



**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA
ESPECIALIDAD: ENFERMERÍA EN CUIDADOS INTENSIVOS**

**EFICACIA DEL USO DEL MANITOL VERSUS
LA SOLUCIÓN HIPERTÓNICA EN PACIENTES
NEUROCRÍTICOS CON LESIONES
CEREBRALES**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN CUIDADOS INTENSIVOS**

Presentado por:

AUTOR: MAZA CHAVEZ, EVELIN FLOR
PACHAS CORDOVA, WENDY C.

ASESOR: Dra. ROSA EVA PÉREZ SIGUAS

**LIMA – PERÚ
2017**

DEDICATORIA

A nuestras familias por brindarnos su constante apoyo y comprensión durante nuestra carrera profesional y vida personal siendo este el motor para ser cada día mejores personas.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. ROSA EVA PÉREZ SIGUAS por contribuir en nuestra formación profesional, guiándonos y motivándonos permanentemente para la culminación del presente estudio.

Asesor: Dra. ROSA EVA PÉREZ SIGUAS

JURADO

Presidente: Mg. Julio Mendigure Fernández

Secretario: Dra. Rosa Eva Pérez Siguas.

Vocal : Mg. Jeannette Ávila Vargas Machúca.

INDICE

	PAG
CARATULA	I
HOJA EN BLANCO	II
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTO	IV
ASESOR	V
JURADO	VI
INDICE	VII
INDICE DE TABLAS	IX
RESUMEN	X
ABSTRACT	XI
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	
1.1. Planteamiento del problema	12
1.2. Formulación del problema	16
1.3. Objetivo	16
CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS	
2.1. Diseño de estudio: Revisión sistemática	17
2.2. Población y muestra	17
2.3. Procedimiento de recolección de datos	17
2.4. Técnica de análisis	18
2.5. Aspectos éticos	19

	PAG
CAPITULO III: RESULTADOS	
3.1. Tablas	20
CAPITULO IV: DISCUSIÓN	
4.1. Discusión	33
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
5.1. Conclusiones	36
5.2. Recomendaciones	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

ÍNDICE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Estudios revisados sobre eficacia del uso del manitol versus la solución hipertónica en pacientes neurocríticos con lesiones cerebrales	20
Tabla 2: Resumen de estudios sobre eficacia del uso del manitol versus la solución hipertónica en pacientes neurocríticos con lesiones cerebrales.	30

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar y sintetizar las evidencias sobre la eficacia del uso del manitol versus la solución hipertónica en pacientes neurocríticos con lesiones cerebrales. **MATERIAL Y METODO:** La presente revisión sistemática es de tipo observacional y retrospectivo, se realizaron búsquedas de diversas bases de datos, pero finalmente se ha seleccionado los artículos con texto completo, y los artículos se sometieron a una lectura crítica, utilizando la evaluación GRADE para identificar su grado de evidencia. **RESULTADOS:** De Los 10 artículos revisados, 9/10 artículos muestran que el uso de la solución hipertónica tiene mayor eficacia en manejo de pacientes neurocríticos con lesiones cerebrales considerándose un 90%, de los cuales encontramos que el 10% no consideran los datos suficientes para llegar a definir la eficacia entre uno de estos tratamientos. **CONCLUSIONES:** Con la revisión sistemática realizada se evidencio que existe mayor eficacia en el uso de solución hipertónica en pacientes neurocriticos con lesiones cerebrales mostrando de esta manera mejor perfusión a nivel cerebral y elevando el porcentaje de vida del paciente neurocritico.

Palabras Claves: “neurocritico”, “Manitol”, “solución hipertónica”, “lesiones cerebrales”.

SUMMARY

OBJECTIVE: To analyze and synthesize the evidence on the effectiveness of the use of mannitol versus the hypertonic solution in neurocritical patients with brain lesions. **MATERIAL AND METHOD:** The present systematic review is of observational and retrospective type, searches of diverse databases were carried out, but finally the articles with full text were selected, and the articles were subjected to a critical reading, using the GRADE evaluation. To identify your degree of evidence. **RESULTS:** Of the 10 articles reviewed, 9/10 articles show that the use of the hypertonic solution is more effectiveness in the management of neurocritical patients with brain injuries considering 90%, of which we find that 10% do not consider sufficient data to get to define the effectiveness between one of these treatments. **CONCLUSIONS:** The systematic review showed that there is greater efficacy in the use of hypertonic solution in neurocritical patients with brain lesions, thus showing better perfusion at the cerebral level and increasing the percentage of life of the neurocritical patient.

Keywords: “neurocritical”, “mannitol”, “hypertonic solution”, “Brain injuries”

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento Del Problema.

El paciente neurológico grave requiere para su manejo integral de un monitoreo estrecho y a profundidad que tiene como objetivo poder detectar de manera temprana y oportuna cualquier alteración fisiopatológica que comprometa aún más la función, la integridad y la estabilidad de un sistema nervioso central ya de por sí lesionado. Por este motivo, en los últimos años se han desarrollado varios dispositivos que tienen como objetivo evaluar diferentes marcadores de función neurológica, como son el flujo sanguíneo cerebral, la relación aporte–consumo de oxígeno, la función metabólica, la temperatura y las estructuras cerebrales, desde un punto de vista anatomofuncional. Lo anterior ha dado origen a un sinnúmero de publicaciones que evalúan en diferentes escenarios las múltiples variables de monitoreo que, como marcadores, nos ayudan a dirigir el diagnóstico y de esta manera un manejo adecuado. (1)

El monitoreo hemodinámico es considerado por muchos la piedra angular del manejo del paciente neurocrítico. En las unidades de terapia intensiva se provee un ambiente propicio para el monitoreo y el cuidado del paciente con inestabilidad que pudiera requerir un manejo avanzado de soporte artificial. En el caso del paciente neurocrítico existen condiciones especiales que pueden causar alteraciones hemodinámicas comprometiendo más el flujo sanguíneo cerebral y, por ende, entorpecer el pronóstico funcional del paciente. (2)

