



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“EFICACIA EN LA OSMOTERAPIA MANITOL VERSUS
SOLUCION HIPERTONICA AL 3% EN EL TRAUMATISMO
CRANEOENCEFALICO SEVERO CERRADO.”**

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA**

PRESENTA:

DRA. CRISTINA MÁRQUEZ GUTIÉRREZ

HERMOSILLO, SONORA

JULIO DE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“EFICACIA EN LA OSMOTERAPIA MANITOL VERSUS SOLUCION
HIPERTONICA AL 3% EN EL TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO
SEVERO CERRADO.”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. CRISTINA MÁRQUEZ GUTIÉRREZ

DRA. ALBA ROCÍO BARRAZA LEÓN
DIRECTORA GENERAL DEL HIES.

DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN, CALIDAD
Y CAPACITACIÓN DEL HIES.

DR. JAIME GABRIEL HURTADO VALENZUELA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA

DR. NORBERTO GOMEZ RIVERA
DIRECTOR DE TESIS
JEFE DEL SERVICIO DE URGENCIAS.

DR. ISAAC ALBÉNIZ GOMEZ JIMENEZ.
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE URGENCIAS

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial al Dr. Norberto Gómez Rivera, director de esta investigación, por la orientación, el seguimiento y la supervisión continúa de la misma. Especial reconocimiento merece el interés mostrado por mi trabajo y las sugerencias recibidas del Dr. Isaac Albéniz Gómez Jiménez. También me gustaría agradecer la ayuda recibida del Doctor Ignacio Fonseca Chon. Quisiera hacer extensiva mi gratitud al Departamento de Enseñanza por facilitarme los medios necesarios para llevar a cabo esta investigación. Un agradecimiento muy especial merece la comprensión, paciencia y el ánimo recibidos de mi familia y amigos.

A todos ellos, muchas gracias.

INDICE

Agradecimientos.....	3
Introducción.....	5
Resumen.....	6
Marco Teórico.....	7
Pregunta de investigación	23
Hipótesis.....	23
Objetivos.....	24
Planteamiento del problema.....	25
Metodología.....	26
Resultados y Análisis.....	29
Conclusiones.....	31
Recomendaciones.....	31
Bioetica.....	32
Recursos humanos, financieros.....	33
Cronograma de actividades.....	34
Bibliografía.....	35

Introducción:

Los accidentes ocupan el primer lugar en Mortalidad, en la población general en México, donde los escolares ocupan primera causa y en segundo los preescolares. El TCECG (Traumatismo Craneoencefálico Cerrado Grave) ocupa dentro del 40 al 70% dentro del total de los accidentes, son más frecuentes en el sexo masculino, en una relación 2:1; los mecanismos de accidentes en preescolares y lactantes son caídas y en escolares lo constituyen los accidentes automovilísticos.

Los TCECG, son muy frecuentes en la edad pediátrica y son causante de elevada mortalidad y de discapacidad por secuelas neurológicas.

Existe evidencia suficiente para sustentar que los resultados, dependen de una serie de acciones de suma importancia para el éxito; esto hace hincapié en el manejo precoz, adecuado para evitar lesiones secundarias.

Durante su manejo inicial corresponde a la terapia, basada en la osmotherapia, contado con manito versus solución hipertónica al 3%, ambas usadas en forma indistinta en el Hospital infantil, cada una de ellas tiene ventajas así como desventajas.

Actualmente no existen consensos a nivel mundial, que indique como Gold estándar en el tratamiento único (manitol versus solución hipertónica al 3%), en el TCECG, en pediatría, por lo que nos interesa comparar la utilidad de uno con el otro. Será el inicio, de futuros trabajos que fortalezcan nuestro aporte, con el fin de brindar la mejor terapia a los pacientes con TCECG.

RESUMEN:

Resumen: El TCE tiene una incidencia muy elevada en la práctica pediátrica, continuando siendo la primera causa de muerte. El manejo inicial del paciente con traumatismo craneoencefálico es vital para la supervivencia y reducción de la discapacidad permanente en sobrevivientes. Este manejo se centra en los principios de reanimación cardio-cerebro-pulmonar con énfasis en reducir la hipertensión intracraneal y mejorar la presión de perfusión cerebral. **Objetivos:** El propósito del estudio es comparar cual de ambos tiene más eficacia clínica en el manejo de la Osmoterapia en pacientes con TCECG, (hipertone 3% vs manitol) en los últimos 5 años, en el Hospital Infantil de Sonora en el periodo del 2010 al 2015. **Material y Métodos:** Se revisaron 172 expedientes con diagnóstico de TCECG, logrando obtener un grupo de estudio de 10 y otro de grupo control de 10 pacientes, se registró de cada uno de ellos edad, Glasgow a su ingreso, Glasgow a los 5 días, PAM al ingreso, PAM a los 5 días, Tipo de terapia anti edema utilizada, días de intubación, días de estancia intrahospitalaria, Osmolaridad, Electrolitos séricos, secuelas neurológicas y mortalidad. **Resultados:** **Ambas guías terapéuticas resultaron ser similares;** los días de intubación ($p=0.35$), la recuperación de neurológica ($p=0.35$), TAM ($p=0.59$), y las secuelas neurológicas **no mostraron diferencias significativas diferenciando únicamente en el grupo donde se aplicó manitol la estancia hospitalaria fue mayor** ($P=0.035$). **Conclusión;** **ambas guías terapéuticas fueron muy similares, con mínima diferencia en la estancia hospitalaria en los niños con TCECG donde se empleó manitol.** Palabras claves: Trauma craneal cerrado severo, solución hipertónica al 3%, Manitol, PAM, Glasgow, Días de estancia intrahospitalaria, días intubación, electrolitos, leucocitos, secuelas y mortalidad.

