels and correlates with outcome in severe traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma*. 2009;26(8):1227-40.
52. Francony G¹, Fauvage B, Falcon D, Canet C, Dilou H, Lavagne P, Jacquot C, Payen JF. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med*. 2008 Mar;36(3):795-800.
53. Ichai C, Armando G, Orban JC, Berthier F, Rami L, Samat-Long C, Grimaud D, Lerverve X. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(3):471-9.
54. Eskandari R, Filtz MR, Davis GE, Hoesch RE. Effective treatment of refractory intracranial hypertension after traumatic brain injury with repeated boluses of 14.6% hypertonic saline. *J Neurosurg*. 2013;119(2):338-46.
55. Mellion SA, Bennett KS, Ellsworth GL, Moore K, Riva-Cambrin J, Metzger RR et al. High-dose barbiturates for refractory intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(3):239-47.
56. Bennett TD, Statler KD, Korgenski EK, Bratton SL. Osmolar therapy in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2012;40(1):208-15.
57. Wells DL, Swanson JM, Wood GC, Magnotti LJ, Boucher BA, Croce MA et al. The relationship between serum sodium and intracranial pressure when using hypertonic saline to target mild hypernatremia in patients with head trauma. *Crit Care*. 2012;16(5):R193.
58. Abughazaleh RD, Jancik JT, Paredes-Andrade E, Solid CA, Rockswold GL. Safety of intravenous hypertonic saline administration in severe traumatic brain injury. *Ann Pharmacother*. 2012;46(10):1441-2.
59. Bourdeaux C, Brown J. Sodium bicarbonate lowers intracranial pressure after traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2010 Aug;13(1):24-8.
60. Oddo M, Levine JM, Frangos S, Carrera E, Maloney-Wilensky E, Pascual JL et al. Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Aug;80(8):916-20.
61. Kerwin AJ, Schinco MA, Tepas JJ 3rd, Renfro WH, Vitarbo EA, Muehlberger M. The use of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study. *J Trauma*. 2009;67(2):277-82.
62. Lightner DD, De Braganca K, Gilheeny SW, Khakoo Y, Kramer K, Balas M. A case of mannitol hypersensitivity. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(7):e274-5
63. Nakagawa K, Chang CW, Koenig MA, Yu M, Tokumaru S. Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline in children with severe traumatic brain injury. *J Clin Anesth*. 2012;24(4):318-23
64. Paredes-Andrade E, Solid CA, Rockswold SB, Odland RM, Rockswold GL. Hypertonic saline reduces intracranial hypertension in the presence of high serum and cerebrospinal fluid osmolalities. *Neurocrit Care*. 2012;17(2):204-10.
65. Hirsch KG, Spock T, Koenig MA, Geocadin RG. Treatment of elevated intracranial pressure with hyperosmolar therapy in patients with renal failure. *Neurocrit Care*. 2012;17(3):388-94.
66. Roquilly A, Mahe PJ, Latte DD, Loutrel O, Champin P, Di Falco C et al. Continuous controlled-infusion of hypertonic saline solution in traumatic brain-injured patients: a 9-year retrospective study. *Crit Care*. 2011;15(5):R260.
67. Kontogiorgi M, Opsimoulis P, Diamanti-Kandarakis E, Karabinis A. Cerebral salt wasting syndrome in traumatic brain injury following therapeutic barbiturate coma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(8):1719-20.

68. Sorani MD, Morabito D, Rosenthal G, Giacomini KM, Manley GT. Characterizing the dose-response relationship between mannitol and intracranial pressure in traumatic brain injury patients using a high-frequency physiological data collection system. *J Neurotrauma*. 2008;25(4):291-8.
69. Pascual JL, Maloney-Wilensky E, Reilly PM, Sicoutris C, Keutmann MK, Stein SC, LeRoux PD, Gracias VH. Resuscitation of hypotensive head-injured patients: is hypertonic saline the answer? *Am Surg*. 2008;74(3):253-9.
70. Huang SJ, Chang L, Han YY, Lee YC, Tu YK. Efficacy and safety of hypertonic saline solutions in the treatment of severe head injury. *Surg Neurol*. 2006;65(6):539-46; discussion 546.
71. Luostarinen T, Niiya T, Schramko A, Rosenberg P, Niemi T. Comparison of hypertonic saline and mannitol on whole blood coagulation in vitro assessed by thromboelastometry. *Neurocrit Care*. 2011;14(2):238-43.