Diversas patologías agregadas en el paciente neurocrítico, como la cardiopatía isquémica, la hipovolemia y la sepsis, pueden asociarse a condiciones neurológicas como el trauma de cráneo, el trauma medular o la hipertensión intracraneal, ocasionando inestabilidad hemodinámica en el paciente. En caso de que el paciente neurocrítico se encuentre estable habrá que manejarlo con presiones arteriales altas y gasto cardiaco elevado, para mantener un adecuado flujo sanguíneo cerebral. Así, se requiere entender de manera adecuada los principios hemodinámicos, el monitoreo y las opciones de tratamiento del paciente neurocrítico durante su estancia en una unidad de cuidados intensivos (UCI). (3)

Los conceptos básicos de la presión intracraneal (PIC) fueron descritos en 1820 por Monroe y Kellie, que postulaban que el encéfalo está contenido en la estructura rígida del cráneo y que el volumen en el interior de éste permanece constante mientras no se modifique la PIC. (3)

La hipertensión intracraneana (HIC) se define como la condición clínica con elevación persistente de la PIC por encima de 20 mmHg, durante más de 5 min en un paciente que no esté siendo estimulado. No existen beneficios respaldados por evidencia clase I para el monitoreo de la PIC. Dicha vigilancia, aunque no es esencial, sí es de utilidad en patologías que cursan con hipertensión intracraneal, como trauma encefálico, hemorragia subaracnoidea,

evento vascular cerebral, hematoma intracerebral, meningitis, falla hepática aguda, hidrocefalia, hipertensión intracraneal benigna, fístula espontánea de líquido cefalorraquídeo y craneosinostosis, entre otras patologías.(4)

En el informe *Neurological Disorders: Public health challenges* (que próximamente se traducirá al español) se pone de manifiesto que en todo el mundo están afectadas unos mil millones de personas, 50 millones sufren epilepsia, y 24 millones padecen Alzheimer y otras demencias. Los trastornos neurológicos afectan a personas de todos los países, sin distinción de sexos, niveles de educación ni de ingresos. Se estima que cada año mueren 6,8 millones de personas como consecuencia de los trastornos y/o lesiones neurológicas. (4)

En el Perú, 932 mil personas tienen limitación en forma permanente para moverse o caminar y/o para usar brazos o piernas. Los tipos de dificultades que se presentan son: dificultad para caminar o fuera de su casa en distancias cortas o largas, no mantiene el equilibrio, no se mueve o camina con dificultad; y no puede usar las piernas ni los pies para mover o alejar un objeto, entre otros; en buen porcentaje como consecuencia de secuela por alguna lesión que haya comprometido el cerebro. En el Perú del total de personas que presentan alguna discapacidad motora, el 56,4% son mujeres (525 mil 719 personas) mientras que los hombres representan el 43,6% (406 mil 274 personas). (5)

Según un nuevo informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los trastornos neurológicos (desde la epilepsia y la enfermedad de Alzheimer o los accidentes cerebrovasculares hasta el dolor de cabeza) afectan en todo el mundo a unos mil millones de personas. Entre los trastornos neurológicos figuran también los traumatismos craneoencefálicos, las infecciones neurológicas, la esclerosis múltiple, y la enfermedad de Parkinson. (6)

El presente estudio tiene como objetivo identificar una terapia hiperosmolar efectiva que ayude en la recuperación de sus funciones del paciente neurocrítico, elevando el porcentaje de vida desarrollando una terapia que contribuya al tratamiento mejorando la calidad de vida.

1.2. Formulación del Problema

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología **PICO** y fue la siguiente:

P= paciente/ Problema	I = Intervención	C = Intervención de	O = Outcome Resultados
Pacientes neurocriticos con lesiones	Tratamiento solución hipertónica	Tratamiento manitol	Eficacia del tratamiento hiperosmolar

¿Cuál es la eficacia del uso de manitol versus la solución hipertónica en pacientes neurocríticos con lesiones cerebrales?

1.3. Objetivo

Analizar y sintetizar las evidencias sobre la eficacia del uso del manitol versus la solución hipertónica en pacientes neurocríticos con lesiones cerebrales.

CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio:

Las Revisiones Sistemáticas son un diseño de investigación observacional y retrospectivo, que sintetiza los resultados de múltiples investigaciones primarias. Son parte esencial de la enfermería basada en la evidencia por su rigurosa metodología, identificando los estudios relevantes para responder preguntas específicas de la práctica clínica.

2.2. Población y muestra.

La población constituida por la revisión bibliográfica de 10 artículos científicos publicados e indizados en las bases de datos científicos y que responden a artículos publicados en idioma español, inglés.

2.3. Procedimiento de recolección de datos.

La recolección de datos se realizó a través de la revisión bibliográfica de artículos de investigaciones tanto nacionales como internacionales que tuvieron como tema principal la "Eficacia del uso del Manitol versus la

Solución Hipertónica en pacientes neurocriticos con lesiones cerebrales”.

De todos los artículos que se encontraron, se incluyeron los más importantes según nivel de evidencia y se excluyeron los menos relevantes.

Se estableció la búsqueda siempre y cuando se tuvo acceso al texto completo del artículo científico.

El algoritmo de búsqueda sistemática de evidencias fue el siguiente:

Eficacia AND Solución hipertónica AND Manitol.

Paciente AND Neurocrítico AND Lesiones cerebrales.

Los buscadores utilizados fueron Pubmed, BVS, Medline, Cochrane, Google Académico.

