



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Hospital General Centro Médico "LA RAZA"

**Manitol Recurso Terapeutico  
Efectivo en el Control de la Presión  
Intracraneal Elevada: Infusión  
Continua Contra Bolos**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TITULO DE :

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DR. LUIS ANTONIO NEVAREZ VIRAMONTES



México, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1993

1994

1122 759  
2Ej



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

*Leopoldo*

CENTRO MEDICO LA RAZA  
HOSPITAL GENERAL



Jefatura de Enseñanza  
e Investigación

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA"

HOSPITAL DE TRAUMATOLOGIA MAGDALENA DE LAS SALINAS

INVESTIGADOR: Dr. LUIS ANTONIO NEVAREZ VIRAMONTES

ASESOR DE TESIS: Dr. JOSE ANTONIO CARMONA SUAZO  
MEDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE  
CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE  
TRAUMATOLOGIA MAGDALENA DE LAS  
SALINAS. IMSS.

## AGRADECIMIENTOS:

A mis Padres:

Con eterno agradecimiento por su apoyo, amor y comprensión en todos y cada uno de los momentos de mi vida.

A mis hermanos:

Con infinito cariño, por su paciencia y ayuda.

A Claudia:

Por estar junto a mi  
Gracias....

A mis Amigos:

Por su amistad, valioso estímulo para continuar adelante

Al Dr. Jose Antonio Carmona

Maestro y amigo

A todo el personal de la UCI por su  
apoyo en la elaboración de esta tesis  
y por su amistad.

INDICE:

	Pagina
ANTECEDENTES.....	5
JUSTIFICACION.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
HIPOTESIS.....	11
OBJETIVOS.....	11
DISEÑO EXPERIMENTAL.....	12
VARIABLES.....	13
MATERIAL Y METODOS.....	14
ANALISIS ESTADISTICO.....	16
RECURSOS.....	16
CRONOGRAMA.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSION.....	20
CONCLUSIONES.....	23
ANEXOS.....	24
ABREVIATURAS .....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	31



## ANTECEDENTES

El traumatismo craneoencefálico (TCE), es una de las patologías más frecuentes en los países industrializados, afectando principalmente a la población que se encuentra en la etapa productiva de la vida. En los Estados Unidos de Norteamérica, cada 7 segundos ocurre un TCE y causa una muerte cada 5 minutos. Se registran anualmente diez millones de casos, de los cuales aproximadamente doscientos mil mueren o son afectados permanentemente<sup>1,2</sup>.

En México y en el D.F. particularmente, el TCE es una de las principales causas de ingreso a los hospitales de Traumatología y especialmente ocupa el primer lugar en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en el Hospital de Traumatología y Ortopedia Magdalena de las Salinas (HTOMS) IMSS.

Ante un TCE severo (TCES) se presentan diversas alteraciones, condicionadas por la presencia de masas ocupativas, desplazamiento del tejido cerebral y por desencadenar mecanismos resultantes en un daño isquémico cerebral. Durante la presencia de isquemia y posteriormente anoxia el almacenamiento energético cerebral rápidamente se agota. De esta manera se rompe con las funciones homeostáticas celulares alterando las concentraciones de ATP, modificando las bombas iónicas dependientes del mismo e interrumpiendo la salida o entrada de iones esenciales para el metabolismo celular, favoreciendo a el incremento de el contenido de agua histica e intracelular, se rompe además el equilibrio ácido/base con disminución constante del pH intracelular<sup>3</sup>.

Al permitir que se acumulen iones en el interior de la célula estos adquieren características de citotoxicidad, como es el caso del calcio que al encontrarse en concentraciones elevadas en el citosol desencadena procesos destructivos al funcionar como un segundo mensajero agresor.

Es conocido también como estas alteraciones metabólicas y estructurales desencadenan la importante producción de radicales libres. Estos cambios no son aislados a el parénquima cerebral, se implican también otras estructuras como son los lechos vasculares, llegando incluso a alterar su ultraestructura molecular permitiendo la extravasación de líquidos. De este modo después de una lesión traumática severa del cráneo en un primer término hay formación de edema de origen citotóxico, al que se suma el de origen vasogénico.

Es de vital interés mencionar que durante un TCES se pierden los mecanismos de autorregulación cerebral, que son responsables hasta en el 75% de la formación de edema de origen vasogénico<sup>4,5</sup>.

### A. TCE y la elevación de la presión intracraneal (PIC).

El TCE es la causa más frecuente de elevación de la PIC, esta última es un reflejo del volumen intracraneal e intrarraquídeo y de su restricción por un cráneo rígido y un espacio raquídeo subaracnoideo parcialmente distensible.

Normalmente los compartimentos de volumen de la cavidad intracraneal son: 1. Tejido cerebral 2. Líquido

cerebraquideo 3. Sangre intravascular.

En la medida que se agregan pequeños volúmenes al contenido craneal se producen elevaciones bruscas de la PIC<sup>11</sup>.

Lindberg<sup>12</sup> ha demostrado que desques de un ICES existen variaciones espontáneas y transitorias de la PIC y establece que durante estos incrementos hay descompensacion clinica e incluso muerte cerebral. La elevacion de la PIC por si sola probablemente causa una lesion escasa, hasta que se comprometa el flujo sanguineo cerebral<sup>13</sup> empero, el hecho de que las presiones se distribuyan por compartimentos ocasiona ocluidamiento de las masas nisticas que, de este modo, se elevan de la zona tumefacta y comprimen estructuras vitales. Respectivamente la parte alta del tronco cerebral, con el consiguiente estado de coma, antes de llegar a este punto<sup>14</sup>.

La velocidad en la cual se lleva a una PIC elevada influye probablemente en su efecto perjudicial. Trabajos experimentales sugieren que la presion de perfusion cerebral y el flujo sanguineo se comprometen en forma peligrosa cuando la tension arterial sistematica media excede a la PIC de 40 - 60 mm Hg.

Por otro lado se ha demostrado que elevaciones de la PIC mayores a 40 mm Hg se correlacionan con un incremento en la mortalidad hasta en un 89% en las primeras 24 hrs y que al mantener rangos entre 20 - 25 mmHg disminuye significativamente la mortalidad hasta ser tan solo del 25%, si la PIC se mantiene en rangos de normalidad el pronostico es aun mejor con una mortalidad que oscila entre 10 a 15%.<sup>15 16 17</sup>

## B. Manejo de la PIC elevada.

En el manejo de la PIC elevada deben tomarse medidas energeticas y activas para devolver a este a sus rangos de normalidad, ya que si no se logra este objetivo rapidamente y en un periodo menor a 24 hrs., resultan en lesiones tan severas de caracteristicas irreversibles que resultan en la muerte neuronal y en el peor de los casos de el propio individuo. Entre las formas de tratamiento mas usadas destacan:

1. Hiperventilacion. Este es un metodo efectivo en reducir la PIC de manera aguda. El mecanismo propuesto de accion es relacionado a una vasoconstriccion cerebrovascular medida por cambios en el pH, lo cual ocurre en respuesta a una disminucion de la PaCO<sub>2</sub>, en adiccion la hipocapnea puede restaurar el flujo cerebral, alcalinizando el liquido cerebroquideo (LCR) e incrementando la perfusion del tejido isquemico cerebral, hechos que resultan en reduccion de la PIC.

