



# Revista Colombiana de Anestesiología

## Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



### Reflexión

## Manitol versus solución salina hipertónica en neuroanestesia



Gisela Llorente<sup>a,\*</sup> y María Claudia Niño de Mejía<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Neuroanestesióloga, Profesora Asistente de Anestesia de UASD, Centro Cardio-Neuro-Oftalmológico y Trasplante (CECANOT), Santo Domingo, República Dominicana

<sup>b</sup> Neuroanestesióloga-Intensivista, Profesora Asociada, Jefe de la Sección de Neuroanestesia, Jefe de la Sección de Evaluación Preanestésica, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad del Bosque, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 26 de mayo de 2014

Aceptado el 2 de julio de 2014

On-line el 20 de noviembre de 2014

##### Palabras clave:

Osmoterapia

Hipertensión intracraneal

Edema cerebral

Manitol

Solución salina hipertónica

Trauma craneoencefálico severo

Carga osmótica

#### R E S U M E N

**Antecedentes:** 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 contribuyen a peores resultados neurológicos y producen mayor mortalidad en los pacientes neurocríticos.

**Objetivo:** Realizamos esta investigación con el objetivo de valorar los efectos beneficiosos y secundarios de la osmoterapia y cuáles son las tendencias actuales para el manejo de la HIC y del edema cerebral.

En el presente artículo mostramos la evidencia actual que soporta a la SSH y al manitol y cuál se considera la mejor opción como terapia médica en el tratamiento de la HIC. Revisamos la eficacia de los datos para SSH frente a manitol hablando sobre sus consideraciones clínicas.

**Conclusión:** 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 hemodinamia sistémica y cerebral.

© 2014 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia. P. O. Box 025650 Miami, FL 33102.

Correo electrónico: giselallorete@gmail.com (G. Llorente).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2014.07.010>

0120-3347/© 2014 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Mannitol versus hypertonic saline solution in neuroanaesthesia

### ABSTRACT

#### Keywords:

Osmotherapy  
Intracranial hypertension  
Cerebral edema  
Mannitol  
Hypertonic  
saline solution Severe  
TBI Osmotic load

**Background:** Hyperosmolar therapy with mannitol or hypertonic saline solution is the main medical strategy for the clinical management of intracranial hypertension (IH) and cerebral edema. IH and cerebral oedema are usually the result of acute and chronic brain injuries such as severe head trauma, ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage, aneurismal subarachnoid haemorrhage, tumours and cerebral infections.

**Objective:** We conducted this research in order to assess the benefits and side effects of osmotherapy and to identify the current trends in the management of IH and cerebral oedema. In this article we show the current evidence supporting the use of HTS and mannitol, and examine the question of which of the two agents is considered the best option for the medical treatment of IH. We review the efficacy data for HTS compared with mannitol in terms of clinical considerations.

**Conclusion:** Data availability is limited because of small sample sizes, inconsistent methods and few prospective randomized comparative studies, although both agents are effective and have a reasonable risk profile for the treatment of cerebral oedema and IH. Currently, several trials show that HTS could be more effective in reducing ICP, with longer lasting effects. HTS maintains systemic and cerebral haemodynamics.

© 2014 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Varios estudios realizados en animales y seres humanos han demostrado la eficacia de los agentes hiperosmolares en disminuir la PIC, producir expansión plasmática, tener efecto antiinflamatorio y cambiar la reología sanguínea<sup>1</sup>. Sin embargo, la literatura clase I que apoya el uso de estos agentes es variable, y esto se debe a la heterogeneidad de las etiologías de la hemorragia intracerebral, de las comorbilidades asociadas, de la elección del fármaco, de la dosis y del método de monitoreo<sup>1</sup>.

El manitol es el agente osmótico utilizado para la hipertensión intracranial desde el año 1960, pero no fue sino hasta 1962 que se utiliza en una clínica por primera vez<sup>2,3</sup>. No atraviesa la membrana celular intacta o la barrera hematoencefálica (BBB), por lo tanto, en el cerebro, permanece en el compartimento intravascular y elimina líquido del espacio intracelular<sup>2</sup>.

Numerosos estudios muestran su efectividad en la disminución de la presión intracraneal (PIC), y al menos un estudio mostró que el manitol disminuía la mortalidad en los pacientes con HIC por trauma craneoencefálico (TCE) comparado con el uso de barbitúricos<sup>4,5</sup>.

La solución salina hipertónica (SSH) se usó clínicamente por primera vez en 1926, cuando Silver la utiliza al 5% para el tratamiento de enfermedad de Burger.