16. ANEXOS.

Anexo 1. Plantilla de lectura crítica del SIGN. Estudios Meta-analíticos y revisión sistemática de la literatura.*

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA DEL SIGN	
Plantilla de Lectura crítica No. 1: Revisión Sistemática/Metanálisis	
Identificación del estudio: (Referencia bibliográfica del estudio, formato Vancouver)	
GPC sobre:	
Pregunta Número:	
Evaluated por:	
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA	
<p style="text-align: center;"><i>Criterios de evaluación</i></p> <p>Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios.</p>	
	<p><i>¿En qué medida se cumple este criterio?:</i> A: Se cumple adecuadamente. B: Se cumple parcialmente. C: No se cumple adecuadamente. D: No sé. Comentarios.</p>
1.1	<p>¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?</p> <p>Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes)</p>
1.2	<p>¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?</p>
1.3	<p>¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?</p>
1.4	<p>¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios individuales?</p> <p>Valorar si se emplea alguna escala de calidad y se los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor</p>
1.5	<p>¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros)</p>
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	
2.1	<p>Capacidad del estudio para minimizar sesgos.</p>

	Escala:++,+,ó -	
2.2	En caso de +,ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿Está seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de esta GPC?	
SECCIÓN 3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
<i>(Esta información será utilizada para completar la tabla de evidencia y facilitar comparaciones)</i>		
3.1	¿Qué tipo de estudios se incluyen en la RS?	
3.2	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume la principal conclusión del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de tu pregunta	

*Fuente: Adaptado de "SIGN 50. A guideline developer's Handbook". Anexo C. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>. Noviembre de 2011.

Anexo 2. Plantilla de lectura crítica del SIGN. Ensayos clínicos aleatorizados.*

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA DEL SIGN	
Plantilla de Lectura crítica N° 2: Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	
Identificación del estudio: (Referencia bibliográfica del estudio, formato Vancouver)	
GPC sobre:	
Pregunta número:	
Evaluado por:	
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA	
<i>Criterios de evaluación</i>	<i>¿En qué medida se cumple este criterio?:</i>
Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios.	A: Se cumple adecuadamente. B: Se cumple parcialmente. C: No se cumple adecuadamente. D: No sé. Comentarios.
1.1	<p>¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?</p> <p>Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes)</p>
1.2	<p>¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?</p>
1.3	<p>¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?</p> <p>Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización</p>
1.4	<p>¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido?</p> <p>Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.</p>
1.5	<p>¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?</p>
1.6	<p>¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?</p>
1.7	<p>¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?</p>
1.8	<p>¿El seguimiento fue completo?</p>

	¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (Análisis por intención de tratar)	
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros dónde se realiza el estudio?	
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala: ++, +, 0 -	
2.2	En caso de +, 0 -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿Está seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de esta GPC?	
SECCIÓN 3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
<i>(Esta información será utilizada para completar la tabla de evidencia y facilitar comparaciones)</i>		
3.1	¿Cuántos pacientes participan en el estudio al inicio del mismo?	
3.2	¿Cuáles son las características de los pacientes a estudio? (Indicar características relevantes, como edad, sexo, comorbilidad, gravedad y el medio en que se ha realizado el estudio)	
3.3	¿Qué Intervenciones se evalúan en este estudio? Enumera todas las intervenciones que se realizan en el estudio.	
3.4	¿Qué comparaciones se realizan?	
3.5	¿Cuál es la duración del estudio?	

	<p>Indicar si el periodo de seguimiento es inferior al que originalmente se planificó.</p> <p>Indicar el periodo de tiempo de seguimiento de los pacientes.</p> <p>Notificar los criterios utilizados para decidir el final del seguimiento de los pacientes (ej. muerte, curación completa...)</p>	
3.6	<p>¿Cuáles son las variables de resultado?</p> <p>Enumera todos los resultados utilizados para evaluar la efectividad de las intervenciones.</p>	

*Fuente: Adaptado de "SIGN 50. A guideline developer's Handbook". Anexo C. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>. Noviembre de 2011.