Las complicaciones mas severas de esta medida terapeutica son la presencia de una hiperemia cerebral si existe serbia previa de la capacidad de autorregulacion de el lecho vascular cerebral.

Por otro lado en el control de la PIC no ha probado ser una medida efectiva a largo plazo ya que su efecto no llega a más de 60 min. en términos generales. además si se prolonga su utilización se predispone a hipoxia cerebral en un cerebro lesionado severamente con una pérdida de los mecanismos de autorregulación resultando en un efecto de rebote con elevaciones más sostenidas y de difícil control con otras opciones de tratamiento <sup>18 19 20</sup>

2. Barbitúricos. Los barbitúricos pueden proteger a el tejido neural de la isquemia, al disminuir las demandas metabólicas de oxígeno, disminuir el calcio intracelular, ser barredores de radicales libres y estabilizadores de lisosomas <sup>21</sup>. Otro efecto propuesto es el de producir vasoconstricción en tejidos normales protegiendo del efecto de hiperemia.

El efecto secundario más crítico es la hipotensión con implicaciones sistémicas que pueden llegar a ser devastadoras. Los estudios que no apoyan su utilidad como el mejor manejo para los fenómenos desencadenados en el TCE severo, mencionan que el primer factor para que estos funcionen es que exista integridad de la autorregulación cerebral que de por sí está perdida en el TCEs <sup>22 23</sup>.

3. Corticoesteroides. El uso de estos medicamentos en el tratamiento del TCE severo es ancestral y son múltiples las publicaciones que se han realizado al respecto, sin embargo un hecho claro es que estos medicamentos pocas veces modifican la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Su uso actualmente está indicado solo en los eventos en que se encuentran lesiones ocupativas intracraneales (Hemorragias, proyectiles, neoplasias, etc.) <sup>24 25</sup>.

4. Manitol: El uso de este fármaco es altamente difundido para el tratamiento de la hipertensión endocraneal. En 1919, weed y McKibben <sup>26</sup>, proponen el uso de agentes hiperosmóticos como tratamiento de la hipertensión endocraneal severa.

- wise y Carter <sup>27</sup> se les atribuye ser los primeros en utilizar el manitol para reducir la PIC elevada. El producir un gradiente osmótico entre la sangre y el cerebro, permitiendo la extracción de agua del compartimento cerebral dentro del espacio intravascular. Además del efecto osmótico antes referido actualmente se han comprobado otros mecanismos de acción en estudios animales, estableciendo sus efectos especialmente sobre la hemodinamia cerebral, estos son: a. Incremento en la deformidad del eritrocito <sup>28</sup> b. Aumento de la presión arterial sistémica por incrementar el volumen intravascular <sup>29</sup> c. Hemodilución, que permite además de disminuir la viscosidad sanguínea, incremento en la disposición de oxígeno a nivel cerebral <sup>30</sup> d. Mejoramiento de la reactividad vascular e incremento de el flujo sanguíneo cuando se ha perdido <sup>31</sup>.

Aun cuando el manitol es un medicamento de fácil disponibilidad y amplio uso en la mayoría de los centros encargados de atender a estos pacientes, no se ha establecido casi es la mejor forma de administración al no existir un criterio común, dejando la elección a la experiencia personal de quien los usa.

En el trabajo de Marshall <sup>33</sup> se establece el uso de manitol en dosis que varían desde 0.25 mg a 1 gr/Kg de peso, con el conocimiento de que las grandes dosis al ser manejadas en forma aguda producen más complicaciones, además con la desventaja que no pueden ser usadas en forma repetitiva, al usar dosis pequeñas infundidas de manera continua se produce un gradiente osmótico constante, que tiene poco efecto sobre el manejo agudo de la PIC, obteniéndose control de la misma hasta en 3 o 4 hrs <sup>33</sup>.

Recientemente se ha demostrado que la diferencia arteriovenosa de oxígeno (DaVO<sub>2</sub>) es un buen indicador de la correlación metabólica y flujo sanguíneo cerebral (FSC). Los componentes del FSC están determinados por el gasto cardíaco y el sistema de autorregulación vascular cerebral. De mayor complejidad es el mecanismo de autorregulación vascular cerebral incluso en su definición, para fines prácticos en este trabajo, lo consideramos como la capacidad de respuesta ante estímulos productores de vasoconstricción o vasodilatación que mantiene un flujo adecuado para el metabolismo.

El FSC está determinado por la presión arterial de CO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub> además del propio metabolismo. En especial nos interesa este último.

Ante las demandas energéticas altas el FSC se incrementa, cuando este se hace insuficiente en forma progresiva, el Cerebro incrementa la extracción de oxígeno lo que le permite mantener cubiertas sus necesidades.

La reducción del FSC por cualquier mecanismo no se manifiesta clínicamente, cuando el FSC es inferior al 40% se inician cambios que pudieran detectarse por la medición de la desaturación venosa yugular de oxígeno. En los trabajos de Mielloran y Adolf Fick se empleó la medición del grado de desaturación como un índice de correlación metabolismo/flujo de manera indistinta en diversas patologías sin establecerse una correlación entre el déficit de flujo y el metabolismo o lo inverso. Es hasta 1989, por el trabajo de la Dra C. Robertson que se dio mayor importancia a la DaVO<sub>2</sub>, yugular bulbar, como una estimación del FSC. En su trabajo se evidenciaron a pacientes que tenían isquemia representados por una baja tasa metabólica y un alto índice de lactato en el LCR, otro grupo de pacientes presentaron una tasa metabólica alta con bajo índice de lactato, representado además por una DaVO<sub>2</sub> estrecha y se le denominó estado hiperémico. En el rango normal estruvieron aquellos pacientes en los que el FSC era equiparable a el consumo de oxígeno.

Dentro de los efectos que se le atribuyen a el manitol son los de mejorar la hemodinamia cerebral, por lo tanto nosotros utilizamos esta herramienta de medición que es la DaVO<sub>2</sub> en los pacientes con HE tratados con manitol. <sup>34</sup>

## JUSTIFICACION

En nuestro país, como en otros llamados de el tercer mundo el manejo de los pacientes con TCE severo es tomado de la experiencia de otros países en los ayudados por la tecnología permite controlar y establecer normas de tratamiento en esta y otras patologías.

Actualmente en México el TCEs es una de las principales causas de ingreso a los servicios de Urgencias de las instituciones de salud, en estos el paciente recibe una atención que en la mayoría de los casos esta basada meramente en la observación de el fenómeno clínico y establecimiento de medidas que resultan de cartabones preestablecidos.

Cuando el paciente es sometido a un procedimiento quirúrgico se repite la historia. Conocemos los cambios fisiopatológicos y moleculares a nivel celular y suponemos que nuestra intervención como encargados de restaurar la salud es adecuada, sin embargo no contamos con un sistema de evaluación y dirección de nuestras conductas terapéuticas.

Nosotros tomamos la experiencia mundial en cuanto a el monitoreo de la PIC (MPIC) y evaluamos dos modalidades de la administración de un medicamento (Manitol) que ha probado su utilidad en el manejo de estos pacientes, con la posibilidad de tener una medición objetiva de nuestro progreso o fracaso al tratar a pacientes con este agente.