La HIC, sin importar su etiología, genera una lesión secundaria al disminuir la presión de perfusión cerebral (PPC), predisponiendo así a isquemia cerebral y desencadenando desplazamiento del tejido cerebral, pudiendo comprimir estructuras vitales.

Las estrategias convencionales para el manejo de los pacientes con HIC varían desde las terapias farmacológicas hasta las intervenciones quirúrgicas.

El objetivo principal de estas medidas es mantener un flujo sanguíneo cerebral (FSC) adecuado, para suplir las necesidades metabólicas neuronales y prevenir la isquemia cerebral. Independientemente de la etiología de la HIC, la osmotherapia es una de las bases principales en el manejo de esta entidad.

El edema cerebral es el aumento del contenido de agua dentro del cerebro, y la mayoría de los casos de lesión cerebral con HIC inician como edema cerebral focal. Tradicionalmente el edema se clasifica en citotóxico, vasogénico e intersticial. En la mayoría de los casos suelen ser mixtos. El edema vasogénico suele ser el resultado de un aumento en la permeabilidad capilar por ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE), bien sea por trauma, tumores, abscesos, etc., afectando sobre todo a la sustancia blanca. En cambio, el edema citotóxico se explica como una tumefacción celular que envuelve a la neurona, la glía y a las células endoteliales por falla energética, afectando tanto la sustancia gris como la blanca. Ocurre cuando hay una acumulación de agua en el citosol, debida a perturbaciones en la distribución normal de osmolitos. El edema intersticial se produce por una alteración en la absorción del líquido cefalorraquídeo (LCR) y en el aumento del flujo transependimario del LCR, como por ejemplo en la hidrocefalia<sup>6</sup>.

En la actualidad existe una evidencia en literatura tanto experimental como clínica de que la SSH es una alternativa eficaz a los agentes osmóticos convencionales en los pacientes neurocríticos de diferentes etiologías.

El primer concepto de osmotherapia para las patologías del sistema nervioso central nace en el 1919, cuando 2 becarios en investigación del *Reed Army Medical Center* que trabajaban en la escuela de medicina del Johns Hopkins observan que la inyección intravenosa de solución salina al 30% a unos gatos bajo anestesia producía una disminución del tamaño cerebral entre 3-4 mm por debajo del interior de la tabla craneal cerebral y se mantenía por 15-30 min después de cada inyección<sup>7</sup>.

Sin embargo, la inyección de soluciones hipotónicas producía herniación cerebral a través del sitio de la craneotomía. Fremont-Smith y Forbes en 1927 y Javid Settlege en 1950<sup>8</sup> inician con la inyección intravenosa de urea concentrada, pero sus diversas desventajas, tales como la toxicidad clínica, la inestabilidad del preparado, el tiempo de preparación y el efecto de rebote sobre la PIC hicieron que se dejara su uso. Ya para 1962 Wise y Chater reportan su experiencia con el uso del manitol al 20 y 25%, tales como mayor duración, buen control de la PIC, menor efecto de rebote, producto más estable, bajo costo y falta de toxicidad<sup>9</sup>.

En la década de 1980 se muestra en trauma, tanto en humanos como en estudios de animales, los efectos beneficiosos con pequeños bolos de SSH en la reanimación. Los efectos a nivel cerebral los muestra Todd en 1985, en donde a unos conejos bajo anestesia y ventilación sin lesión cerebral se producía hemodilución isovolémica por una hora usando lactato en Ringer hipertónico con Na 252 mEq/l y osmolaridad 480 mOsm/l. Observaron una disminución de la PIC y del volumen total del agua cerebral mejorando el FSC<sup>10,11</sup>.