ABSTRACT

The TCE has a very high incidence in pediatric practice, they remain the leading cause of death. The initial management of patients with head trauma is vital to the survival and reduction of permanent disability in survivors. This management focuses on the principles of cardio-cerebro-pulmonary resuscitation emphasis on reducing intracranial pressure and improve cerebral perfusion pressure. **Objectives:** The purpose of the study is to compare both is clinically more effective in managing osmotherapy in patients with TCECG (hypertone 3% vs. mannitol) was a more successful recovery in patients with severe traumatic brain injury unmonitored PCI in the last 5 years, at Children's Hospital Sonora in the period from 2010 to 2015. **Material and Methods:** 172 cases diagnosed with TCECG were reviewed, obtaining a study group of 10 and another control group of 10 patients was recorded for each age, Glasgow your income, Glasgow 5 days, PAM income, PAM to 5 days, type of therapy anti edema used, days of intubation, days of hospital stay, osmolality, serum electrolytes, leukocytes, differential, neurological sequelae and mortality. **Results:** The days of stay are longer when anti edema therapy MANITOL ($P = 0.035$) is used, the days of intubation were higher with the use of Mannitol, although statistically was not significant ($p = 0.35$), recovery of neurological are I showed both therapies, indicated properly, statistically no difference ($p = 0.35$), it shows that there was a greater increase in sodium and osmolality in therapy hipertone 3% ($p = 0.0001$) time correction TAM showed no significant difference ($p = 0.59$), increased leukocytosis it was also shown in both therapies, significant ($p = 0.04$), however the proportion of mortality ($P = 0.01$) and neurological sequelae ($p = 0.46$), by type of treatment are similar. **Conclusion:** The therapy hipertone 3% solution used in the control group showed better results. **Keywords:** severe head trauma, 3% hypertonic solution, Mannitol, PAM, Glasgow, hospital stay, days of intubation, electrolytes (sodium), leukocytes, sequelae and mortality.

MARCO TEORICO

Anualmente alrededor de 1.1 millones personas en el mundo ingresan a un servicio de urgencias como consecuencia de TCE, 10% de ellos son severos. Los Centers Control Prevention (CDC) de Estados Unidos de Norteamérica estiman que cada año 1.5 millones de personas sufren un traumatismo craneal, aproximadamente 230, 000 se hospitalizan y 50,000 de ellos mueren como consecuencia de este padecimiento. En Iberoamérica la incidencia es de 200-400 por cada 100, 000 habitantes y se observa más frecuentemente en personas entre 15 y 24 años.

En México, de acuerdo al Instituto Nacional de Estadísticas y Geografía (INEGI), desde 1990 el TCE se ubica dentro de las primeras diez causas de mortalidad.⁹

La fisiopatología de la lesión cerebral se divide clásicamente en lesión primaria y secundaria. La lesión primaria se define como la interrupción física o funcional del tejido cerebral, como resultado directo del trauma sobre la corteza o por movimientos de aceleración-desaceleración del cerebro dentro del cráneo, seguido de lesiones focales, que lesionan la barrera hematoencefalica y causan daño axonal difuso. Este es la causa principal de una pérdida prolongada del estado de alerta, alteraciones de la respuesta motora y una recuperación incompleta en el periodo postraumático. La lesión cerebral secundaria se divide en dos niveles:⁹

- a) **Locales:** Interviene en una cascada de eventos neuroquímicos que al conjugarse provocan el daño neuronal (radicales libres de oxígeno, citocinas pro inflamatorias, aminoácidos neuroexcitadores y apoptosis).⁹

- b) **Sistémicos:** Estos cambian alteran la dinámica cerebral directamente, modificando el flujo sanguíneo cerebral, la presión intracraneal y la presión de perfusión cerebral.⁹

Dentro del mecanismo del edema visualizado, este tiene un comportamiento mixto. A nivel celular, el traumatismo se asocia a alteraciones en las bombas iónicas, que conllevan a incremento en las concentraciones intracelulares de iones, por lo que hay ingreso de agua a la célula, lo que conlleva a edema citotóxico. El edema vasogénico, se lleva por disrupción del endotelio vascular, que promueve un ingreso desmedido de proteínas y solutos al espacio extracelular. Estudios han 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 las primeras 48 horas que se incrementa.¹²

Ese incremento rápidamente progresivo, del edema citotóxico y vasogénico, hacen que la presión intracraneana, se aumente de manera rápida, esto conlleva a una disminución de la presión de perfusión cerebral, para disminuir el flujo sanguíneo cerebral, completando un círculo vicioso.¹²

En la actualidad, no existe un único tratamiento para revertir o detener la cascada de eventos moleculares o tisulares, desencadenada en el traumatismo craneoencefálico, pues la mayoría desarrolla hipertensión endocraneana, la cual se define como una presión mayor a 20 mm de Hg. Se sabe que la mayoría de los pacientes con TCE severo, con escala de Glasgow de 8 o menos, tienen hipertensión endocraneana, hasta que una monitoria demuestre lo contrario, siendo en la mayoría de los casos, la única manera por la cual se puede determinar la presencia de deterioro neurológico, pues la evaluación clínica es difícil en este tipo de pacientes.¹²

El manejo inicial del paciente con traumatismo craneoencefálico es vital para la supervivencia y reducción de la discapacidad permanente en sobrevivientes. Este manejo se centra en los principios de reanimación cardio-cerebro-pulmonar con énfasis en reducir la hipertensión intracraneal y mejorar la presión de perfusión cerebral.⁹

MANEJO TCE SEVERO:

Resucitación inicial: Las intervenciones iniciales deben ir dirigidas a bajar o evitar el aumento de la presión intracraneal y mantener la perfusión cerebral, asegurando una adecuada entrada de oxígeno al tejido cerebral. Estos objetivos se consiguen con una **vía aérea permeable, asegurando una ventilación y una adecuada función circulatoria.**⁵