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con la finalidad de disminuir la Hipertension Endocraneal (HE), que resulta de un traumatismo craneoencefalico severo (TCES), se empleo manitol. ¿Cual es el mejor esquema de tratamiento en la reduccion de la presion intracraneal, el mas inocuo y el que requiere menor monitoreo: la infusion continua o la administracion en dosis?

## HIPOTESIS:

- La administración de manitol en infusión continua es superior a los bolos en la reducción de la H<sub>2</sub>O.
- Con la administración de manitol en infusión continua el control de la PIC elevada se hace en menor tiempo que con la aplicación de bolos.
- Con la administración de manitol en infusión continua hay control de la PIC elevada con menos efectos secundarios que con la administración en bolos.
- Con la aplicación de manitol en infusión el monitoreo del paciente con TCEs es más fácil de llevar que con manitol aplicado en bolos.

## OBJETIVOS:

### OBJETIVO GENERAL:

- Describir la efectividad del manitol en infusión continua contra la administración en bolos, en la disminución de la hipertensión endocraneal traumática.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Describir el tiempo en el cual se controla la PIC elevada, al aplicar manitol en bolos o en infusión.
- Comparar el monitoreo del paciente al que se le administra manitol en infusión contra bolos.
- Comparar los cambios condicionados en la osmolaridad sérica, electrolitos séricos además de la diferencia arterio-venosa de oxígeno (DaV<sub>O2</sub>), cuando se usa manitol en bolos o en infusión.

## DISEÑO EXPERIMENTAL

**TIPO DE ESTUDIO:** Ensayo clínico, terapéutico de intervención, ciego.

### UNIVERSO DE TRABAJO:

Se tomaron pacientes que ingresaron a la Unidad de cuidados intensivos del Hospital de Traumatología "Magdalena de las Salinas", del Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F. con el diagnóstico de TCE severo entre Noviembre y Diciembre de 1992.

### CRITERIOS DE INCLUSION:

- a. Pacientes con el diagnóstico de TCE severo (TCEs), evaluados clínicamente por la escala de Glasgow con una puntuación menor o igual a 8 puntos.
- b. Tomográficamente: Con desviación de la línea media mayor de 3 mm, borramiento de las cisternas (de la base, silviana, preontinea, mesencefálica y quiasmática). Colapso ventricular o dilatación del mismo, presencia de masas ocupativas mayor a 25 ml, presencia de sangrado subaracnoideo y de cuernos extraños.
- c. Ambos sexos.
- d. Previa colocación de catéter para monitoreo de la PIC.
- e. Estabilidad cardiorespiratoria

### CRITERIOS DE EXCLUSION:

- a. Glasgow mayor a 8 puntos seis horas después de el evento traumático.
- b. Paciente bajo los efectos de sedación o relajación que impidieran su adecuada evaluación clínica además de ser indicados fuera de tratamiento.
- c. Alteraciones en la coagulación (TP y TTP en valores dobles a lo normal, plaquetas menores de 40 mil y manifestaciones hemorragíparas).
- e. Insuficiencia cardíaca grado III-IV según la NYHA.
- f. Insuficiencia Renal crónica o aguda (creatinina mayor de 2 mg/dl, después de adecuada hidratación).
- g. Estados hiperosmolares, cetosis, hiperglucemia o hipernatremia refractarias a el tratamiento inicial.

### CRITERIOS DE ELIMINACION:

- a. Recuperación en la escala de Glasgow con una puntuación mayor de 8, sin relación al inicio de tratamiento.
- b. Empleo de otros fármacos con efecto hiperosmolar.
- c. Cambio en el modo de administración en la aplicación de manitol.
- d. Pacientes que desarrollaron la siguientes complicaciones:
  1. Estados hiperosmolares refractarios a tratamiento.
  2. Insuficiencia cardíaca clase funcional III o IV según



la NyHA en relacion a el tratamiento.

3. Muerte cerebral documentada con electroencefalograma, prueba de atropina y parametros clinicos de ausencia de reflejos de tallo cerebral.

4. Complicaciones durante la tecnica de monitoreo: infecciosas, equipo de monitoreo, errores tecnicos.

5. Aquellos pacientes en los que no se controle la FIC en base a el tratamiento motivo del estudio y en un tiempo no maximo de 4 hrs.

#### VARIABLES:

##### VARIABLE DEPENDIENTE:

Disminucion de la presión intracraneal elevada en los pacientes con un traumatismo de craneo severo.

##### VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Manitol en infusion continua o en bolos
- Cambios en la osmolaridad serica, electrolitos sericos y en la DaVO2
- Tiempo en el cual la FIC regreso a rangos de normalidad.
- Facilidad de monitoreo con ambos modos de administracion.

#### DEFINICION DE VARIABLES

##### NIVELES DE VARIABLES EVALUADAS COMO OPTIMAS:

1. Presion Intracraneal (PIC)

Normal	0 a 15 mmHg.
Leve	15 a 20 mmHg.
Moderada	20 a 30 mmHg.
Severa	Mayor a 40 mmHg.
2. Osmolaridad serica (osm) de 280 a 320 mOsm/l.
3. Electrolitos sericos (ES):

Potasio	3.5 a 5.2 mEq/dl
Sodio	135 a 145 mEq/dl
Glucosa	60 a 100 mg/ dl
Urea	16 35 mg/dl
Creatinina	0.75 a 1.2 mg/dl.
4. DaVO2 (Diferencia arterio-venosa de oxigeno)

Baja	Menor de 4 vol%.
Normal	4 a 7 vol %
Alta	Mayor de 7 vol%
5. Facilidad del monitoreo
  - Vigilancia de la administracion
  - Menor tiempo en la aplicacion
  - No requerir ajustes una vez iniciado
  - Menor toma de productos de laboratorio

## MATERIAL Y METODOS:

Los pacientes fueron captados para este estudio del servicio de Urgencias y Unidad de Choque del Hospital de Traumatología de "Magdalena de las Salinas", IMSS

A su ingreso a estos servicios los pacientes recibieron las medidas pertinentes para la corrección de su estado hemodinámico y déficit de oxígeno, se procedió a la evaluación de las lesiones traumáticas asociadas, valoradas por un Traumatólogo, un médico Internista y Neurocirujano. Si después de esta evaluación inicial el paciente requiera tratamiento quirúrgico, ingresaba directamente a el quirófano para tratamiento neuroquirúrgico o cualquier otro.

Antes de ingresar a quirófano y como parte de la evaluación integral a los pacientes se les realizó una Tomografía computada de craneo, estudio tomado en conjunto con la evaluación clínica para graduar la severidad del TCE.

A todos los pacientes se les coló un dispositivo subdural para el monitoreo de la PIC (MPIC), en la UCI o quirófano dependiendo del caso.

Para su inclusión en el estudio y de forma rutinaria en este servicio se tomaron exámenes de laboratorio consistentes en hematometría, coagulación, química sanguínea, electrolitos séricos, gasometría arterial y venosa.

Se procedió a la instalación de un cateter central, una línea arterial por punción percutánea en la arteria radial, cateter yugular con dirección cefálica hasta llegar a el bulbo yugular comprobado con control radiológico y por ultimo se instaló una sonda de foley.