## 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. Prácticamente no se metaboliza y se excreta sin cambios. Tiene una vida media plasmática 2,2-2,4 h por estudios farmacocinéticos intraoperatorios<sup>12,13</sup>, inicia su acción 15-20 min y su efecto máximo a nivel cerebral es a los 30 min de administrado y dura de 90 min a 6 h, dependiendo de su etiología. Sus indicaciones habituales son: disminuir la presión intraocular (PIO) refractaria, PIC elevada, oliguria y algunas formas de insuficiencia renal aguda (IRA). Luego de 15-20 min de administrado sobre la PIC debido a la optimización de las propiedades reológicas de la sangre, por lo que disminuye la viscosidad sanguínea y el hematocrito, aumenta el FSC y el aporte de O<sub>2</sub>, lo que resulta de una vasoconstricción autorregulatoria refleja de las arteriolas cerebrales que reduce el volumen sanguíneo cerebral (VSC), la PIC y aumenta la PPC<sup>14,15</sup>. O sea que el mecanismo primario del manitol para reducir la PIC es por aumento del gradiente osmótico a través de la BHE (una estructura que no difunde libremente por su bajo coeficiente de permeabilidad)<sup>16</sup>. También produce una disminución de la resistencia vascular sistémica (y poscarga) combinado con un aumento pasajero de la precarga y un efecto leve inotrópico positivo mejorando el gasto cardíaco<sup>17</sup> y el transporte de O<sub>2</sub>. Sin embargo, el volumen intravascular frecuentemente disminuye por su efecto diurético, por lo que puede disminuir la presión arterial y producir inestabilidad hemodinámica. Se deben reponer los líquidos para evitar una hipovolemia y, con esto, una isquemia secundaria o elevación de la PIC por vasodilatación refleja de las arteriolas cerebrales. El manitol se usa en una variedad de soluciones que van desde 5-25% g/100 ml, con una osmolaridad entre 274-1.372 mOsm/l<sup>18</sup>.

El manitol es eficaz para reducir la elevación de la PIC (clase II)<sup>19</sup> y se indica en la HIC aguda, como una medida a valorar cuando hay signos y síntomas de hernia transtentorial activa o inminente (clase III)<sup>19,20</sup>. No existe un rango establecido de

PIC por encima del cual está indicada la terapia con manitol. El tratamiento con una monitoría objetiva que muestre una PIC > 25 mmHg es más beneficioso que el tratamiento sintomático<sup>20,21</sup>.

Varios estudios muestran que si la PIC es > 30 mmHg con PPC < 70 mmHg, se obtiene una reducción significativa en comparación con los pacientes con PIC < 30 y PPC > 70 mmHg para una  $p = 0,001$ <sup>22,23</sup>.

En cuanto a la dosis, la reducción de la PIC y las respuestas más duraderas se han observado cuando se administran dosis entre 0,5-1,4 g/kg<sup>24</sup>. Se debe infundir en tiempo de 20 min aproximadamente. Infusiones más rápidas (< 5 min) han mostrado hipotensión arterial transitoria.

El objetivo de la osmoterapia es mantener normovolémico o ligeramente hipervolémico al paciente, pero conservando la osmolaridad sérica entre 300-320 mOsm/l, por lo que debemos monitorear dicha terapia. Existen potenciales complicaciones en el tejido cerebral lesionado por el acúmulo del manitol. Diferentes estudios han demostrado que la osmolaridad sérica no es un predictor útil para determinar cuánto manitol está circulando en sangre durante la terapia. Gondim y García-Morales mostraron en sus investigaciones que la osmolaridad sérica tampoco era un predictor fiable para detectar IRA en pacientes que estuvieran en terapia con manitol<sup>25,26</sup>. La brecha osmolar o Gap osmolar es la diferencia entre la osmolaridad calculada y la osmolaridad medida. Es el parámetro que nos sirve de manera objetiva para medir las sustancias de bajo peso molecular que no se incluyen en la fórmula de osmolaridad plasmática. Su valor normal es del 10-15 mosm/lt. Su elevación permite identificar otros solutos efectivos en plasma como el glicerol, el manitol, etanol, metanol. Además el Gap osmolar nos indica que se puede utilizar dosis posteriores al riesgo de IRA. ya que un análisis retrospectivos de datos mostró que un Gap osmolar < 55 es raro en la IRA. Niveles entre 60-75mOsm/kg son los que muestran mayor probabilidad de IRA<sup>27,28</sup>. Diversos estudios muestran que se necesitan más de 200 g/día de manitol para producir IRA, y que la misma suele ser reversible al suspender el medicamento<sup>29</sup>.

Otros efectos adversos incluyen trastornos electrolíticos<sup>30</sup>: acidosis<sup>30</sup>, hipotensión<sup>31</sup> e insuficiencia cardíaca congestiva con edema pulmonar<sup>32</sup>. Dentro de los disturbios más frecuentes con el uso del manitol destacan hiponatremia, la hipocloremia, la hiperkalemia, la acidosis y la sobrecarga de volumen asociado con edema pulmonar<sup>32</sup>.