2.4. Técnica de análisis.

El análisis de la revisión sistemática está conformado por la elaboración de una tabla de resumen (Tabla N°2) con los datos principales de cada uno de los artículos seleccionados, evaluando cada uno de los artículos para una comparación de los puntos o características en las cuales concuerda y los puntos en los que existe discrepancia entre artículos nacionales e internacionales. Además, de acuerdo a criterios técnicos pre establecidos, se realizó una evaluación crítica e intensiva de cada artículo, a partir de ello, se determinó la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación GRADE para cada artículo.

2.5. Aspectos éticos.

La evaluación crítica de los artículos científicos revisados, está de acuerdo a las normas técnicas de la bioética en la investigación verificando que cada uno de ellos haya dado cumplimiento a los principios éticos en su ejecución.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1. TABLA 1 Estudios revisados sobre eficacia del uso del manitol versus la solución hipertónica en pacientes neurocríticos con lesiones cerebrales.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

1. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Fang J; Yang Y; Wang W; Liu Y; An T, Zou M; Cheng G.	2017	Comparison of equiosmolar hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during craniotomies: A meta-analysis of randomized controlled trials. (7)	Neurosurg Rev. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258418 China.	DOI:10.1007/s10143-017-0838-8

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y diseño de investigación	Población y muestra	Instrumento	Aspecto ético	Resultados principales	Conclusiones
Cuantitativa Revisión sistemática Metanálisis	9 Estudios	Artículos científicos Ensayos controlados aleatorios	No refiere	Los indicadores de resultado incluyeron relajación cerebral, estado hemodinámico, volumen de líquido y química sanguínea. Se identificaron e incluyeron un total de nueve ECA con 665 pacientes. Hubo un aumento mayor en las probabilidades de una buena relajación cerebral intraoperatoria en el grupo HS (odds ratio (OR) 2,05, intervalo de confianza del 95% (CI) 1,40 ~ 3,01, P = 0,0002) en comparación con manitol. En comparación con HS, el manitol redujo ligeramente la presión venosa central (CVP) (diferencia de medias (MD) 1,03, IC del 95%: 0,03 ~ 2,03; P = 0,04), así como un aumento significativo del efecto diurético independientemente de la dosis de HS Diferencia de medias (DME) -0,86, IC 95% -1,35 ~ -0,37; P = 0,0006). HS aumentó significativamente el nivel de sodio plasmático (MD 7,86, IC del 95% 2,78 ~ 12,95, P = 0,002), pero redujo la ingesta intraoperatoria de líquidos (SMD -0,56, IC del 95%: -0,98 ~ -0,15, P = 0,008). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la osmolalidad plasmática y la presión arterial media (MAP).	Nuestros resultados sugieren que parece haber mejor relajación del cerebro sin un aumento significativo en el volumen de orina en el grupo HS en comparación con el manitol en pacientes que requieren craneotomías.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Burgess, S; Abu-Laban, RB; Slavik, RS; Vu, EN; Zed, P.J.	2016	A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Hypertonic Sodium Solutions and Mannitol for Traumatic Brain Injury: Implications for Emergency Department Management (8).	Ann Pharmacother. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26825644 Canadá.	Volumen: 50 Número: 4

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y diseño de investigación	Población y muestra	Instrumento	Aspecto ético	Resultados principales	Conclusiones
Cuantitativo Revisión sistemática	326 estudios	Artículos científicos.	No refiere.	De 326 artículos examinados, 7 ensayos que matricularon a un total de 191 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Los estudios fueron insuficientes para detectar una diferencia significativa en la mortalidad o resultados neurológicos. Debido a la heterogeneidad significativa y las diferencias en la notificación de ICP cambio de línea de base, este resultado no fue meta-analizado. No se observó diferencia entre HTS y manitol para la reducción de la PIC media; Sin embargo, el riesgo de fracaso del tratamiento con ICP favoreció el HTS (razón de riesgo [RR] = 0,39; IC del 95% = 0,18-0,81). No se informaron eventos adversos graves.	Basándose en datos limitados, no se observaron diferencias clínicamente importantes en la mortalidad, los resultados neurológicos y la reducción de la PIC entre el HTS o el manitol en el tratamiento del TCE grave. HTS parece conducir a menos fracasos de tratamiento ICP.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Prabhakar, H; Singh, GP; Anand, V; Kalaivani, M.	2015	Mannitol versus hypertonic saline for brain relaxation in patients undergoing craniotomy (9).	Sao Paulo Medical Journal http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802015000200166 Brasil.	Volumen: 133 Numero: 22

CONTENIDO DE LA PUBLICACION

Tipo y diseño de investigación	Población y muestra	Instrumento	Aspecto ético	Resultados principales	Conclusiones
Cuantitativo Revisión sistemática	6 estudios	Artículos científicos.	No refiere.	<p>Se incluyeron seis ECA con 527 participantes. Sólo se consideró que un ECA tenía un bajo riesgo de sesgo. Los cinco ECA restantes no tenían un riesgo claro o alto de sesgo. Ningún ensayo mencionó los resultados primarios de la mortalidad de seguimiento más larga, la puntuación de la escala de resultados de Glasgow a los tres meses o cualquier evento adverso relacionado con manitol o solución salina hipertónica. Tres ensayos mencionaron los resultados secundarios de la relajación cerebral intraoperatoria, estancia hospitalaria y estancia en la UCI; La calidad de vida no se informó en ninguno de los ensayos. La relajación del cerebro fue inadecuada en 42 de 197 participantes en el grupo salino hipertónico y en 68 de 190 participantes en el grupo con manitol. La razón de riesgo para el bulto del cerebro o el cerebro tenso Hipertónico salino grupo fue de 0,60 (95% intervalo de confianza (IC) 0,44 a 0,83, de baja calidad pruebas). Un ensayo informó UCI y estancia en el hospital. La media (desviación estándar (SD)) duración de la estancia en la UCI en el manitol y los grupos salinos hipertónicos fue de 1,28 (0,5) y 1,25 (0,5) días (P valor 0,64), respectivamente; La duración media de la estancia hospitalaria en los grupos de manitol y de solución salina hipertónica fue de 5,7 (0,7) y 5,7 (0,8) días (valor P 1,00), respectivamente.</p>	A partir de los pocos datos disponibles sobre el uso de manitol y solución salina hipertónica para la relajación del cerebro durante la craneotomía, se sugiere que la solución salina hipertónica reduce significativamente el riesgo de cerebro tenso durante la craneotomía. Un único ensayo sugiere que la estancia en la UCI y la estancia hospitalaria son comparables con el uso de manitol o solución salina hipertónica. Sin embargo, es necesario centrarse en otras cuestiones conexas importantes como la mortalidad a largo plazo, los resultados a largo plazo, los efectos adversos y la calidad de vida.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Li M, Chen T, Chen S-d, et al	2015	Comparison of Equimolar Doses of Mannitol and Hypertonic Saline for the Treatment of Elevated Intracranial Pressure After Traumatic Brain Injury (10).	Medicine (Baltimore). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4635732/ EEUU.	Volumen: 94 Numero: 17