Cuando el paciente ingreso a la UCI sin apoyo ventilatorio se procedió a la intubación orotraqueal y colocación de un ventilador volumétrico con la finalidad de mantener oxemia edecuada e hiperventilación (PaCO<sub>2</sub> entre 22 a 33 mm Hg).

Nosotros colocamos los dispositivos para la medición de la PIC en la cama del paciente de la siguiente manera:

A. Paciente en decubito dorsal con elevación de la cabeza a 30 grados y fijación de la misma.

B. Previa tricotomía se traza una línea del nasion siguiendo el eje de la cabeza a 13 cms. hacia el occipucio, hasta el punto en que coincide con la sutura precoronaral, la cual pasa de el meato auditivo externo de derecha a izquierda. C. Corte de la piel a 3 cms, hemostasia, separación de bordes, trepanación, una vez localizadas las meninges se realiza corte de las mismas, hemostasia e introducción de sonda de alimentación (French 6). Una vez instalado en posición subdural se conecta a un transductor de presión hidráulico. Se colocan bolsas de drenaje y purgado, procediendose a la medición en un monitor con módulo de presión.

Una vez que el paciente fue captado con una PIC superior a 15 mmHg, se inicio el tratamiento con hiperventilación, para mantener la PaCO<sub>2</sub> entre 22 y 33 mmHg, ajustandose a requerimientos.

Si el paciente se encontraba en un estado de excitación se procedía a la sedación con etomidato 5 ampulas en 250 cc a razón de 20 ml/hr u otra droga. Tiopental en un bolo único de 3 a 8 mg/kg/dosis, de ser necesario se realizó relajación con pancuronio 2 a 4 mg/kg en infusión para 6 hrs.

Otras medidas tomadas fueron, el drenaje del LCR por espacio de 2 minutos, elevación de la cabecera de la cama del paciente a 30 grados. Cuando estas medidas terapéuticas no mantenían a la PIC en rangos menores de 20 mmHg se procedió a la administración de manitol.

#### ASIGNACION AL TRATAMIENTO:

Los pacientes recibieron manitol en infusión continua o bolos si el día de su ingreso era un día par o impar, respectivamente, los pacientes estaban ciegos al tipo de tratamiento.

a. Manitol bolo: Para su administración tiene que existir balance hídrico neutro o discretamente positivo, parámetros hemodinámicos estables y no debía existir ningún trastorno hidroelectrolítico ni en la osmolaridad.

Se inicio con la administración de un bolo calculado a .25 mg/kg de peso corporal. Cuando a los 15 minutos de su administración la PIC se mantenía elevada se procedió a la aplicación de un nuevo bolo con la misma dosis, con una nueva evaluación a los 30 minutos.

De mantenerse la PIC por arriba de rangos establecidos se incremento la dosis del bolo a .50 mg/kg de peso, realizandose nueva evaluación a los 45 minutos, de no ser efectivo se procedía a una nueva aplicación a esta misma dosis, evaluando nuevamente a los 60 min, concluyendose el esquema de administración de manitol en bolos. Continuamos con el monitoreo de las variables antes mencionadas además de la PIC hasta completar un periodo de observación de 4 horas, con dos evaluaciones mas a los 120 minutos y a los 240 min.

Se consideró como respuesta a el tratamiento que la PIC regresara a cifras menores de 20 mm Hg y dentro de los rangos de normalidad.

b. Manitol en infusion continua: Con las mismas condicionantes antes mencionadas, iniciamos una infusión continuada de 1.5 grs/kg/24 hrs de manitol. Se realizaron evaluaciones de la misma manera que con el esquema anterior en cuanto a la disminución de la PIC elavada, considerandose buena respuesta el retorno a valores inferiores a 20 mmHg y dentro de los rangos de normalidad.

Cuando la PIC se mantenía dentro de limites de normalidad independientemente del tratamiento asignado se procedía a el retiro del dispositivo usado, enviandose a cultivo. Se realizó como parte de monitoreo citoquímicos del LCR diariamente.

Las mediciones de la PIC fueron hechas por el mismo observador, los resultados de laboratorio fueron tomados del expediente de cada paciente pero las muestras fueron entregadas por alguno de los investigadores a el personal de laboratorio.

#### **ANALISIS ESTADISTICO:**

Se realizó una descripción de las características de los pacientes, tanto de un grupo (infusión) o el de bolos.

A las variables continuas se les realizó medidas de tendencia central (media, y desviación estandar).

No se realizaron pruebas de significancia estadística, ni pruebas de asociación por el tamaño muestral.

Se realizaron tablas y gráficas sobre el monitoreo de los pacientes asignados a cada grupo.

#### **RECURSOS:**

A. HUMANOS: Personal adscrito a el servicio de UCI, en el Hospital de Traumatología "Magdalena de las Salinas" IMSS, en los tres turnos laborales.

B. MATERIALES: Monitor Siemen-Sirecut 2000 con módulo de monitoreo de presión, transductor desechable de presión, Viggo-Spectrum DTX y DTX plus. Sondas de alimentación french 6 y equipo de colocación de cateter para monitoreo de la PIC.

#### **FINANCIAMIENTO:**

Para la realización de este estudio se utilizaron los recursos propios con los que cuenta el Hospital en la UCI, laboratorio, radiodiagnóstico y servicio de urgencias.

#### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:**

El ingreso de pacientes y la recolección de datos se realizó desde el primero de Noviembre hasta el 31 de Diciembre de 1992 para la elaboración de este reporte, aún cuando el resto de el estudio se continua. Del 4 de Enero de 1993 a el 15 de Enero se procedió a el análisis de resultados.

En el mes de febrero la elaboración de la tesis.

## RESULTADOS:

Se incluyeron ocho pacientes, formando dos grupos, cuatro para cada grupo, en el grupo con bolos la edad promedio fue  $45.5 \pm 18.2$  años y en el grupo con infusión  $35 \pm 6.48$  años, todos los pacientes fueron del sexo masculino. En la IAC de craneo los desplazamientos de la línea media fueron en todos mayores de 1 cm. y las lesiones ocupativas mayores de 25 ml.

Dentro de las causas de TCEs predominaron las violentas. (Tabla I).

Las PIC promedio por grupo fueron 23.3 mm Hg infusión y 20.7 mm Hg bolos. (Tabla II). Todos los pacientes con una puntuación de la escala de Glasgow mayor de 3 y menor de 8.

### A. Control de la PIC elevada, en relación al tiempo:

#### a. Grupo con infusión.

Se inicio la infusión continua de manitol a razón de 1.5 grs/Kg/24 hrs. Con esta infusión los valores de PIC retornaron a normalidad hasta los  $37.5 \pm 26$  min. de su aplicación.

A los 15 min. se observo que la PIC disminuyo en 39.2% del valor basal, aunque no en todos los casos a un rango de normalidad y para los 60 min. la PIC descendio en 50% de su valor inicial.

El valor mas alto de PIC registrado en este grupo fue de 45 mmHg. misma que regreso a valores de normalidad hasta los 60 min. (Fig. 1)

#### b. Grupo con bolos.

Con la administración en bolos, la PIC volvió a valores de normalidad en  $56.25 \pm 43.08$  min. A los 15 minutos de la aplicación de un bolo de manitol de .25 mg/Kg se observó una reducción de la PIC de 15% tomando como referencia el valor basal y al igual que con infusión, a los 60 min. fue mayor a el 50%.