La hipotensión, definida como una presión sistólica menor que el percentil cinco para la edad, se ha relacionado con un 61% de mortalidad en niños con TCE

severo y a un 85%, de mortalidad cuando adicionalmente hay hipoxia. Entre el 12 y 30% de los niños que llegan con TCE severo llegan al servicio de urgencias, con hipotensión. La razón no está clara, pero siempre se debe descartar sangrado y daño medular. Lo importante es saber que independientemente de la etiología, la hipotensión se debe tratar agresivamente.⁵

El primer signo de disminución de la perfusión en el niño lesionado es la **TAQUICARDIA**. Otros signos de hipo perfusión son: Disminución de los pulsos periféricos, disminución de la temperatura de la piel y un llenado capilar mayor de 2 segundos. Debe resaltarse el hecho de la disminución de la presión arterial es uno de los últimos signos de hipo perfusión y choque.⁵

El reflejo de Cushing es una entidad clínica grave que puede ocurrir durante la reanimación en el servicio de Urgencias. Este fenómeno incluye tres signos clínicos: hipertensión progresiva severa, bradicardia y respiración irregular. La triada completa se presenta sólo en un tercio de los casos y el aumento de la presión endocraneana pone en riesgo la vida.⁵

La transfusión de glóbulos rojos está indicada durante la resucitación para tener una hemoglobina al menos de 10 g/dl. Los líquidos usados como primera opción son cristaloides. En las primeras 48 horas se deben evitar las soluciones hipotónicas.⁵

Todos los niños debe recibir al ingreso oxígeno suplementario al 100%. La hipoxemia se ha definido como una saturación de oxígeno inferior a 90% o a la presencia de apnea, cianosis y niveles de presión arterial de oxígeno menor 60-65mmHg.⁵

Monitoreo de la Presión Intracraneana (PIC):

La PIC está determinada por la interacción entre tres componentes: Parénquima cerebral, LCR y volumen sanguíneo. En 1823 Monro y en 1824 Kelly propusieron

a) El cerebro está encerrado en un espacio relativamente rígido y no expandible,
b) El parénquima no es compresible, y c) el volumen de sangre dentro del cráneo se mantiene casi constante y la salida de sangre venosa es necesaria para la entrada de sangre arterial.⁵

La doctrina de Monro-Kelly no tuvo en cuenta inicialmente el LCR. Hoy se conoce que el LCR es un importante mecanismo compensatorio que permite cambios recíprocos en el volumen de otros componentes intracraneanos.⁵

Durante las horas iniciales que siguen al TCE, hay una disminución en el LCR intracerebral porque este se desplaza al espacio subaracnoideo y se incrementa su reabsorción. La PIC puede ser evaluada con el uso de un monitor diseñado para la medición de dicha presión. Hay evidencia que sugiere una asociación entre hipertensión y un pobre resultado neurológico. El valor de la PIC relacionada con mal pronóstico es el superior a 20mmHg. La PIC normal 3-6 mmHg en escolares y menor a 6 mmHg en lactantes. Las Guías de manejo médico de trauma cerebral severo en niños, publicadas del 2003, indican una PIC de 20 mmHg puede ser incluso demasiada alta en los niños más pequeños.⁵

El valor fundamental de conocer la PIC es permitir el cálculo de la presión de perfusión cerebral (PPC), la cual está determinada por la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intracraneana. Este valor es importante ya que es un indicador del flujo sanguíneo y oxigenación cerebral. En general el flujo sanguíneo cerebral esta disminuido en las primeras 24 horas que siguen al

TCE, y al mismo tiempo hay disminución al 50% de la tasa metabólica cerebral.

5

Terapia hiperosmolar en el tratamiento de HTA:

La administración intravenosa de agentes hiperosmolares ha demostrado reducir la PIC a principios del siglo XX.¹⁰ El primer concepto de osmotherapia para las patologías del sistema nervioso central nace en 1919, cuando 2 becarios en la investigación de Reed Army Medical Center que trabajaban en el hospital Johns Hopkins observan que la inyección intravenosa de solución salina al 30% a unos gatos bajo anestesia producía disminución del tamaño cerebral, entre 3-4 mm y se mantenía por 15-30 minutos después de cada inyección.¹⁵ Un estudio realizado por Wise y Chater introdujo manitol en uso clínico en 1961, pero fue hasta 1962 que se utiliza en una clínica por primera vez, a pesar del uso generalizado de una serie de agentes osmolaridad (UREA, MANITOL Y GLICERO) el manitol hasta 1970 donde fue reemplazado gradualmente otros agentes hiperosmolares en el manejo de la hipertensión intracraneal. Posteriormente, la solución salina hipertónica presentó un auge importante en el tratamiento de edema cerebral¹⁰. Actualmente ambos son utilizados en forma indistinta, como sucede en nuestro ámbito hospitalario, fue gestión de la hipertensión intracraneal. En estudios recientes sobre el uso de terapia hiperosmolar en el TEC pediátrico, Evolemia en lugar de deshidratación ha sido el objetivo terapéutico general basada en el equilibrio de fluidos y / o monitorización de la presión venosa central y un catéter de Foley se utiliza rutinariamente en estos pacientes para cuantificar la producción de orina y evitar

la vejiga ruptura. El uso de la terapia hiperosmolar en la gestión de pediatría TBI severa existe investigación poco antes de las 2 pautas pediátricas 2003 en los cuales los estudios se centraron en el uso de solución salina hipertónica para la disminución de la PIC. Sin embargo, a pesar de estas directrices, ningún nuevo estudio sobre la terapia hiperosmolar cumplieron los criterios de inclusión para nuevas reformas en las guías de manejo de TCE.¹⁰