Anexo 3. Plantilla de lectura crítica del SIGN. Estudios de cohortes.*

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA DEL SIGN	
Plantilla de Lectura crítica No. 3: Estudios de Cohortes	
Identificación del estudio: (Referencia bibliográfica del estudio, formato Vancouver)	
GPC sobre:	
Pregunta Número:	
Evaluado por:	
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA	
<i>Criterios de evaluación</i>	
Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios.	<p><i>¿En qué medida se cumple este criterio?:</i> A: Se cumple adecuadamente. B: Se cumple parcialmente. C: No se cumple adecuadamente. D: No sé. Comentarios.</p>
1.1	<p>¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?</p> <p>Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes)</p>
SELECCIÓN DE LOS SUJETOS	
1.2	<p>¿Son las poblaciones de origen comparables en todo excepto en el factor que se investiga?</p> <p>Ej: ¿Existen sujetos expuestos y no expuestos, o sujetos con distintos grados de exposición, o con distintos niveles de marcadores pronósticos o con diferentes factores pronósticos?</p>
1.3	<p>¿Se indica cuántos de los pacientes a los que se propuso participar lo hicieron (en cada una de las ramas)?</p>
1.4	<p>¿Es probable que algunos pacientes padecieran el evento de interés en el momento de iniciarse el estudio? ¿Se tuvo en cuenta en el análisis?</p>
1.5	<p>¿Qué porcentaje de individuos o de las cohortes reclutadas en cada rama abandonan el estudio antes de finalizar?</p>
1.6	<p>¿Se realiza alguna comparación entre los participantes que completaron el estudio y los que se perdieron para el seguimiento, en función de la exposición al factor a estudio?</p>

<i>EVALUACIÓN</i>		
1.7	¿Los resultados finales están claramente definidos?	
1.8	¿La valoración del resultado final se hace en condiciones ciegas en lo relativo al estado de la exposición?	
1.9	Si el enmascaramiento no fue posible, ¿hay pruebas directas o indirectas de cómo puede haber influido el conocimiento de la exposición sobre la evaluación del resultado?	
1.10	¿Es fiable la medida utilizada para valorar la exposición?	
1.11	¿Se proporciona evidencia procedente de otras fuentes para demostrar que el método de evaluación es válido y fiable?	
1.12	¿Se ha evaluado más de una vez el nivel de exposición o el factor pronóstico?	
<i>FACTORES DE CONFUSIÓN</i>		
1.13	<p>¿Se han identificado y tenido en cuenta de forma adecuada en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles?</p> <p>Valora además si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importantes ¿Se ha realizado un modelo de análisis multivariante?</p>	
<i>ANALISIS ESTADÍSTICO</i>		
1.14	¿Se presentan los intervalos de confianza?	
<i>SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</i>		
2.1	<p>¿Hasta qué punto la ejecución del estudio permitió minimizar el riesgo de sesgo o de factores de confusión y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto?</p> <p>Codifique la respuesta con ++, +, o -</p>	
2.2	Teniendo en cuenta consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿está seguro de que el efecto observado se debe a la intervención a estudio?	

2.3	¿Son los resultados del estudio directamente aplicables a la población diana de la guía?	
SECCIÓN 3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
<i>(Esta información será utilizada para completar la tabla de evidencia y facilitar comparaciones)</i>		
3.1	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio? Indica el número de cada grupo por separado	
3.2	¿Cuáles son las características de la población estudiada? (Indicar características relevantes, como edad, sexo, comorbilidad, gravedad y el medio en que se ha realizado el estudio)	
3.3	¿Cuáles son las exposiciones o factores pronósticos evaluados en este estudio?	
3.4	¿Cuáles son las comparaciones realizadas en el estudio? Valorar si se realizan comparaciones entre ausencia o presencia de exposición o factor pronósticos o entre distintos niveles de exposición.	
3.5	¿Cuál es la duración del seguimiento?	
3.6	¿Qué medidas de resultado se utilizan? Enumera todos los resultados que son utilizados para evaluar el impacto de los factores de pronóstico o de exposición.	
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto estudiado? Describe en qué términos se valoran los resultados (ej: absolutos o riesgo relativo. Incluye la significación estadística y los intervalos de confianza. Nota: incluye los ajustes realizados por factores de confusión, diferencias en la prevalencia, etc.	
3.8	¿Cómo se financia el estudio?	