La determinación mas alta de PIC en este grupo fue de 65 mm Hg, misma que regresó a valores de normalidad hasta los 120 min. de observación. (Fig 2)

En ambos grupos una vez que se controló la PIC elevada y se volvió a los valores de normalidad no se registraron nuevas elevaciones de la PIC, fuera del punto establecido para salir de protocolo e intentar otras medidas terapéuticas.

### B. Cambios en la osmolaridad sérica, electrolitos séricos y en la DaVO2

En todos los paciente de este estudio se observó elevación de la Osmolaridad (Osm) con la aplicación de manitol.

Sin embargo con la administración en bolos hubo mas determinaciones que salian de los rangos establecidos como normales (Bolo  $325 \pm 7$  mOsm en 11 muestras vs  $326.8 \pm 1.5$  mOsm en 5 muestras con infusión). El promedio de la Osm en el grupo bolos es de  $317.9 \pm 19$  mOsm y con infusión  $312.9 \pm 15$  mOsm. (Tabla III)

En los pacientes de ambos grupos, donde se hicieron las determinaciones mas elevadas de PIC a su ingreso, cuando la osmolaridad se incremento en 17.5 mOsm en promedio, la PIC retorno a valores normales. (figs. 3 y 4).

No hubo cambios ostensibles en los ES con ninguno de los dos esquemas de aplicación.

En cuanto a las Da-VO2 agrupamos a los pacientes de la siguiente forma:

a. Grupo con infusion:

- Pacientes con Da-VO2 normal: El paciente 3, en quien se hizo una determinación basal de 3.53 vol.%, permanecio en el mismo rango pese a la administracion de manitol, excepto a los 30 y 60 min. con un incremento no significativo. ( En este paciente el pico maximo de descenso de la PIC fue a los 60 min.)

- Pacientes con Da-VO2 acertada: En el caso 1 de este grupo observamos que la Da-VO2 llevo a lo normal hasta los 240 min. sin establecerse una correlación con la PIC, ya que esta descendio a limits normales desde los 15 min de iniciada la administracion del medicamento.

- Pacientes con Da-VO2 prolongada: Observamos a los casos 2 y 4 en esta situación. En el caso 2 la Da-VO2 se acorto a los 15 min. y en el caso 4 hasta los 60 min. con variaciones no significativas que nunca retornaron a el valor basal.

La PIC basal en estos dos pacientes fue mayor a 20 mmHg (45 y 29 mm Hg respectivamente). A los 240 min. en ambos pacientes la Da-VO2 y la PIC se encontraban en rangos de normalidad: ( Cuadro 1).

b. Grupo con bolos:

- Pacientes con Da-VO2 normal: Los pacientes 2 y 4 con valores basales de 3.6 y 4.86 vol. % respectivamente.

En el paciente 2, a los 60 min se presento un pico de 7.25 vol.% que retorno a valores normales a los 120 min. y permanecio asi hasta finalizar el estudio, sin ninguna correlacion con la PIC.

En el paciente 4 no se demostraron cifras anormales en ningun momento.

- Paciente con Da-VO2 acertada: Solo el paciente 3 presento este patron con una cifra basal de 1.99 vol.%. Se observaron picos que llegaron a rangos normales a los 30,60 y 240 min.

En relacion a la PIC, este paciente fue el que reporto el valor mas alto (65 mm Hg) ademas que su control fue hasta los 120 min. con la administracion de 4 bolos.

- Pacientes con Da-VO2 orologada: El caso 1 de este grupo de pacientes presento un valor basal de 9.11 vol.% que llevo a valores de normalidad hasta los 60 min., para mantenerse asi hasta finalizar el protocolo. En cuanto a la PIC esta registro valores inferiores a 20 mm Hg a los 30 min. sin establecerse correlación. ( Cuadro 2 ).

C. Facilidad de monitoreo infusión vs bolos.

La aplicación de manitol en infusión implica la colocación de un frasco en el porta soluciones, ajuste del goteo para la dosis total y observación frecuente de la

cantidad aplicada y por aplicar, y en ocasiones requirió de una bomba de infusión.

La aplicación de un bolo requirió en este estudio del control mas estricto por parte de los investigadores dado que la cantidad a pasar requeria primeramente ser colocada en un Metriset y posteriormente infundida a el paciente, con la ventaja de tener un periodo de aplicacion corto con menor tiempo de vigilancia en cuanto a el paso del farmaco.

#### D. Complicaciones:

Durante el periodo de estudio ningún paciente desarrollo falla cardiaca, muerte cerebral, estados hiperosmolares refractarios a el tratamiento, ni datos sugestivos de infeccion en el estudio citoquímico del LCR.

## DISCUSION:

La principal causa de ingresos a la UCI del HTOMS es el traumatismo craneoencefalico. En este estudio observamos que las causa predominantes fueron las violentas como factores etiologicos, es de esperarse que siendo este un centro de concentracion para este tipo de pacientes se de este hecho.

Cabe destacar que pese a la gran cantidad de admisiones por esta patologia no existe un protocolo de seguimiento ni de tratamiento que derive de la experiencia de tal volumen de pacientes.

En los servicios de urgencias se siguen usando farmacos cuyo uso muchas veces deja que desear en relacion a su indicacion precisa, sin embargo no existe un mecanismo de evaluacion directa y objetiva de las conductas terapeuticas tomadas para el manejo del paciente con TCEs.

Nosotros proponemos al MPIC como la forma más fidedigna de demostrar si nuestro tratamiento es efectivo, por lo que este tipo de monitoreo debe establecerse en todas las unidades de salud encargadas de manejar a estos pacientes, por supuesto con una adecuada indicacion y conocimiento de las técnicas de aplicacion, manejo y control.

Este estudio sugiere que el manitol es un recurso terapeutico de utilidad en el manejo de la hipertension endocraneal (HE), ya que con su administracion la PIC elevada regresa a la normalidad.

Con el empleo de manitol los cambios en la osmolaridad estan siempre presentes ( Figs 3 y 4, Tabla II y III) y se correlacionan con disminucion de la PIC. Este ultimo es uno de los mecanismos de accion propuestos por los diferentes autores, para los efectos del medicamento.

Observamos que se requiere un gradiente de 17.5 mOsm para que se de el maximo efecto sobre la PIC, especialmente en aquellos pacientes con cifras superiores a los 40 mm Hg. Cuando las cifras de PIC se encuentran entre 20 y 25 mm Hg no es necesario un gradiente tan alto, pero si constante. ( Figura 5 ).

Quando se aplicaron bolos de .50 mg/kg se observó una osmolaridad superior y un mejor control de la PIC en forma aguda.

En el paciente 3 del grupo con bolos desarrollo nuevamente HE 5 horas después de concluir su manejo en el protocolo, resultando de difícil control con la elevación de la cabecera a 30 grados, la hiperventilación, sedación y drenaje de LCR, por lo que se le administró un bolo de manitol de .50 mg/kg indicado fuera de protocolo retornando muy lentamente a valores de normalidad.