MANITOL

El manitol se usa comúnmente en el tratamiento de la PIC elevada en niños y adultos con TCEC. En una encuesta de la práctica en el Reino Unido en 2001, se informó a ser utilizado en el 70 % de las unidades de cuidados intensivos pediátricos, y recientemente, incluso en lactantes con TCE grave, se informó de manitol para ser la segunda intervención terapéutica más común, sólo superada por intubación. A pesar de este hecho, el manitol no ha sido sometido a ensayos clínicos controlados frente a placebo, otros agentes osmolares, así como de otras terapias.¹⁰

El manitol es un alcohol de azúcar con un peso molecular de 183 kDa, es filtrado sobre el glomérulo y se reabsorbe en la nefrona actuando como diurético osmótico.¹⁵ Prácticamente no se metaboliza y se excreta sin cambios. Tiene una vida media plasmática 2,2-2,4; inician su acción 15-20 minutos y su efecto máximo a nivel cerebral es a los 30 minutos de administrarlo y dura de 90 minutos a 6 horas, dependiendo su etiología.¹⁵

El manitol a dosis de 0.25 gr/Kg intravenoso c/6 horas es efectivo para bajar la PIC. El manitol reduce el edema cerebral mediante la creación de un gradiente

osmótico que promueve la transferencia de los tejidos al espacio vascular. Los efectos osmóticos del manitol se producen en los primeros minutos, con un pico máximo de acción a los 60 minutos después de la administración. La disminución de la PIC luego de un bolo de manitol puede durar de 6 a 8 horas. Requiriendo una barrera hematoencefálica intacta. El mecanismo inicial del manitol sobre la PIC es disminuir la viscosidad sanguínea y disminuir el diámetro de los vasos sanguíneos, actuando así rápidamente sobre la PIC. ¹

Existen en la actualidad dos teorías, que intentan explicar el mecanismo exacto, que hace efectivo al manitol. La primera teoría dice que incrementa el volumen intravascular, 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.¹

La segunda teoría, expone que funciona a través de reología, pues disminuye la viscosidad sanguínea, aumenta la capacidad de deformarse del eritrocito. Esto permite una mayor y mejor liberación de oxígeno a nivel tisular, que en conjunto con un aumento en el flujo sanguíneo cerebral, lleve a una reducción del volumen sanguíneo cerebral, por lo que disminuye la presión intracraneal. ¹⁰

También produce una disminución de la resistencia vascular sistémica (postcarga), combinada con un aumento pasajero de la precarga y un efecto leve inotrópico positivo mejorando el gasto cardíaco y el transporte de O₂.¹⁵

Existe un estudio, con 41 participantes, realizado por Sayre en 1996, para determinar el efecto sobre la presión arterial sistólica de la administración de manitol en pacientes con TCE severo en la fase prehospitalaria. Este es un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado que se realizó en un Centro de Trauma de Nivel 1 que cuenta con servicio médico para transporte en helicóptero de los pacientes. En la investigación clínica la aleatorización fue realizada por la farmacia que preparó las soluciones de manitol y de placebo, no identificables. Los grupos de estudio y de control fueron similares en cuanto a edad, pulso, presión sistólica, Glasgow y escala de severidad del trauma. El riesgo relativo de muerte fue de 1.75 (95% IC 0.48-6.38). No hay datos sobre incapacidad, presión intracraneana o flujo sanguíneo cerebral de los pacientes. La conclusión es que la administración prehospitalaria de manitol no cambia significativamente la presión sistólica ni la evolución neurológica de los pacientes con TCE severo.¹⁴

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL MANITOL

El manitol puede acumularse en las regiones cerebrales lesionadas, en donde un cambio osmótico inverso puede ocurrir con el fluido en movimiento desde el espacio intravascular en el parénquima cerebral, posiblemente, el aumento de la PIC. Este fenómeno ha sugerido a ocurrir cuando se utiliza el manitol por períodos de tiempo prolongados.¹⁰

Además puede conducir a una diuresis osmótica, generando en el paciente deshidratación severa, que conducen a hiperosmolaridad sérica y falla renal.¹

El manitol se excreta sin cambios en la orina, y un riesgo del desarrollo de la necrosis tubular aguda e insuficiencia renal se ha sugerido con la administración de manitol con niveles de osmolaridad sérica 320 mOsm en adultos. Sin embargo, la literatura que apoya este hallazgo está limitada en su alcance y se generó en un momento en que la terapia de rehidratación era común.¹⁰

Las soluciones salinas hipertónicas:

Son medicamentos que hasta el momento han demostrado mayor seguridad y efectos benéficos, que el manitol. Igualmente en estudios con animales tienen 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.^{1, 2,10,11}

Existe descripción de esta terapia hiperosmolar desde 1919, para la reducción de la PIC, en la cual la solución salina hipertónica fue el agente con mayor seguridad; sin embargo, no pudo ganar aceptación clínica. Resurgimiento en el interés por este tratamiento se dio como resultado del informe de Worthley et al, que describe dos casos en los que la solución salina hipertónica (pequeños volúmenes de una solución extremadamente hipertónica, aproximadamente el 29 % de solución salina) en casos refractarios elevación de PIC.¹⁰

Al igual que el manitol, la penetración de sodio a través de la barrera sangre-cerebro es baja por lo tanto, el sodio posee acciones tanto en el reo lógica y osmolar gradiente favorable, así como varios efectos teórico beneficioso incluyendo la restauración del volumen potencial de membrana en reposo y la

célula celular normal, la estimulación del liberador de péptido natriuretico, la inhibición de la inflamación, y el aumento del gasto cardiaco. ¹⁰