CONTENIDO DE LA PUBLICACION

Tipo y diseño de investigación	Población y muestra	Instrumento	Aspecto ético	Resultados principales	Conclusiones
Cuantitativo Revisión sistemática Metanálisis	7 estudios	Ensayos controlados aleatorios	No refiere.	La edad media de los pacientes que recibieron manitol osciló entre 30,8 y 47 años, y en los pacientes que recibieron solución salina hipertónica osciló entre 35 y 47 años. Una diferencia agrupada en las medias = -1,69 (intervalo de confianza del 95% [IC]: -2,95 a -0,44, P = 0,008) indicó que la solución salina hipertónica redujo la PIC más eficazmente que el manitol cuando se comparó con el valor basal con la última medida después del tratamiento. A los 30 minutos después de la intervención, no hubo diferencias en el cambio de ICP promedio entre los grupos, mientras que a los 60 minutos después de la intervención (diferencia combinada en las medias = -2,58, IC del 95%: -4,37 a -0,80, P = 0,005) y 120 min después de la intervención (diferencia combinada en las medias = -4,04, IC del 95%: -6,75 a -1,32, P = 0,004) salina hipertónica dio lugar a una disminución significativamente mayor en la PIC. La diferencia agrupada de medias = 1,84 (IC del 95%: -1,64 a 5,31, P = 0,301) no indicó diferencias en la osmolaridad sérica entre los pacientes tratados con solución salina hipertónica o manitol.	A partir de las evidencias limitadas disponibles sobre el uso de manitol y de solución salina hipertónica para relajación del cerebro durante craneotomía, se sugiere que la solución salina hipertónica reduce significativamente el riesgo de tensión cerebral durante la craneotomía. Los resultados de este estudio indican que la solución salina hipertónica es más eficaz que el manitol para reducir la PIC en los casos de TCE.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Llorente, G; Niño de Mejía, MC.	2015	Manitol versus solución salina hipertónica en Neuroanestesia (11).	Revista Colombiana de Anestesiología http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120334714001075 Colombia.	Volumen: 43 Número: 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACION

Tipo y diseño de investigación	Población y muestra	Instrumento	Aspecto ético	Resultados principales	Conclusiones
CUANTITATIVO REVISIÓN SISTEMÁTICA	8 estudios	Artículos científicos.	No refiere.	El uso de manitol y la SSH en pacientes de cuidados neurocríticos varía considerablemente de un centro a otro, y no existe un consenso en cuanto a qué agente es la mejor elección. La mayoría de los datos revisados sugiere que hay más resultados favorables en el control de la PIC y en todos los tipos de HIC, independientemente de la concentración, con la SSH que con el manitol, aunque algunos autores sugieren que para los tumores se observan mayores beneficios utilizando SSH 3% y en TCE con SSH al 23,4% que con el manitol. Un meta análisis mostró 8 estudios prospectivos aleatorizados con una alta tasa de falla en la terapéutica con el manitol. Si la SSH se administra en goteo o en infusión aún está por verse; ambas son efectivas, pero hay mayores resultados y ningún peor resultado con las dosis en bolos. La SSH produce menos diuresis osmótica, manteniendo así más estable la hemodinámica sistémica y cerebral del paciente neurocrítico, ya que no solo disminuye la PIC y mantiene la PPC, sino que además aumenta la PtbO2.	La disponibilidad de los datos es imitada por las muestras pequeñas, métodos inconsistentes y pocos estudios aleatorizados prospectivos comparativos, y aunque ambos agentes son eficaces y tienen un perfil de riesgo razonable para el tratamiento del edema cerebral y en la HIC, en la actualidad varios ensayos demuestran que la SSH podría ser más eficaz en la reducción de la PIC y por más tiempo. La SSH mantiene la hemodinámica sistémica y cerebral.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Rickard, AC; Smith JE, Newell P; Bailey A, Kehoe, A; Mann, C.	2014	Salt or sugar for your injured brain? A meta-analysis of randomised controlled trials of mannitol versus hypertonic sodium solutions to manage raised intracranial pressure in traumatic brain injury (12).	Emerg Med J. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23811861?dopt=Abstract t EEUU.	Volumen: 31 Número: 8