En tres pacientes (1 bolo y 2 infusión) en los que el valor de la DaV02 se encontró baja de manera inicial y que se mantuvieron de este modo hasta finalizar la observación, se demostró que tuvieron los valores más altos de PIC, su control fue más lento en relación a tiempo, proponiendo estos hallazgos que existía un aumento del flujo sanguíneo cerebral, aumento en la PPC, disminución de la función metabólica cerebral, tal vez alteraciones secundarias en la deformación de el eritrocito, disminución de la 2.3 DG y alteraciones en la viscosidad sanguínea o probablemente una policitemia secundaria, no tenemos la posibilidad de demostrar



objetivamente estas suposiciones, pero apoyados en la literatura pueden ser conclusiones valiosas y que estan de acuerdo con la publicaciones mundiales al estado observado con estas alteraciones se le conoce como hiperemia o llamados por otros Síndrome de perfusión de lujo.<sup>23</sup>

En dos pacientes con determinación por arriba de los valores normales de la DaV02, y en quienes después de administrarse el manitol estos valores retornaron a la normalidad sugerimos el medicamento pudo mejorar el FSC tanto como la FPC readaptandolo a los requerimiento cerebrales nuevamente, esto puede estar en relación a una recuperación de la vasoreactividad cerebrovascular<sup>24</sup>. La función metabólica se recupera y quizás sea una consecuencia de la mejor disponibilidad de oxígeno, esto último demostrado por retorno de la Da-V02 a valores normales. Cabe destacar que en los paciente con infusión continua los cambios en la DaV02 no se correlaciona con una modificación ostensible de la PIC y tampoco con cambios en la osmolaridad, punto a tomar en cuenta ya que los efectos hemodinámicos son independientes de estos dos factores, como ya se ha establecido previamente.

Los efectos de el manitol en la Da-V02 se presentan mucho antes que en las cifras de la PIC.

En cuanto a la facilidad de administración ambos medicamentos ofrecen ventajas y desventajas, el bolo por ejemplo ofrece un tiempo breve para su aplicación, sin embargo con los cambios antes reportados en los resultados del monitoreo puede requerir una vigilancia mas estrecha para realizar las correcciones pertinentes, haciendo que sea mas dinámico el tratamiento del paciente.

La administración en bolos ofrece la tranquilidad de saber que su efecto es mas paulatino en las constantes medidas, pero esto no quiere decir que su efectividad sea menor por el contrario encontramos que en cuanto a tiempo es más rápido para el control de la PIC. no hay muchas diferencias al comparar las otras variables, por lo que hace a este medicamento mas efectivo para el control agudo de la PIC elevada.

La dosis total administrada en bolos es mucho menor que con infusión para el control de la PIC, otro hecho a tomar en cuenta para su empleo.

Ningún paciente desarrollo complicaciones durante la administración de manitol.

Un hecho importante a destacar es que sin la colocación de un cateter para monitorizar la PIC no se pueden guiar adecuadamente las conductas terapéuticas relacionadas a su control, sin embargo, nos enfrentamos en la realización de este estudio con limitantes serias para la aplicación de dispositivos intracraneales, y entre las principales son:

- a. Desconocimiento del procedimiento por el personal de enfermería.
- b. Desconocimiento del equipo necesario para su instalación tanto por el personal que lo prepara, como de las personas encargadas de su uso.
- c. La indiosincracia de parte de algunos miembros de la UCI ante la realización de un Trepano para la instalación del cateter, con fuertes implicaciones morales.

d. Solo disponiamos de un equipo de instalación, que la mayoría de las veces requería de esterilización al momento de uso.

e. Falta de adiestramiento para la medición de la PIC y desconocimiento completo de su utilidad.

f. Un equipo de trabajo limitado a dos personas en cuanto a la aplicación de la serie de dispositivos para el monitoreo de estos pacientes implica gran consumo de tiempo, que ocasiona retardo en el inicio del monitoreo neurológico.

## CONCLUSIONES:

El monitoreo de la PIC es necesario en todos los paciente que han sufrido un TCEs. Nuestro estudio es pequeño como para poder dar peso a estas palabras, sin embargo es obvio suponer que al existir una medición objetiva e inmediata de nuestra intervención terapéutica para resolver el problema de salud de un paciente, redundara en mayores beneficios ahorro de esfuerzos y quizá una mejor distribución del recurso financiero.

En nuestras conclusiones queremos aclarar que el estudio continua y que solo se ha realizado un corte para la realización de esta tesis. Por otro lado los resultados obtenidos no pueden ser sometidos a un proceso estadístico significativo por el tamaño de los grupos, sin embargo nuestras conclusiones pueden ser validas si las apoyamos en los reportes de la literatura.

El manitol es un recurso terapeutico efectivo para el control de PIC elevada, su administración debe monitorizarse hasta lograr el control de la PIC. Despues de controlada la PIC continuar con su administración puede condicionar efectos deletéreos pudiendo modificar además el metabolismo cerebral de manera adversa.

Comprobamos que debe existir un efecto hipersomalar en la mayoría de los casos para que se de uno de sus mecanismos de acción, sin embargo sabemos actualmente, que este no es el único y tratamos de establecer de nuestra observación indirecta al analizar las  $DaVO_2$  los cambios que pueden suscitarse en la cavidad craneal modificando el metabolismo cerebral mucho antes de modificar la PIC, por lo que hace a este parametro un instrumento indispensable para el monitoreo de los pacientes con un TCEs., se requiere de la aplicación de un cateter yugular localizandolo en el bulbo, para poder establecer mediciones mas completas y confiables.

No podemos establecer que exista una diferencia que sea realmente significativa en cuanto a la manera de administración del manitol dado el tamaño de nuestra muestra sin embargo basados en nuestros resultados sugerimos que el uso de manitol en bolos pudiera ser el mejor esquema de tratamiento.

Esperaremos el final del estudio para poder establecer problamente puntos mas claros en relación a lo antes señalado.

## ANEXOS

TABLA I. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

TRAT.	NO. PACIENTE	SEXO	EDAD	DIAGNOSTICO
BOLO	1	M	20	HEMATOMA EPIDURAL. CRANEOTOMIA. VAM
BOLO	2	M	63	HERIDA POR ARMA DE FUEGO. CRANEOTOMIA. PLASTIA DE DURAMADRE Y DE SENDO SAGITAL SUP. EXCERESIS DE TEJIDO NECROTICO.
BOLO	3	M	52	CONTUSION HEMORRAGICA FRONTAL BILATERAL Y OCCIPITAL DERECHA VAM
BOLO	4	M	47	CONTUSION HEMORRAGICA OCCIPITAL BILATERAL. EDMA DIFUSO, TCE CERRADO VAM.
INFUS	5	M	26	TCE CERRADO HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA, HEMATOMA SUBDURAL. VAM
INFUS	6	M	37	HEMATOMA SUBDURAL. DERECHO CRANEOTOMIA, VAM
INFUS	7	M	43	HERIDA DE PROYECTIL CON ARMA DE FUEGO, CRANEOTOMIA.
INFUS	8	M	32	CONTUSION HEMORRAGICA FRONTAL Y OCCIPITAL. HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA Y HEMOSENSO MAXILAR DERECHO, VAM.