Los riesgos importantes del uso de manitol son la IRA y el fenómeno de rebote con aumento de la PIC. El mecanismo propuesto para este fenómeno es la pérdida a través en la BHE creando un gradiente decreciente que eventualmente puede revertirse. Esta teoría está apoyada en los estudios en animales de McManus et al.<sup>33</sup>, Zeng et al.<sup>34</sup> y Kaufmann<sup>35</sup>. Estudios en perros mostraron que después de una sobredosificación con manitol, se elevó la concentración del mismo en el LCR a las 2 h de la infusión<sup>36</sup>. El estudio en conejos mostró una reducción del contenido de agua cerebral pero un aumento en la osmolaridad del LCR 2 h después de la infusión y prolongada en el tiempo después de una única dosis de 2 g/kg<sup>37</sup>. Se ha demostrado la pérdida de la continuidad de la BHE observando la acumulación de manitol en tumores y áreas de infarto cerebral utilizando espectroscopia de resonancia magnética luego de una dosis de 0,5 g/kg. Algunos autores no han reportado

ninguna evidencia clínica de rebote que sugiera aumento de la PIC, pero Rosner y Coley<sup>23</sup> publicaron en 1987 un artículo en donde refieren que la pérdida de agua posmanitol produce hipovolemia y disminución cerebral de O<sub>2</sub>, causando vasodilatación y aumento del VSC. En conclusión, la magnitud de la acumulación intersticial y cambios en el balance de agua sistémicos después del uso de manitol, el fenómeno de rebote es incierto, pero la evidencia sugiere que hay mayor acumulación. La IRA por el uso de manitol es una entidad descrita, aunque su mecanismo no está claro. La Asociación Americana de Cardiología (AHA) define IRA como un aumento en la creatinina sérica > 0.5 mg/dl si la creatinina inicial es de 2,0 o un aumento > 1mg/dl si la creatinina inicial es > 2,0 (verificar si es el valor correcto). El análisis microscópico de la orina ha mostrado vacuolas en las células tubulares compatibles con una nefrosis osmótica, que por lo general no traduce una lesión permanente y es reversible al retirar el medicamento. Diversos estudios reportan que la dosis total más baja de manitol que puede causar IRA es >200 g/día. Tomar en cuenta que en pacientes con función renal previamente comprometida la dosis total de manitol para causar IRA será más baja que la del paciente con función renal normal. Existen varios factores a considerar cuando se inicia manitol, como la hipotensión, la sepsis, el uso de otros agentes nefrotóxicos a los cuales se le añade un riesgo adicional al reducir el umbral de dosis tóxica acumulada por paciente<sup>18</sup>.

### Solución salina hipertónica

La SSH se ha convertido en los últimos años en el agente osmótico más popular como terapia hiperosmolar. Esta creciente popularidad nace sobre las complicaciones del uso del manitol, en particular de la IRA y el rebote de la PIC, porque aunque no está claro si empeora el resultado neurológico, sigue siendo una preocupación importante. Se presenta en diferentes concentraciones, como 2, 3, 7,5 y 23,4%. Se recomienda que si la SSH a utilizar tiene una concentración >2% sea administrado por vía central, y así evitar el riesgo de tromboflebitis y trombosis venosa periférica. Las dosis en bolos producen menor tasa de flebitis. Los datos en animales con infusiones de SSH al 7,5% de CLNa/6% de dextrano a través de vena cefálica no mostraron ninguna evidencia histológica de daño venoso después de la administración en bolo<sup>38</sup>. Maningas et al.<sup>39</sup> en 1991 mostraron que no habían complicaciones asociadas a administración en bolo en el pre-hospitalario SSH (7,5% CLNa / 6% de dextrano-70) versus lactato de Ringer no mostraron complicaciones vasculares periféricas secundarias a la administración de SSH<sup>40</sup>. Los protocolos que requieren un acceso venoso para la administración SSH, sobre todo en fase aguda, carecen de evidencia actual.

Sus indicaciones son para disminuir la PIC en pacientes con TCE<sup>41-45</sup>, hemorragia subaracnoidea (HSA)<sup>46-49</sup>, accidente cerebrovascular (ACV)<sup>50,51</sup>, falla hepática<sup>52</sup> y también como terapia adjunta al manitol, ya sea secuencialmente o en combinación<sup>43</sup>.