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y diseño de investigación	Población y muestra	Instrumento	Aspecto ético	Resultados principales	Conclusiones
CUANTITATIVO METANALISIS	6 estudios	Ensayos controlados aleatorios	No refiere.	Se incluyeron seis estudios, incluidos 171 pacientes (599 episodios de ICP elevada). La diferencia de medias ponderada en la reducción de ICP, utilizando soluciones de sodio hipertónico en comparación con manitol, fue 1,39 mm Hg (IC del 95%: -0,74 a 3,53).	La evidencia muestra que ambos agentes reducen eficazmente la PIC. Existe una tendencia que favorece el uso de soluciones hipertónicas de sodio en pacientes con TCE.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Wakai, A; McCabe, A; Roberts I; Schierhout G.	2013	Mannitol for acute traumatic brain injury (13).	Cochrane Database Syst Rev. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918314 EEUU.	Volumen: 5 Número: 8

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y diseño de investigación	Población y muestra	Instrumento	Aspecto ético	Resultados principales	Conclusiones
CUANTITATIVO REVISIÓN SISTEMÁTICA	8 estudios	Artículos científicos.	No refiere.	Se identificaron cuatro ensayos controlados aleatorios elegibles. Un ensayo comparó la terapia dirigida a la ICP con la "atención estándar" (RR para la muerte = 0,83; IC del 95%: 0,47 a 1,46). Un ensayo comparó manitol con pentobarbital (RR = 0,85; IC del 95%: 0,52 a 1,38). Un ensayo comparó manitol con solución salina hipertónica (RR = 1,25; IC del 95%: 0,47 a 3,33). Un ensayo probó la efectividad de la administración pre-hospitalaria de manitol versus placebo (RR = 1,75; IC del 95%: 0,48 a 6,38).	La terapia con manitol para ICP elevada puede tener un efecto beneficioso sobre la mortalidad en comparación con el tratamiento con pentobarbital, pero puede tener un efecto perjudicial sobre la mortalidad en comparación con la solución salina hipertónica. El tratamiento dirigido a ICP muestra un pequeño efecto beneficioso en comparación con el tratamiento dirigido por signos neurológicos e indicadores fisiológicos. No hay datos suficientes sobre la eficacia de la administración pre-hospitalaria de manitol.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Mortazavi, MM; Romeo AK; Deep A, Griessenaue, CJ, Shoja MM, Tubbs RS, Fisher W.	2013	Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis (14).	Journal Of Neurosurgery http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2011.7.JNS102142 EEUU.	Volumen: 116 Número: 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y diseño de investigación	Población y muestra	Instrumento	Aspecto ético	Resultados principales	Conclusiones
Cuantitativo Revisión sistemática Metanálisis	36 estudios	Artículos científicos Ensayos controlados aleatorios.	No refiere	Un total de 36 artículos fueron seleccionados para su revisión. Diez fueron ensayos controlados aleatorios prospectivos (ECA), 1 fue prospectivo y no aleatorizado, 15 fueron ensayos prospectivos de observación y 10 ensayos retrospectivos. Los autores no distinguieron entre estudios observacionales retrospectivos y ensayos de comparación retrospectiva. Los estudios prospectivos se consideraron observacionales si los efectos de un tratamiento se evaluaron a lo largo del tiempo pero no se compararon con otro tratamiento.	Los datos disponibles están limitados por el bajo número de pacientes, los ECA limitados y los métodos inconsistentes entre los estudios. Sin embargo, una mayor parte de los datos sugieren que el HTS dado como un bolo o infusión continua puede ser más eficaz que el manitol en la reducción de episodios de ICP elevada. Un metaanálisis de 8 ECA prospectivos mostró una tasa más alta de fracaso o insuficiencia de tratamiento con manitol o solución salina normal versus HTS.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill JC 3rd, Ko NU.	2011	Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials (15).	Critical care medicine https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21242790 EEUU.	Volumen: 39 Numero: 3

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y diseño de investigación	Población y muestra	Instrumento	Aspecto ético	Resultados principales	Conclusiones
Cuantitativo Revisión sistemática Metanálisis	5 estudios	Artículos científicos. Ensayos controlados aleatorios	No refiere.	Cinco ensayos que incluyeron 112 pacientes con 184 episodios de presión intracraneal elevada cumplieron con los criterios de inclusión. En los modelos de efectos aleatorios, el riesgo relativo de control de la presión intracraneal fue 1,16 (intervalo de confianza del 95%, 1,00-1,33), y la diferencia en la reducción media de la presión intracraneal fue 2,0 mmHg (intervalo de confianza del 95%, -1,6 a 5,7) Con ambos favorecer la solución salina hipertónica sobre manitol. Un grado leve de heterogeneidad estaba presente entre los ensayos incluidos. No se reportaron eventos adversos significativos.	Encontramos que la solución salina hipertónica es más eficaz que el manitol para el tratamiento de la presión intracraneal elevada. Nuestro Metanálisis está limitado por el pequeño número y el tamaño de los ensayos elegibles, pero nuestros hallazgos sugieren que la solución salina hipertónica puede ser superior al estándar actual de atención y argumentan para un gran estudio multicéntrico, aleatorizado para establecer definitivamente la primera línea médica Para la hipertensión intracraneal.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Demneri, M.; Hoxha, A.; Pilika, K.; Saraci, M.	2011	Comparison of 20% mannitol and 7.5% hypertonic saline for supratentorial craniotomy: 7AP5-5 (16).	European Journal Of Anaesthesiology http://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2011/06001/Comparison_of_20__mannitol_and_7_5__hypertonic.340.aspx Albania.	Volumen: 28 Numero: 106 - 107