VAM. Atropellamiento por vehículo automotriz en movimiento

TABLA II. PIC.: INFUSION-BOLOS

MINUTOS	PIC mmHg	PIC mmHg
	INFUSION	BOLOS
BASAL	42	35
15	25.5	30
30	25	24
45	21.7	20.2
60	15.7	14.5
120	14.5	10.25
240	18.5	11
PROMEDIO	25.2	20.7

CON AMBOS METODOS DE ADMINISTRACION EL DESCENSO EN LA PIC ES PROGRESIVO

TABLA III. OSMORALIDAD: INFUSION-BOLOS

TIEMPO MIN.	mOsm/dl	mOsm/dl
	INFUSION	BOLO
BASAL	304.5	306.7
15	317.7	315.2
30	318.7	313.2
45	314.0	320.5
60	315.2	321.7
120	309.5	323.2
240	311.0	325.2
PROMEDIO	312.9	317.9

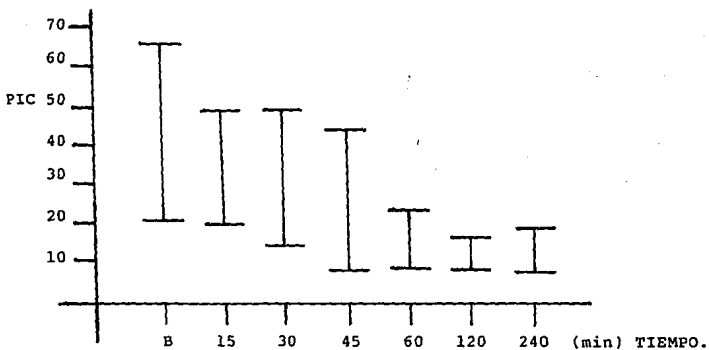
LA OSMOLARIDAD SE ELEVA DE MANERA CONSTANTE CON LA INFUSION CONTINUA, MANTENIENDOSE DENTRO DE LOS VALORES NORMALES. CON BOLOS DESDE LOS 45 MIN. SE REBASAN ESTOS VALORES

FIGURA 1. CONTROL DE LA PIC ELEVADA, INFUSION.



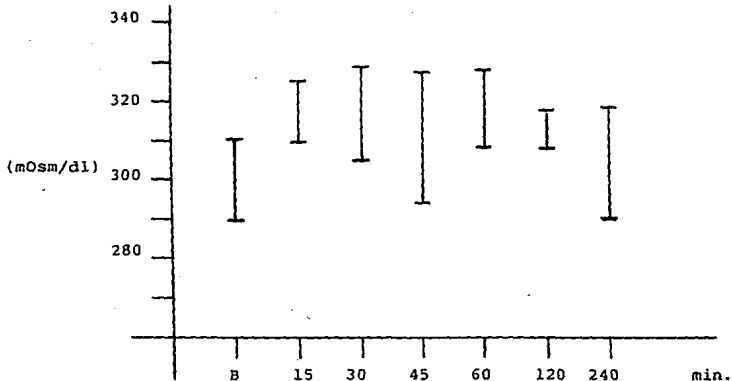
- LA PIC DESCENDIO A SU PUNTO MAXIMO A LOS 120 MINUTOS

FIGURA 2. CONTROL DE LA PIC ELEVADA, BOLOS.



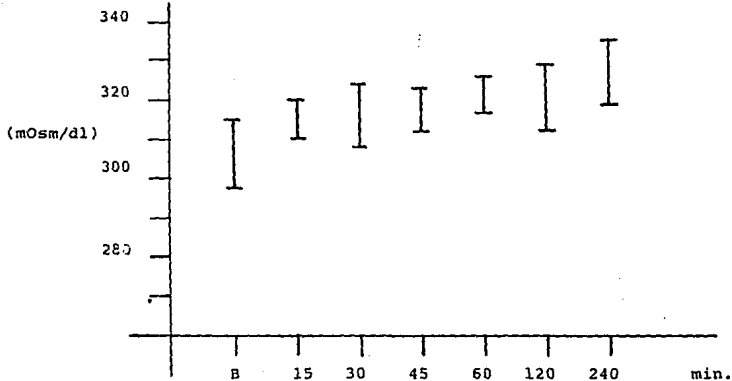
- LOS VALORES DE LA PIC FUERON INFERIORES A 20 mm Hg HASTA LOS 120 MIN.

FIGURA 3. CAMBIOS EN LA OSMOLARIDAD, INFUSION.



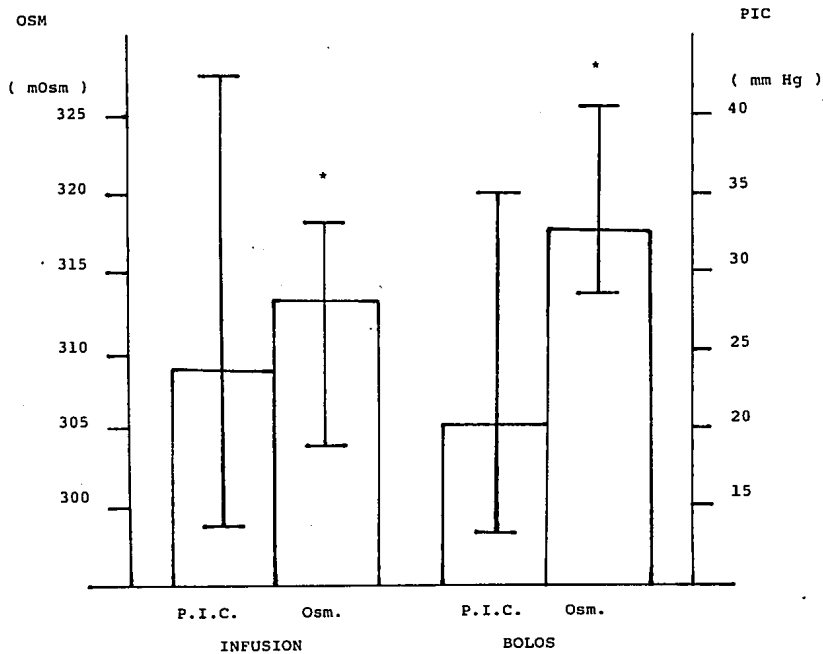
- LOS CAMBIOS EN LA OSMOLARIDAD SON CONSTANTES Y OCASIONALMENTE SOBREPASAN EL RANGO NORMAL.

FIGURA 4. CAMBIOS EN LA OSMOLARIDAD, BOLOS.



- LA ELEVACION DE LA OSMOLARIDAD ES EN PICOS Y FRECUENTEMENTE POR ARRIBA DEL LIMITE NORMAL.

FIGURA 5. CAMBIOS OSMOLARIDAD Y PIC, INFUSION Y BOLOS DE MANITOL



- CON AMBOS METODOS DE ADMINISTRACION, LA DISMINUCION EN LA PRESION INTRACRANEAL Y LA ELEVACION DE LA OSMOLARIDAD SE CORRELACIONAN DE MANERA SIGNIFICATIVA.



CUADRO 1. DIFERENCIA ARTERIO-VENOSA INFUSION  
(Volumenes %)

FAC.	0-30L	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	120 min.	240 min.
1	1.72	2.75	2.71	1.41	1.21	2.01	3.53
2	7.75	5.06	5.09	6.15	5.77	5.60	5.82
3	5.53	3.07	2.97	3.54	4.30	3.99	3.85
4	6.41	6.8	6.1	6.36	5.01	5.04	5.66

- LA  $Da-VO_2$  SE MODIFICA DESDE EL INICIO DE LA ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO, SIENDO EL CAMBIO CONSTANTE A EXEPCION DEL CASO 1, EN EL CUAL LA  $Da-VO_2$  PERMANECIO ACORTADA.