	Enumera todas las fuentes de financiación indicadas en el artículo (públicas, industria, sector voluntario, etc.)	
3.9	¿Cuáles son las características del entorno en que se llevó a cabo el estudio? Ej. rural, urbano, pacientes hospitalizados o ambulatorios, atención primaria, comunidad.	
3.10	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume la principal conclusión del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de tu pregunta	

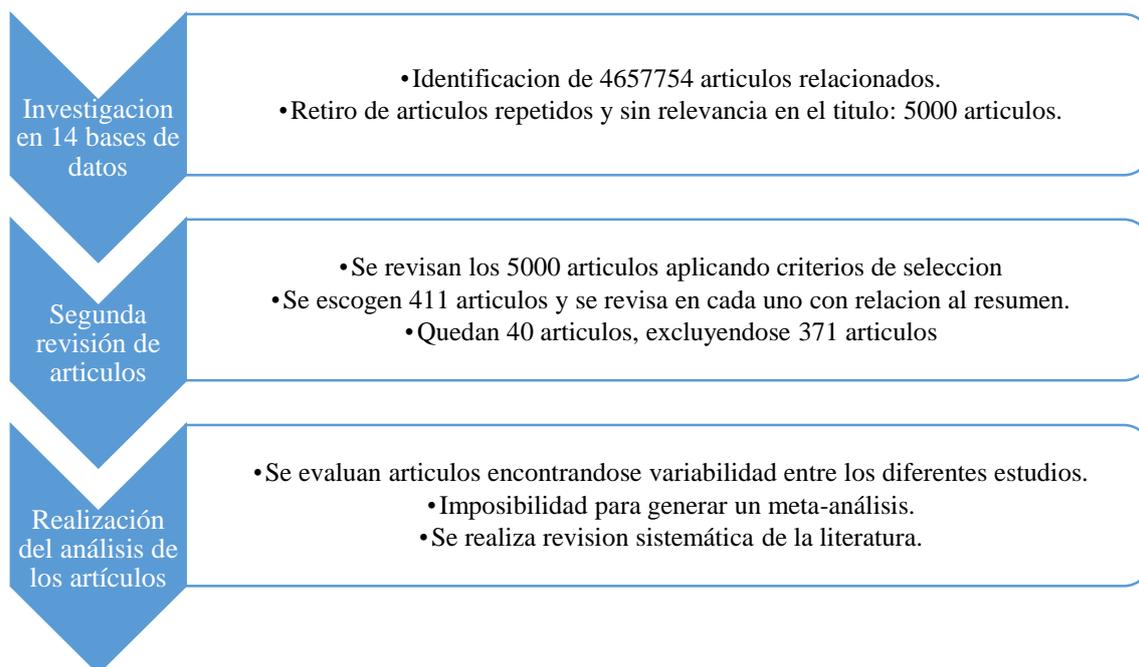
**Fuente: Adaptado de "SIGN 50. A guideline developer's Handbook". Anexo C. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>. Noviembre de 2011.*

Anexo 4. Niveles de evidencia del “National Health Services” (NHS).*

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATION	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias.
1 ⁺	Well conducted meta- analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias.
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias.
2 ⁺⁺	High quality systematic reviews of case control or cohort studies. High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal.
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal.
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal.
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series.
4	Expert opinion.
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results.
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺ .
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺ .
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺ .