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y diseño de investigación	Población y muestra	Instrumento	Aspecto ético	Resultados principales	Conclusiones
CUANTITATIVO ENSAYO CONTROLADO, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO	140 pacientes que recibieron HTS 7,5%, 2 ml / kg o manitol 20%, 4,75 ml / kg durante 30 minutos después de la inducción de la anestesia.	Infusión de Manitol vs SSHH	No refiere	El número de pacientes con hinchazón cerebral (grados 3 y 4) fue significativamente menor después de la HTS en comparación con la infusión de manitol; 21 (30%) vs 33 (47,1%); Odds ratio = 0,40 (IC del 95%: 0,19-0,86); P = 0,02. La reducción del riesgo absoluto en la incidencia de hinchazón cerebral fue del 16,8% (IC 95%: 1,9-31,7). El tipo de anestésico (propofol vs volátil) no tuvo efecto mensurable en la evaluación del volumen cerebral. La ICP fue menor después de la HTS comparada con la infusión de manitol (diferencia media de 2,6 mmHg, IC del 95%: 0,8-4,5 mmHg, P = 0,006). El manitol produjo un efecto diurético más profundo en comparación con el HTS, P <0,001. Hubo un aumento en la concentración de sodio en plasma y orina en el grupo HTS comparado con manitol, P <0,001.	HTS 7.5% proporcionó mejores condiciones de operación y menor ICP que manitol 20% en craneotomía supratentorial.

3.2 TABLA 2: Resumen de estudios sobre eficacia del uso del manitol versus la solución hipertónica en pacientes neurocríticos con lesiones cerebrales.

Diseño de estudio / Título	Conclusiones	Calidad de evidencia(según sistema Grade)	Fuerza de recomendación	País
<p>Revisión sistemática Metanálisis Comparison of equiosmolar hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during craniotomies: A meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>Nuestros resultados sugieren que parece haber mejor relajación del cerebro sin un aumento significativo en el volumen de orina en el grupo HS en comparación con el manitol en pacientes que requieren craneotomías.</p>	Alta	Fuerte	China
<p>Revisión sistemática A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Hypertonic Sodium Solutions and Mannitol for Traumatic Brain Injury: Implications for Emergency Department Management.</p>	<p>Basándose en datos limitados, no se observaron diferencias clínicamente importantes en la mortalidad, los resultados neurológicos y la reducción de la PIC entre el HTS o el manitol en el tratamiento del TCE grave. HTS parece conducir a menos fracasos de tratamiento ICP.</p>	Alta	Fuerte	Canadá
<p>Revisión sistemática Mannitol versus hypertonic saline for brain relaxation in patients undergoing craniotomy.</p>	<p>A partir de los limitados datos disponibles sobre el uso de manitol y solución salina hipertónica para la relajación cerebral durante la craneotomía, se sugiere que la solución salina hipertónica reduce significativamente el riesgo de tensión cerebral durante la craneotomía.</p>	Alta	Fuerte	Brasil
<p>Revisión sistemática Metanálisis Comparison of Equimolar Doses of Mannitol and Hypertonic Saline for the Treatment of Elevated Intracranial Pressure After Traumatic Brain Injury</p>	<p>A partir de las evidencias limitadas disponibles sobre el uso de manitol y de solución salina hipertónica para relajación del cerebro durante craneotomía, se sugiere que la solución salina hipertónica reduce significativamente el riesgo de tensión cerebral durante la craneotomía. Los resultados de este estudio indican que la solución salina hipertónica es más eficaz que el manitol para reducir la PIC en los casos de TCE.</p>	Alta	Fuerte	EEUU
<p>Revisión sistemática Manitol versus solución salina hipertónica en Neuroanestesia.</p>	<p>La disponibilidad de los datos es limitada por las muestras pequeñas, métodos inconsistentes y pocos estudios aleatorizados prospectivos comparativos, y aunque ambos agentes son eficaces y tienen un perfil de riesgo razonable para el tratamiento del edema cerebral en la HIC, en la actualidad varios ensayos demuestran que la SSH H</p>	Alta	Fuerte	Colombia

podría ser más eficaz en la reducción de la PIC y por más tiempo. La SSH mantiene la hemodinámica sistémica y cerebral.

Metanálisis

Salt or sugar for your injured brain? A meta-analysis of randomised controlled trials of mannitol versus hypertonic sodium solutions to manage raised intracranial pressure in traumatic brain injury.

La evidencia muestra que ambos agentes reducen eficazmente la PIC. Existe una tendencia que favorece el uso de soluciones hipertónicas de sodio en pacientes con TCE.

Alta Fuerte EEUU

Revisión sistemática

Mannitol for acute traumatic brain injury.

La terapia con manitol para ICP elevada puede tener un efecto beneficioso sobre la mortalidad en comparación con el tratamiento con pentobarbital, pero puede tener un efecto perjudicial sobre la mortalidad en comparación con la solución salina hipertónica. El tratamiento dirigido a ICP muestra un pequeño efecto beneficioso en comparación con el tratamiento dirigido por signos neurológicos e indicadores fisiológicos. No hay datos suficientes sobre la eficacia de la administración pre-hospitalaria de manitol.

Alta Fuerte EEUU

Revisión sistemática

Metanálisis

Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: Literatura review with meta-analysis

Los datos disponibles están limitados por el bajo número de pacientes, los ECA limitados y los métodos inconsistentes entre los estudios. Sin embargo, una mayor parte de los datos sugieren que el HTS dado como un bolo o infusión continua puede ser más eficaz que el manitol en la reducción de episodios de ICP elevada. Un metaanálisis de 8 ECA prospectivos mostró una tasa más alta de fracaso o insuficiencia de tratamiento con manitol o solución salina normal versus HTS.

Alta Fuerte EEUU

Revisión sistemática

Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. Metanálisis

Encontramos que la solución salina hipertónica es más eficaz que el manitol para el tratamiento de la presión intracraneal elevada. Nuestro metaanálisis está limitado por el pequeño número y el tamaño de los ensayos elegibles, pero nuestros hallazgos sugieren que la solución salina hipertónica puede ser superior al estándar actual de atención y argumentan para un gran estudio multicéntrico, aleatorizado para establecer definitivamente la primera línea médica Para la hipertensión intracraneal.