Además mejoran la viscosidad sanguínea, estimulando la vasoconstricción, que a su vez permite un flujo cerebral más efectivo, disminuyendo el volumen sanguíneo cerebral y por consiguiente la presión intracraneana; conmitantemente mejoran la posibilidad de deformar los eritrocitos y su mejor fluir en los vasos sanguíneos (reología), permitiendo llegar más aun en los tejidos aun no lesionados, pero susceptibles de serlo y mejorar la liberación tisular de oxígeno.^{1,2,10,11}

Dado que no es una sustancia que facilite la diuresis osmótica pueden permanecer periodos prolongados en el compartimiento extravascular 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 hematoencefalica; modula la respuesta inflamatoria en el tejido lesionado, disminuyendo la adherencia de los leucocitos al endotelio limitando el área lesionada.^{1,2,10,11}

Un segundo uso de la solución salina hipertónica es para el tratamiento de la hiponatremia resultante de la pérdida de sal cerebral, se desarrolla en pacientes pediátricos después de TCE. La hiponatremia puede resultar en inflamación celular y convulsiones, ambos de los cuales pueden comprometer el cerebro lesionado. Hiponatremia en el TEC pediátrico puede ser el resultado de varios mecanismos, entre ellos la de perdida sal cerebral, el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, las pérdidas de sodio (desde renal, el

drenaje de LCR, o de otras fuentes), o causas iatrogénicas. Se puede manifestar entre 48 horas y 11 días después de la lesión. La confirmación del diagnóstico es esencial, ya que la gestión de la CSW puede diferir mucho de síndrome de hormona antidiurética inapropiada u otras causas de hiponatremia. El diagnóstico se realiza mediante la demostración de hiponatremia y aumento de la concentración sodio urinario, poliuria e hipovolemia.¹⁰

La solución hipertónica 3% en bolos de 3 a 4ml/kg, o en infusión continua 0.1 a 1 ml kg/kg/hora es efectiva en controlar la PIC elevada, al disminuir la respuesta inflamatoria postraumática, provocando una expansión del volumen plasmático una reducción del vaso espasmo, además de ser una estrategia atractiva y pocos efectos colaterales (hipernatremia, hipokalemia, hipercloremia, insuficiencia renal, mielinolisis pónica central).^{1,2,10}

Los niños con TCE severo y manejo con solución salina al 3% pueden tener valores hasta 180 mEq/L. El retiro de esta infusión debe retirarse lentamente, reduciendo la velocidad de infusión en 50% cada hora o cada 2 horas, vigilando la posibilidad de hipertensión endocraneana de rebote.^{1,2,10}

Con la terapia hipertónica al 3%, permite niveles mucho más altos de la osmolaridad sérica (aproximadamente 360 mOsm) pueden ser tolerados en niños cuando es inducido con solución salina hipertónica vs. Manitol, aunque un informe reciente sugiere aumento de la creatinina sérica en niños tratados con solución salina hipertónica cuando la concentración de sodio en suero fue permitido para aumentar a 160 mmol / L. Sin embargo, la recomendación de un

umbral de seguridad superior de 360 mOsm / L de solución salina hipertónica 3% (en el 2003 directrices TEC pediátrico) fue visto como el elemento que genera el mayor desacuerdo entre los 194 médicos encuestados, que tratan a pacientes pediátricos con TCE.¹⁰

El fenómeno de rebote también visto con el manitol tiene un mecanismo de acción similar, pero tanto su fenómeno de fuga como el de rebote es menor por su coeficiente de reflexión.¹⁵ El cociente de reflexión es la capacidad que tiene la barrera hematoencefálica de ser impermeable a un compuesto, y su valor está entre 0-1 (cociente cero, permeable, y cociente 1, impermeable).¹⁵ El cociente de manitol es 0,9 y el de cloruro de sodio es de 1. Los mejores agentes osmóticos son aquellos en los que el coeficiente de reflexión se aproxima a 1.¹⁵

EFFECTOS SECUNDARIOS SOLUCION HIPERTONICA 3%

Los posibles efectos secundarios de la solución salina hipertónica incluyen rebote de la PIC, Mielinólisis pontina central, insuficiencia renal, hemorragia subaracnoidea, natriuresis, elevadas pérdidas urinarias de agua, acidosis hiperclorémica, y el enmascaramiento del desarrollo de la diabetes insípida.¹⁰

Schimetta et al, publicaron en el 2002 una revisión de 9 años sobre la seguridad y las reacciones adversas de las soluciones hiperoncóticas-hiperosmolares, compuesta por solución hipertónica 7,2-7,5% y dextran 6-10% en estado hipovolémico. Encontraron que aproximadamente ocurren 5 reacciones adversas por cada 100,000 unidades usadas de solución hipertónica. Demostraron que el uso de soluciones hipertónicas en el medio clínico por casi una década tiene bajo potencial de complicaciones.¹⁵

Las complicaciones de utilizar solución hipertónica en pacientes neurocríticos, tales como TCE, HSA, ACV, en la unidad de cuidados intensivos neuroquirúrgicos, se muestran en el estudio de Froelich et al, 2010. Evaluaron las complicaciones de usar Solución hipertónica y solución salina al 0.9%, exponen la seguridad del tratamiento continuo con solución hipertónica en pacientes neurológicamente enfermos en la unidad de neurocríticos.¹⁵ Probaron su hipótesis de que la tasa de disfunción renal, la trombosis venosa profunda y la infección no son diferentes entre un grupo con solución hipertónica al 3% versus solución fisiológica al 0.9%.¹⁵ Concluyendo que la terapia con solución hipertónica no provoca mayor incidencia de infecciones o tasas de trombosis venosa profunda. Sin embargo la hipernatremia está estrechamente vinculada a la infusión de la Solución hipertónica al 3% y a la disfunción renal, cuando los niveles séricos de sodio se elevan por arriba de 160meq/L.