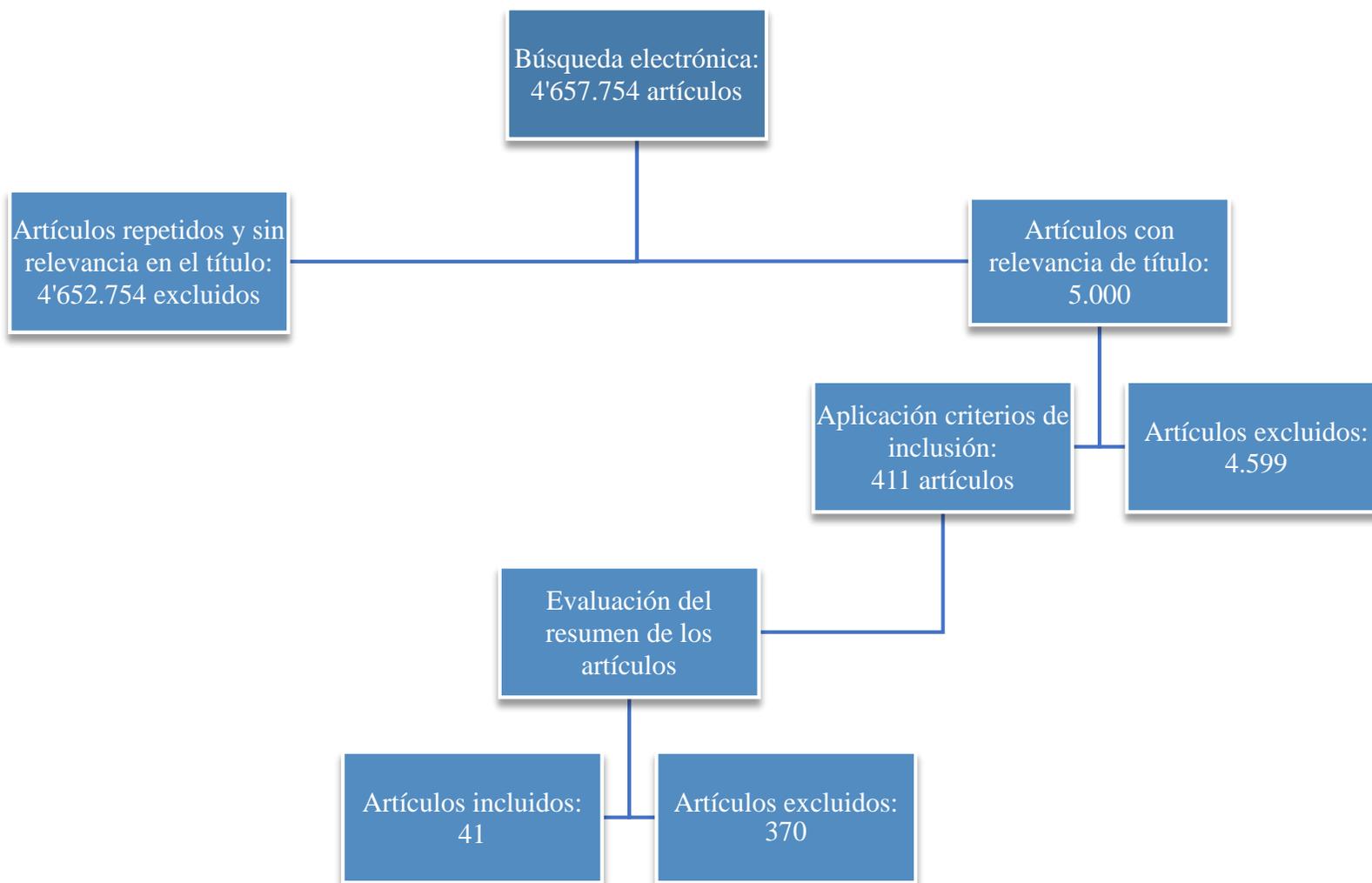
*Fuente: Adaptado de “SIGN 50. A guideline developer’s Handbook”. Anexo B. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>. Noviembre de 2011.

Anexo 5. Esquema de búsqueda de la literatura.*



*Fuente: Autor.

Anexo 6. Organigrama de búsqueda y selección de artículos.*



*Fuente: autor.

Anexo 7. Listado de artículos revisados.*

TÍTULO	AUTORES	AÑO	EVIDENCIA NHS
Mannitol for acute traumatic brain injury.	Wakai A y colaboradores.	2013	1-
Salt or sugar for your injured brain? A meta-analysis of randomized controlled trials of mannitol versus hypertonic sodium solutions to manage raised intracranial pressure in traumatic brain injury.	Rickard AC y colaboradores.	2013	1-
Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: a randomized controlled trial.	Ichai C y colaboradores.	2013	1-
Effective treatment of refractory intracranial hypertension after traumatic brain injury with repeated boluses of 14.6% hypertonic saline.	Eskandari R y colaboradores.	2013	2++
Reliability of calcium-binding protein S100B measurement toward optimization of hyperosmolal therapy in traumatic brain injury.	Hendoui N y colaboradores.	2013	2+
High-dose barbiturates for refractory intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injury.	Mellion SA y colaboradores.	2013	2-
Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis.	Mortazavi MM y colaboradores.	2013	1-
A case of mannitol hypersensitivity.	Lightner DD y colaboradores.	2013	3
Barbiturates for acute traumatic brain injury.	Roberts I, Sydenham E.	2012	2++
Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline in children with severe traumatic brain injury.	Nakagawa K y colaboradores.	2012	3
Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents--second edition.	Kochanek PM y colaboradores.	2012	2-
Effect of mannitol on cerebral blood volume in patients with head injury.	Diringer MN y colaboradores.	2012	3
Osmolar therapy in pediatric traumatic brain injury.	Bennett TD y colaboradores.	2012	2+
Hypertonic saline reduces intracranial hypertension in the presence of high serum and cerebrospinal fluid osmolalities.	Paredes-Andrade E y colaboradores.	2012	3
Randomized controlled trials in adult traumatic brain injury.	Lu J y colaboradores.	2012	1-