Alta Fuerte EEUU

Ensayo controlado doble ciego aleatorizado Comparison of 20% mannitol and 7.5% hypertonic saline for supratentorial craniotomy: 7AP5-5	HTS 7.5% proporcionó mejores condiciones de operación y menor ICP que manitol 20% en craneotomía supratentorial.	Alta	Fuerte	Alabania
--	--	------	--------	----------

CAPITULO IV: DISCUSIÓN

La búsqueda de los 10 artículos científicos encontrados sobre eficacia del uso del manitol versus la solución hipertónica en pacientes neurocríticos con lesiones cerebrales, fueron hallados en la siguiente bases de datos Lipes, Lilacs, Scielo, Medline Pubmed, Google Académico, todos ellos corresponden al tipo y diseño de estudios Revisiones sistemáticas, estudios cuantitativos, meta análisis y ensayos controlados aleatorizado.

De Los 10 artículos revisados, 9/10 artículos siendo un 90% ($n=10/09$) muestran que el uso de la solución hipertónica tiene mayor eficacia en manejo de pacientes neurocríticos con lesiones cerebrales mostrando de esta manera mejor perfusión a nivel cerebral y elevando el porcentaje de vida del paciente neurocritico.

Según Fang J; Yang Y; Wang W (7), refieren que los resultados sugieren que parece haber mejor relajación del cerebro sin un aumento significativo en el volumen de orina en el grupo HS en comparación con el manitol en pacientes que requieren craneotomías.

Así mismo Prabhakar, H (9); Li M, Chen T (10), Llorente, G (11), Rickard, AC (12); Mortazavi, MM (14), Kamel H, Demneri, M (15); refieren que estos estudios indican que la solución salina hipertónica es más eficaz que el manitol para reducir la PIC, mejora la perfusión cerebral en pacientes con diferentes lesiones cerebrales.

También Burgess, S; Abu-Laban, RB; Slavik, RS; Vu, EN; Zed, PJ. (8), Indican que no se observaron diferencias clínicamente importantes en la mortalidad en pacientes neurológicos, favoreciendo a la solución hipertónica conduce a menos fracasos del tratamiento.

A excepción de Wakai, A; McCabe, A; Roberts I; Schierhout G. refieren que la terapia con manitol para ICP elevada puede tener un efecto beneficioso sobre la mortalidad en comparación con el tratamiento con pentobarbital, pero puede tener un efecto perjudicial sobre la mortalidad en comparación con la solución salina hipertónica. El tratamiento dirigido a ICP muestra un pequeño efecto beneficioso en comparación con el tratamiento dirigido por signos neurológicos e indicadores fisiológicos. No hay datos suficientes sobre la eficacia de la administración pre-hospitalaria de manitol.

Quiere decir que se Se identificaron cuatro ensayos controlados aleatorios elegibles. Un ensayo comparó la terapia dirigida a la ICP con la "atención estándar" (RR para la muerte = 0,83; IC del 95%: 0,47 a 1,46). Un ensayo comparó manitol con pentobarbital (RR = 0,85; IC del 95%: 0,52 a 1,38). Un ensayo comparó manitol con solución salina hipertónica (RR = 1,25; IC del 95%:

0,47 a 3,33). Un ensayo probó la efectividad de la administración pre-hospitalaria de manitol versus placebo (RR = 1,75; IC del 95%: 0,48 a 6,38).

Debido a esto, el presente estudio tiene como objetivo identificar una terapia hiperosmolar efectiva que ayude en la recuperación de sus funciones del paciente neurocrítico, elevando el porcentaje de vida desarrollando una terapia que contribuya al tratamiento mejorando la calidad de vida y que la enfermera de cuidados críticos a través de sus intervenciones oportunas debido a sus conocimientos beneficie este tratamiento hiperosmolar. Por lo tanto la enfermera especialista en cuidados intensivos es una pieza fundamental en el manejo y administración del tratamiento hiperosmolar cuyo monitoreo y valoración que realiza es de suma importancia para la detección de efectos adversos disminuyendo los posibles riesgos que estos conllevan pudiendo comprometer aún más la vida del paciente.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1.- Conclusiones

Con la revisión sistemática realizada se evidencia que el uso de la solución hipertónica tiene mayor eficacia en manejo de pacientes neurocríticos con lesiones cerebrales mostrando de esta manera mejor perfusión a nivel cerebral y elevando el porcentaje de vida del paciente neurocrítico.

La terapia hiperosmolar con manitol o solución salina hipertónica (SSH) es la principal estrategia médica para el manejo clínico de la hipertensión intracraneal (HIC) y del edema cerebral. La HIC y el edema cerebral suelen ser las consecuencias de lesiones cerebrales agudas y crónicas tales como el trauma craneoencefálico severo, el accidente cerebrovascular isquémico, la hemorragia intracerebral, la hemorragia subaracnoidea aneurismática, y los tumores e infecciones cerebrales. Ambas entidades, contribuyen a peores resultados neurológicos y producen mayor mortalidad en los pacientes neurocríticos.

La disponibilidad de los datos es imitada por las muestras pequeñas, métodos inconsistentes y pocos estudios aleatorizados prospectivos comparativos, y aunque ambos agentes son eficaces y tienen un perfil de riesgo razonable para el tratamiento del edema cerebral y en la HIC, en la actualidad varios ensayos demuestran que la SSH podría ser más eficaz en la reducción de la PIC y por más tiempo. La SSH mantiene la hemodinámia sistémica y cerebral.

5.2.- Recomendaciones

5.2.1.- Realizar y/o instaurar protocolos de atención de enfermería en tratamiento hiperosmolar; preparación, administración, monitoreo y manejo de pacientes neurocríticos.