CUADRO 2. DIFERENCIA ARTERIO-VENOSA. TRATAMIENTO BOLOS  
(volumenes %)

FAC.	BASAL	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	120 min.	240 min.
1	7.11	7.6	6.55	6.84	5.71	6.39	5.91
2	3.6	4.71	4.81	5.61	7.52	5.30	5.30
3	1.99	1.82	3.32	1.66	3.75	1.69	3.61
4	4.66	5.52	4.82	4.50	3.24	3.38	3.09

- EN ESTE GRUPO DE PACIENTES ANTES DE MODIFICARSE LA PIC YA EXISTEN CAMBIOS EN LA  $Da-VO_2$ , DESTACANDOSE QUE ESTOS CAMBIOS SON EN PICOS.

ABREVIATURAS.

Da VO2 . . . . .	Diferencia arteriovenosa de oxígeno
ES . . . . .	Electrolitos séricos
FSC . . . . .	Flujo Sanguíneo cerebral
LCR . . . . .	Líquido cefalorraquídeo
MPIC . . . . .	Monitoreo de la presión intracraneal
Osm . . . . .	Osmolaridad
Pa CO2 . . . . .	Presión arterial parcial de oxígeno
PIC . . . . .	Presión Intracraneal
PFC . . . . .	Presión de perfusión Cerebral
TCE . . . . .	Traumatismo craneoencefálico
TCES . . . . .	Traumatismo craneoencefálico severo
UCI . . . . .	Unidad de Cuidados Intensivos
VAM . . . . .	Vehículo automotriz en movimiento

1. Goldstein M. Traumatic Brain Injury: A silent epidemic. *Ann Neurol* 1990;27:327.

2. White R. J., Likavec MT. The Diagnosis and initial management of head injury. *New Engl J Med* 1992;327:1507-11.

3. Frankowsky RF, Annegers JF, Whitmae S. Epidemiology and descriptive studies I. The descriptive epidemiology of head trauma in the United States. In: Becker DB, Fowlisnock JT, eds. Central nervous system trauma: status report. Bethesda, Md.: National Institutes of Health, 1985: 33-43.

4. Schettini A. Attenuation of descompressive hypoperfusion and cerebral edema by superoxido dismutase. *J Neurosurg* 1989;71:576-87.

5. Siessjoo BK, et al: Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med* 1988; 16:954-63.

6. Hall ED, et al.: 21-aminosteroid lipid peroxidation inhibitor U7400F, protects against cerebral ischemia in gerbils. *Stroke* 1990; 19(8): 967-1002.

7. Schmidley JW: Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke* 1990;21:1086-90.

8. Brucner JM: Pathophysiology of brain ischaemia. *Acta Neurol Belg* 1988;88:19-24.

9. Nedergaard M.: Mechanisms of brain damage in focal cerebral ischemia. *Acta Neurol Scand* 1988;77:81-101.

10. Miller JD, Butterworth JF, Gudeman SK, Faulkner JE, Choi SC, Selnort JB, Harbison JW, et al.: Further experience in the management of severe head injury. *J Neurosurg* 1981; 54:289-99.

11. Bruce DA, Gennarelli T, Langfitt T.: Resuscitation from coma due to head injury. *Crit Care Med* 1978;6:254.

12. Reisberg J, Lundberg N, Inovar DM: Regional cerebral blood volume during acute transient rise of the intracranial pressure (solitary waves) J Neurosurg 1969;31:303-10.
13. Fomet G, et al.: Posttraumatic diffuse cerebral lesion relationship between clinical course, CT findings and ICP. J Neurosurg Sci 1991;35:61-75.
14. Durward GO, et al.: The influence of systemic arterial pressure and intracranial pressure on the development of cerebral vasogenic edema. Neurosurg 1983;50:803-9.
15. Hiberico A M, et al: Outcome after severe head injury, relationship to mass lesions. J Neurosurg 1987;67:648-52.
16. Marshall L, Smith R, Shapiro H: The outcome with adreive treatment in severe head injury. I. The significance of intracranial pressure monitoring. II. Acute and chronic barbiturate administration in management of head injury. J Neurosurg 1977;47:491-535.
17. James HE: Treatment of intracranial pressure. Analysis of 105 consecutive recordin of ICP. Acta Neurochir 1977;36:189-92.
18. Gennarelli TA: Initial assesment and management of head injury. In: Pitts LH, Wagner FC eds. Cranioespalinal trauma. New York: Inteme Medical 1990:11-24.
19. Mulzeelaar JF, Marmarou A, Ward JD et al Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. J Neurosurg 1991;75: 731-9.
20. Nordstöm CH, Messeter K, Sundbom G, et al: Cerebral flow, vasoreactivity and oxygen consumption during barbiturate therapy in sevre traumatic brain lesion. J Neurosurg 1988;68:424-31.
21. Platt JH, Schiff SJ: Hig dose barbiturate therapy in neurosurgery and intensive care. Neurosurgery 1985;15:427-44.
22. Trauner DA: Barbiturate therapy in acute brain injury. J Pediatr 1986;109:742-46.
23. Ward JD, Becker DP, Miller JD: Failure of oropharyngeal barbiturate coma in treatment of severe head injury. J Neurosurg 1985;62:383-88.
24. Gimmota SL, Weiss MH, Anuzzo MLJ, et al.: High dose glucocorticoides in the management of severe head injury. Neurosurgery 1984;15:497-501.
25. Bearden NM, Gibson JS, Mc Dowall DG, et al: Effect of high dose dexamethasone on outcome from severe head injury. J Neurosurg 1986;64:81-8.

26. Wead LH, Mc Kibbon Fb: Pressure change in the cerebrospinalfluid following intravenous injection of solutions of various concentration. *Am J Physiol* 1919;48:512-30.
27. Wise BL, Crater M: The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebrospinal-fluid pressure. *J Neurosurg* 1962;19:1038-43.
28. Burke AM, Quest DO, Chien S, et al: The effects of mannitol on blood viscosity. *J Neurosurg* 1981;55:350-53.
29. Rosner MJ, Coley IB: Cerebral perfusion pressure: a hemodynamic mechanism of mannitol and the post-mannitol intracranial pressure. *J Neurosurg* 1986;5:636-41.
30. Rosner MJ, Coley IB: Cerebral perfusion pressure: intracranial pressure, and head elevation. *J Neurosurg* 1986;5:636-41.
31. Messerer K, Nordström CH, Sundberg G : Cerebrala hemodynamic in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1986;64,231-37.
32. Marshall LF, Smith RW, Rauscher LA: Mannitol dose requirements in brain injured-patients *J Neurosurg* 1978;48:169-172.
33. Miller JD, Leech F: Effects of mannitol and steroid therapy on intracranial volume-pressure relationship in patients. *J Neurosurg* 1975,42:274-81.
34. Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL, et al.: Cerebral arterial oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *J Neurosurg* 1989;70:222-230.
35. MacFarlane R., Moskowitz MA., et al. The role of neuroeffector mechanisms in cerebral hyperperfusion syndromes. *J Neurosurg* 1991;75:845-855.
36. Mulzeller JP, Wei EF, et al: Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg* 1983; 59:822-828.