Anexo 7. Listado de artículos revisados (continuación).*

TÍTULO	AUTORES	AÑO	EVIDENCIA NHS
The relationship between serum sodium and intracranial pressure when using hypertonic saline to target mild hypernatremia in patients with head trauma.	Wells DL y colaboradores.	2012	2-
Safety of intravenous hypertonic saline administration in severe traumatic brain injury.	Abughazaleh RD y colaboradores.	2012	2-
More often striatal myelinolysis than pontine? A consecutive series of patients.	De Sousa A y colaboradores.	2012	3
Treatment of elevated intracranial pressure with hyperosmolar therapy in patients with renal failure.	Hirsch KG y colaboradores.	2012	3
Continuous controlled-infusion of hypertonic saline solution in traumatic brain-injured patients: a 9-year retrospective study.	Roquilly A y colaboradores.	2011	3
Cerebral salt wasting syndrome in traumatic brain injury following therapeutic barbiturate coma.	Kontogiorgi M y colaboradores.	2011	3
Comparison of hypertonic saline and mannitol on whole blood coagulation in vitro assessed by thromboelastometry.	Luostarinen T y colaboradores.	2011	3
Randomized controlled trial comparing the effect of 8.4% sodium bicarbonate and 5% sodium chloride on raised intracranial pressure after traumatic brain injury.	Bourdeaux CP y colaboradores.	2011	1-
Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries.	Sakellaridis N y colaboradores.	2011	1-
Clinical and functional outcome and factors predicting prognosis in osmotic demyelination syndrome (central pontine and/or extrapontine myelinolysis) in 25 patients.	Kallakatta RN y colaboradores.	2011	2+
Comparison between Mannitol 20% and hypertonic saline 7.5% for cerebral resuscitation in severely head injured patients with intra-cranial hypertension.	Alsharkasy M y colaboradores.	2011	1-
Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial.	Bulger EM y colaboradores.	2010	1-
Mannitol is an independent risk factor of acute kidney injury after cerebral trauma: a case-control study.	Fang L1 y colaboradores.	2010	3
Sodium bicarbonate lowers intracranial pressure after traumatic brain injury.	Bourdeaux C, Brown J.	2010	2-

Anexo 7. Listado de artículos revisados (continuación).*

TÍTULO	AUTORES	AÑO	EVIDENCIA NHS
Acute management of acquired brain injury part II: an evidence-based review of pharmacological interventions.	Meyer MJ y colaboradores.	2010	1-
Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients.	Ichai C y colaboradores.	2009	1-
Hypertonic saline and its effect on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and brain tissue oxygen.	Rockswold GL y colaboradores.	2009	3
Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension.	Oddo M y colaboradores.	2009	2-
Resuscitation with hypertonic saline-dextran reduces serum biomarker levels and correlates with outcome in severe traumatic brain injury patients.	Baker AJ y colaboradores.	2009	1-
The use of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study.	Kerwin AJ y colaboradores.	2009	2-
Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients.	Froelich M y colaboradores.	2009	1-
Hypertonic Saline in critical cares: a review of the literature and guidelines for US in hypotensive states and raised intracranial pressure	Strandurk GF.	2009	1-
Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure.	Francony G1 y colaboradores.	2008	1-
Characterizing the dose-response relationship between mannitol and intracranial pressure in traumatic brain injury patients using a high-frequency physiological data collection system.	Sorani MD y colaboradores.	2008	3
Resuscitation of hypotensive head-injured patients: is hypertonic saline the answer?	Pascual JL y colaboradores.	2008	3
Efficacy and safety of hypertonic saline solutions in the treatment of severe head injury.	Huang SJ y colaboradores.	2006	3

*Fuente: autor.