5.2.2.- La soluciones hipertónicas son seguras y la probabilidad de presencia de complicaciones asociada a su administración en el paciente neurocrítico, están relacionada a trastornos hidroelectrolíticos es por eso que es de suma importancia que la enfermera lleve un control de electrolitos (sodio y potasio), control de diuresis; para identificar y/o evitar episodios de hipernatremia e hipokalemia, poliuria; una vez administrado el tratamiento hiperosmolar.

5.2.3.- Fortalecer en todos los estudiantes de enfermería especialmente en las especialidades, el conocimiento y uso de tratamientos hiperosmolares; su preparación, monitoreo, efectos adversos y ventajas de su administración.

5.2.4.- Es importante mantener comunicación óptima entre todo el equipo multidisciplinario, ya que la enfermera es quien monitoriza al paciente las 24 horas del día, pudiendo identificar cualquier efecto no deseado que se pueda presentar en el paciente; y pueda poner en riesgo la vida del paciente.

5.2.5.- Establecer como protocolo de atención en todas las instituciones públicas y privadas el uso de tratamientos hiperosmolares e incentivar su investigación.

5.2.6.- Aun es necesario realizar más investigaciones en este campo, para poder evaluar de manera adecuada el impacto de las soluciones hipertónicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Carrillo Esper R; Leal Gaxiola P. Actualidades en terapia intensiva neurológica. Monitoreo neurológico multimodal. Revista de Investigación Médica Sur, México medigraphic Artemisa. [Internet] 2008. [citado 03/08/2017] Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2008/ms084c.pdf>.
2. Engl J. Hipertensión intracraneana y tratamiento hiperosmolar. Reanimación Net. Med. [Internet] 2012 Aug [citado 10/08/2017] 23;367(8) 746-52. Disponible: <http://reanimacion.net/neuro-hipertensi-n-intracraneana-y-tratamiento-hiperosmolar/>
3. Figueredo Maldonado O. Morbimortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivo. Portales Médicos. [Internet] 2010 [citado 11/08/2017] pág. 5. Disponible en : <https://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/2313/5/Morbimortalidad-en-la-Unidad-de-Cuidados-Intensivos>
4. Silvera Alvez, M. Cuidados Enfermeros del paciente Neurocritico con monitoreo de la presión intracraneana. Enfermería Cuidados Humanizados Perú [Internet] 2015 [citado 9/08/2017] Disponible en : <https://revistas.ucu.edu.uy/index.php/enfermeriacuidadoshumanizados/article/view/529>
5. Ministerio de Salud del Perú. Estadísticas personas discapacitadas en el Perú. [Internet] 2013 [citado 02/08/2017] Disponible en : <http://www.minsa.gob.pe/index.asp?op=6#Estadística>
- 6.- Organización mundial de la Salud; Informe de la OMS: Los trastornos neurológicos afectan a millones de personas en todo el mundo. [Internet] 2005

[citado: Junio de 2005] Disponible en:
www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr04/es/

- 7.- Fang, J; Yang Y; Wang W; Liu Y; An T, Zou M; Cheng G. Comparison of equiosmolar hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during craniotomies: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosurg Rev.* [Internet] 2017 [citado el 3 de marzo 2017]; DOI:10.1007/s10143-017-0838-8 Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258418>

8. - Burgess, S; Abu-Laban, RB; Slavik, RS; Vu, EN; Zed, PJ. A. Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Hypertonic Sodium Solutions and Mannitol for Traumatic Brain Injury: Implications for Emergency Department Management. *Ann Pharmacother.* [internet] 2016 [citado el 1 de abril del 2016]; 50(4): Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26825644>

9. - Prabhakar, H; Singh, GP; Anand, V; Kalaivani, M. Mannitol versus hypertonic saline for brain relaxation in patients undergoing craniotomy. *Sao Paulo Medical Journal.* [internet] 2016 [citado en abril del 2015]; (133):22 Disponible: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802015000200166

10. - Li M, Chen T, Chen S-d, et al. Comparison of Equimolar Doses of Mannitol and Hypertonic Saline for the Treatment of Elevated Intracranial Pressure after Traumatic Brain Injury. *Medicine (Baltimore)* [internet] 2015 [citado el 1 de mayo del 2015]; (94):17 Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4635732/>

- 11.- Llorente, G; Niño de Mejía, MC. Manitol versus solución salina hipertónica en Neuroanestesia. Revista Colombiana De Anestesiología. [internet] 2015 [citado en marzo del 2015]; 43(1): disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120334714001075>

12. - Rickard, AC; Smith JE, Newell P; Bailey A, Kehoe, A; Mann, C. Salt or sugar for your injured brain? A meta-analysis of randomised controlled trials of mannitol versus hypertonic sodium solutions to manage raised intracranial pressure in traumatic brain injury. Emerg Med J. [Internet] 2014 [citado Agosto del 2014]; 31(8): Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23811861?dopt=Abstract>

13. - Wakai, A; McCabe, A; Roberts I; Schierhout G. Mannitol for acute traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev. [Internet] 2013 [citado el 5 de agosto del 2013]; 8(8): Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918314>

14. - Mortazavi, MM; Romeo AK; Deep A, Griessenaue, CJ, Shoja MM, Tubbs RS, Fisher W. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. Journal Of Neurosurgery. Cochrane Database Syst Rev. [Internet] 2013 [citado el 5 de agosto del 2013]; 5(8): Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918314>

- 15.- Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill JC 3rd, Ko NU. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Critical care medicine. [Internet] 2011 [citado en marzo del 2011]; 39(3): Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21242790>

16. - Demneri, M.; Hoxha, A.; Pilika, K.; Saraci, M. Comparison of 20% mannitol and 7.5% hypertonic saline for supratentorial craniotomy: 7AP5-5. European Journal of Anesthesiology. [Internet] 2011 [citado en junio del 2011]; 28 p106 – 107 Disponible: http://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2011/06001/Comparison_of_20_mannitol_and_7_5_hypertonic.340.aspx