MANITOL VERSUS SOLUCION SALINA HIPERTONICA

No hay evidencia clase I, que demuestre la superioridad de uno sobre otro en el manejo de edema cerebral y de hipertensión intracraneal, Vialet realizó un estudio 2003, prospectivo y aleatorizado, para valorar el beneficio clínico de soluciones hipertónicas en episodios refractarios de Hipertensión Intracraneal.¹⁵

Francony et al, realizó un ensayo clínico prospectivo, en donde compararon dosis equiosmolar de manitol al 20% y solución hipertónica, en pacientes estables con TCE con Hipertensión intracraneal mayor de 20 mmHg.¹⁵ A los 60 minutos del inicio de la infusión, se redujo la PIC 45 y 35 %, respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa.¹⁵

En 2011, Scalfani et al, estudiaron los efectos del manitol y la solución hipertónica al 3% en el flujo sanguíneo cerebral. En 8 pacientes con TCE severo utilizaron TAC con emisión de positrones para medir el flujo sanguíneo cerebral una hora antes y después de la administración equiosmolar de 20% de manitol a 1 gr/kg, o solución hipertónica a 23,4%. Encontraron que ambos agente son eficaces en la reducción de la PIC y en el aumento de la presión de perfusión cerebral.

En ese mismo año, Kamel et al, hacen metanálisis de todos los ensayos aleatorizado que compararon manitol y la solución hipertónica para Hipertensión intracraneal.¹⁵ Encontrando 5 ensayos que incluyeron 112 pacientes que presentaron 184 episodios de PIC elevada, Señalando la ventaja de controlar la PIC con solución hipertónica al 3% 1,16 veces en comparación con manitol.¹⁵

Múltiples son los estudio que muestran que la solución hipertónica, en especial al 23,4% en TCE con Hipertensión Intracraneal, luego del uso del manitol se obtenía mayor reducción de la PIC, y por mayor tiempo. El metanálisis de Lazaridis et al, de 2013 identifica 11 artículos sobre el uso de solución hipertónica 23,4%, para evaluar el porcentaje de disminución de PIC con un IC 95% a los 60 minutos después de su administración el cual fue de 55,6% para una $p < 0,0001$. Concluyendo en que la solución hipertónica produce una disminución de 50% de la PIC.¹⁵

En su metanálisis de 2012 de 36 artículos, Mortazavi et al, existe 5 artículos comparativos de solución hipertónica versus manitol, encontrando una reducción más significativa de la PIC, después de la administración de solución hipertónica.¹⁵

El único metanálisis de Cochrane sobre el manitol refiere que el tratamiento con manitol para la PIC elevada puede tener un efecto beneficioso sobre la mortalidad si se compara con pentobarbital, pero puede tener un efecto perjudicial sobre la mortalidad si se compara con la solución hipertónica al 3%.¹⁵

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál de las dos terapias hiperosmolares (manitol vs hipertone 3%) hay menor repercusión clínica así como mortalidad?

HIPOTESIS

Hipótesis Nula:

No existen diferencias en el manejo anti edema con la aplicación de solución hipertónica al 3% y /o aplicación de manitol en los pacientes con TCECG.

Hipótesis Alternativa:

El uso de solución hipertónica al 3% ofrece mejor recuperación clínica y menor mortalidad y secuelas neurológicas.

OBJETIVO GENERAL

- ▶ Determinar qué tipo de terapia anti edema; hipertone 3% vs manitol tiene mejor recuperación clínica y menor mortalidad en pacientes con TCECG.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Definir en ambos grupos los días de *estancia* intrahospitalaria, en pacientes con diagnóstico de TCECG.
- Conocer en ambos grupos el número de días que permaneció intubado, pacientes con TCECG.
- Evaluar escala de Glasgow al ingreso y al quinto día de estancia intrahospitalaria en ambos grupos.
- Evaluar en ambos grupos Osmolaridad obtenido durante la terapia anti edema (hipertone 3% y manitol)
- Determinar concentración de sodio sérico con uso de terapia anti edema; (hipertone 3% y manito) en pacientes con TCECG.
- Describir la mortalidad y las secuelas neurológicas presentadas en ambos grupos en los pacientes con TCECG.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las guías actuales TCEGC recomiendan dentro del manejo anti edema la osmotherapia la cual puede ser con solución hipertónica al 3%, o con manitol, hay publicaciones (Guías actuales de MANEJO DE LESION AGUDA CEREBRO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES 2012, Guías de manejo de TCE Puebla, Vialet et¹³, estudio Effects¹³), donde mencionan la efectividad de uno y otro, pero no existen publicaciones donde se comparen la efectividad clínica de la solución hipertónica al 3% VS manitol. Este análisis trata de demostrar la mejor **eficacia clínica en la osmotherapia con solución hipertónica al 3%**, así como mejor estabilización del paciente y con menores secuelas neurológicas en los niños con TCEGC.

JUSTIFICACIÓN:

En nuestro hospital, los ingresos por TCEGC, van en aumento, ocupando el séptimo lugar de ingresos hospitalarios, principalmente en escolares y lactantes; en los cuales iniciamos manejos con medidas de soporte y osmotherapia anti edema, actualmente en el área de Urgencias utilizamos Solución hipertónica al 3%, así como también manitol. Las guías actuales Guidelines for the Acute Medical Management of Severe Traumatic Brain Injury in Infants, Children, and Adolescent¹⁰, estudio Effects/ Vialet et¹³) entre otros artículos, no definen con claridad cual tiene más ventaja en la mejoría clínica de uno u otro en los pacientes con TCEGC. La importancia del estudio radica, en conocer con qué tipo de terapia anti edema, existe mejor recuperación clínica, menor estancia hospitalaria y menores secuelas neurológicas.

METODOLOGÍA

Se revisaron 180 expedientes clínicos de pacientes que recibieron atención médica en el Servicio de Urgencias, del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), por traumatismo craneoencefálico cerrado severo, se revisaron los expedientes clínicos de esta población, atendidos del 1 de Enero de 2010 al 30 junio de 2015, de la cual seleccionó a todos los pacientes con TCECG, que cumplieron con los criterios de selección.

De estos se seleccionaron un total de 20 pacientes con TCECG, con los que se formaron dos grupos. El grupo de estudio se constituyó con los pacientes tratados con solución hipertónica al 3% y el grupo de control con terapia con manitol.

- Los **criterios de Inclusión:** Se incluyó a los pacientes que tuvieron TCECG que su llegada presentaron una calificación de escala de Glasgow ≤ 8 .
- El tratamiento de soporte igual en ambos grupos; Grupo 1 (de estudio) con solución hipertónica al 3% y el grupo 2 con manitol.
- En el grupo uno la dosis y niveles de osmolaridad fueran(320) y sodio (160mEq) fueran exitosos.
- En el grupo 2 que las cifras de Osmolaridad 290 -310

- Todos los pacientes con TAC de inicio y de seguimiento al 5 día iniciaron terapia anti edema, con Tomografía axial computarizada (TAC) a su ingreso y durante su estancia intrahospitalaria.

- **Criterios de exclusión:**

- Paciente que falleciere dentro de las primeras 24 horas o hasta el tercer día de hospitalización.
- Paciente que durante su estancia haya recibido terapia mixta (hipertone/manitol)
- Paciente con TCECG, que haya sido sometido alguna intervención quirúrgica.
- Paciente con TCECG, que haya iniciado terapia anti edema, en otro centro hospitalario.

- **Criterios de Eliminación:**

- Paciente con TCECG, que cuente con expediente incompleto.
- Paciente con TCECG, que se haya referido o trasladado a otro centro médico.
- Paciente con TCECG, que no se haya recabado apropiadamente resultados de gabinete (TAC de cráneo).

Se consideró como *variable independiente* a las guías terapéuticas de cada grupo recomendada en la actualidad.

Se realizara un estudio comparativo retrospectivo. Las variables dependientes fueron; Glasgow al Ingreso, Glasgow 5 días, PAM ingreso, PAM 5DIAS, Intuba en Días, Estancia intrahospitalaria días, Osmolaridad, Sodio Sérico 5to, Cloro, Potasio, leucocitos, Neutrófilos, secuelas neurológicas y mortalidad. Se consideró como variable Independiente las guías terapéuticas de cada grupo. Las variables categóricas género, mortalidad y secuelas neurológicas se estudiaron usando la chi cuadrada de la prueba exacta de Fisher. Las variables

continuas se analizaron usando la t de student, excepto en el caso de Osmolaridad y sodio donde se empleó la t de Welch por tener varianzas diferentes, según los resultados obtenidos con las pruebas de Levene, Bartlett y la F bilateral. Para concluir si existe diferencia estadísticamente significativa se usó un valor de $P < 0.05$. Los datos se recopilaron usando MS Excel y se analizaron usando el software estadístico JMP 11.0.

RESULTADOS Y ANALISIS

De acuerdo al análisis estadístico chi cuadrada de la prueba exacta T de student, las variables categóricas (genero, mortalidad y secuelas neurológicas)

Se determinó una mortalidad ($P=0.01$) y secuelas neurológicas ($P=0.46$) por tipo de tratamiento son similares, no significativo estadísticamente.

En lo que respecta a las variables dependientes, se obtuvo resultados significativos en el Número de días de estancia intrahospitalaria, los cuales son más **altos** cuando se usa el tratamiento con manitol (**$P= 0.035$**) versus terapia con solución hipertónica al 3%.

Sin embargo no hubo diferencia relevante en cuanto al Glasgow al quinto día ni tampoco diferencia en los días de intubación, mostrando (**$p = 0.35$**). Lo que demuestra que ambos; tanto manitol con el hipertónico al 3% son igual de eficaces

Se obtuvo la osmolaridad y el sodio al 5° día es mucho más alta (**$P<0.0001$**) en el tratamiento con hipertónica al 3%, lo cual es esperado, para una terapia exitosa.

En ambos grupos se presentó leucocitosis con predominio de neutrófilos, lo cual es muy esperado ante un evento de TCEGCT($p = 0.04$).

1.- TABLA COMPARATIVA DE LAS VARIABLES, EN LAS DIFERENTES TERAPIAS HIPEROSMOLARES (HIPERTONE 3% VS MANITOL), SIGNIFICANCIA p: 0.05).

Variable	Hipertone		Manitol		Diferencia M - H	Valores de:	
	Promedio	D.E.	Promedio	D.E.		P	R ²
Edad	6.8	5.2	7.3	3.4	0.5	0.80	0.00
Glasgow Ing	5.3	1.9	4.9	2.3	-0.4	0.68	0.00
Glasgow 5D	11.8	1.3	11.1	1.8	-0.7	0.35	0.00
PAM ingreso	53.4	6.5	55.5	5.1	2.1	0.43	0.00
PAM 5D	71.2	1.6	70.7	2.4	-0.5	0.59	0.00
Intubación	7.3	2.5	8.5	3.1	1.2	0.35	0.00
Días Est.	17.6	6.9	23.9	7.7	6.3	0.035*	0.17
Osmolaridad	356.2	6.5	319.8	2.4	-36.4	<0.0001*	0.93
Na 5°	160.7	1.1	152.4	5.0	-8.3	<0.0001*	0.59
Cl	96.7	6.7	97.4	4.2	0.7	0.78	0.00
K	4.1	0.5	3.7	0.4	-0.4	0.10	0.14
BH	16.6	2.1	14.6	2.0	-2.0	0.04*	0.21
Neutrofilos	66.7	6.6	59.4	6.3	-7.3	0.02	0.26

CONCLUSIONES

Ambas guías terapéuticas fueron muy similares en la recuperación clínica, secuelas y mortalidad, con menor estancia hospitalaria en los niños con TCECG donde se empleó hipertóné al 3%.

RECOMENDACIONES

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora de utilizan ante un evento de TCECG, de forma indistinta, por lo que este estudio invita a continuar utilizando cualquiera de las dos terapias. Se debe de ampliar el tamaño de muestra para verificar si se repiten nuestros resultados.

BASES BIOÉTICAS DE INVESTIGACIÓN:

Por ser un estudio de *tipo transversal*, se considera sin riesgo de acuerdo al *Artículo 17 al 23 de la Ley General de Salud* en materia de investigación científica.

Se solicitará autorización a la dirección de enseñanza e investigación del Hospital Infantil del Estado de Sonora para la revisión de los expedientes clínicos, mismos que se utilizaran para conocimiento científico y para futuras líneas de investigación, siguiendo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos asentados en *la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial*, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada posteriormente en Asambleas consecutivas.

Recursos Humanos:

Para la realización de este trabajo contamos con el apoyo en primer lugar de: Dr. Norberto Gómez Rivera (director tesis), Dr. Gómez Albeniz (Asesor), así como el apoyo de Doctor Ing. Fonseca (estadista), así como al personal de Enseñanza, quienes nos brindaron todo el apoyo administrativo para la obtención de datos, y por ultimo al área de archivo quienes fueron fundamentales para proporcionarnos su tiempo, para la búsqueda de expedientes, indispensables para realizar este trabajo.

Recursos Financieros:

Se necesitó diversos materiales para llevar acabo, este trabajo, principalmente equipo de cómputo, Word,MS Excel y se analizaron usando el software estadístico JMP 11.0.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	MARZO	MAYO	JULIO	SEPTIEMBRE	NOVIEMBRE	ENERO	ABRIL
	ABRIL	JUNIO	AGOSTO	OCTUBRE	DICIEMBRE	FEBRERO	MAYO
						MARZO	JUNIO
Selección y delimitación del tema							
Definición del problema							
Revisión y organización de la bibliografía							
Elaboración del protocolo: Planteamiento del problema, objetivos y justificación, marco teórico.							
Recopilación de datos de los expedientes							
Análisis e interpretación de los datos obtenidos							
Elaboración de conclusiones							
Revisión de Tesis							

BIBLIOGRAFÍA

1. Lozano C, Sabogal R, Moscote L, Alcalá G, Domínguez L. Terapia hiperosmolar en hipertensión endocraneana. Rev. Chil. Neurocirugía 2010 35: 87-98.
2. Llorente G, Niño M, Manitol versus solución hipertónica en neuroanestesia, Rev Colombiana Anestesiología; 2015; 43 (S1):29-30.
3. La Torre Gomez d, Rodriguez I, Lopez A, Carranza L, Brancaccio J, Guzman I, Et al, Revisión de trama de cráneo severo en niños; 2014 5 (4):229-237pp.
4. Alted E, Bermejo S, Fernandez M, Actualizaciones en el manejo de traumatismo craneoencefálico grave. Med Intensiva. 2009;33(1):16-30.
5. Fernandez M, Torres J. Manejo actual del trauma encefalo craneano severo en niños. Rev CES Med 2010; 24(1):83-96.
6. Pardo R, Guía de Manejo en servicio de Urgencias, Trauma craneoencefálico y raquímedular en la población pediátrica. Volumen 9, número 2.
7. Gómez L, Ramírez M, Martínez C. Traumatismo craneoencefálico en el Servicio de Pediatría, del Hospital "1 de octubre ISSTE. Rev. de Especialidades Médico Quirúrgicas" Volumen 9 Núm. 2.

8. Martínez T, Bonifaz O. Traumatismo craneoencefálico en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital de Puebla. Trauma. 2008. Vol. 11 Núm. 3, 73-85.
9. Cabrera R, Martínez O, Guillen I, Morales R, Laguna G, Sánchez M. Traumatismo craneoencefálico severo. RevAsocMexMedCrit y Ter Int 2009; 23(2):94-101.
10. Guidelines for the Acute Medical Management of Severe Traumatic Brain Injury in Infants, Children, and Adolescents. PediatrCritCareMed 2012 Vol.13,No.1(Suppl.)
11. Tareq K, Pascual J. Hypertonic Saline for the Treatment of Intracranial Hypertension. Curr Neurol Neurosci Rep (2014) 14:482.
12. Vitola D, Alexander. Soluciones Hipertónicas en trauma craneoencefálico :Revisión sistemática de la literatura. 2014.
13. C Lozano C, Sabogal R, Terapia Hiperosmolar en Hipertensión Endocraneana, Revista Chilena de Neurocirugía 35:87-98 2010.
14. Niño-de Mejía M, Protección cerebral. Revista Mexicana de Anestesiología, Vol. 33. Supl. 1, Abril-Junio 2010 pp S189-S195.

15. Llorente Gisela, Niño de Mejía M, Manitol versus solución salina hipertónica en Neuroanestesia. Revista Colombiana 2015; 43(S1):29-39.

Autor	Cristina Márquez Gutiérrez
Teléfono	6621040744
Universidad	Universidad Autónoma de México
Facultad	Medicina
2.-Datos del Director	Dr. Norberto Gómez Rivera
3.-Datos de Tesis	Eficacia en la Osmoterapia Manitol versus solución Hipertonica al 3% en el Traumatismo Craneoencefálico Severo.
Numero de paginas	33