La dosis aún no se tiene clara si en infusión o en bolos. La dosis en bolo se ha usado con diferentes concentraciones sin

que ninguna muestra superioridad sobre otra, y se debe considerar la carga osmolar total. La infusión ha sido eficaz con SSH 3% a razón 0,1-2 ml/kg/h, titulando la dosis escalonadas con un target entre 145-155 mEq/l de NA<sup>+</sup> (máximo 160 mEq/l) y a una osmolaridad de 320-330 mOsm/l (máximo 360 mEq/l). La literatura sugiere que la infusión de SSH es capaz de lograr la reducción de la PIC durante un período <72 h, pero que este efecto no puede ser duradero con terapia prolongada<sup>18</sup>. La dosis en bolo se usa bien sola o como complemento de la terapia de infusión continua. También se usa para disminuir la PIC en pacientes refractarios a la terapia con manitol inicialmente, y esta medida reduce adicionalmente la PIC, eleva la PPC y aumenta la oxigenación del tejido cerebral sin añadir efectos secundarios<sup>18</sup>.

No hay datos farmacocinéticos sobre SSH. Lazaridis sugiere que sus efectos de aparición son parecidos al manitol<sup>53</sup>. Actúa similar al manitol produciendo salida de agua del tejido nervioso hacia el espacio intravascular y reduciendo la tasa de secreción de LCR, con lo que mejora la *compliance* intracraneal, y con menos efecto diurético, por lo que inicialmente tiene la ventaja de expandir el volumen intravascular y aumentar la presión arterial media, el gasto cardíaco y el FSC, al mismo tiempo que disminuye la PIC. Dentro de sus efectos favorables están la mejora en la microcirculación sistémica mediante la reducción del edema del eritrocito y de la célula endotelial<sup>54</sup>. Es a su vez un agente antiinflamatorio por disminuir la adhesión de leucocitos<sup>55,56</sup>.

El problema más común asociado al uso de la SSH, bien sea en dosis repetida o en infusión continua, es la acidosis hiperclorémica. También puede aparecer IRA, arritmias, hemólisis, edema agudo del pulmón y mielinólisis pontina. La mielinólisis pontina es una entidad que se suele observar en las correcciones agresivas de hiponatremias en desnutridos, alcohólicos, SIADH; no se ha descrito en el contexto de hipernatremia inducida en normonatremicos por el uso de SSH en HIC<sup>57</sup>. La IRA es una complicación poco frecuente con SSH, siempre y cuando se respeten el rango de osmolaridad y los niveles séricos de Na<sup>18</sup>.

Schimetta et al. publicaron en 2002 una revisión de 9 años sobre la seguridad y las reacciones adversas de las soluciones hiperoncóticas-hiperosmolares (HHS) compuesta por SSH 7,2-7,5% y Dextrán 6-10% en estado hipovolémico. Encontraron que aproximadamente ocurren 5 reacciones adversas por cada 100.000 unidades usadas de este HHS. Demostraron que el uso de HHS en el medio clínico por casi una década tiene un bajo potencial de complicaciones<sup>57,58</sup>.

El fenómeno 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. El coeficiente de reflexión es la capacidad que tiene la BHE de ser impermeable a un compuesto, y su valor está entre 0-1 (coeficiente cero, permeable, y coeficiente 1, impermeable).

El coeficiente del manitol es 0,9, y el del cloruro de sodio, 1. Los mejores agentes osmóticos son aquellos en los que el coeficiente de reflexión se aproxima a 1<sup>16</sup>.

Las complicaciones de utilizar SSH en pacientes neurocríticos, tales como TCE, HSA y ACV, en la unidad de cuidados intensivos neuroquirúrgicos (UCIN) se muestran en el estudio de Froelich et al. en 2010. Evaluaron estas posibles complicaciones con SSH y solución salina al 0,9% en esta población de

pacientes, y aun con sus debilidades exponen la seguridad del tratamiento continuo con SSH en pacientes neurológicamente enfermos en la unidad de neurocríticos. Probaron su hipótesis de que la tasa de disfunción renal, la trombosis venosa profunda y la infección no son significativamente diferentes entre un grupo de pacientes tratados con SSH al 3% CHS o SS 0,9%. Llegaron a la conclusión de que la terapia con SSH no provoca una mayor incidencia de infecciones o tasas de trombosis venosa profunda (TVP). Sin embargo, la hipernatremia está estrechamente vinculada a la infusión de SSH y a la disfunción renal cuando los niveles de sodio se elevan por encima de 155 y 160 mEq/l.

### Manitol vs. solución salina hipertónica

No hay evidencia clase I que demuestre la superioridad de un agente sobre otro en el manejo del edema cerebral y la HIC de diferentes etiologías en pacientes neurocríticos. Viale<sup>44</sup> realizó en 2003 un estudio prospectivo y aleatorizado para valorar el beneficio clínico del uso de SSH en episodios refractarios de HIC. Compararon manitol al 20% y SSH 7,5% en 20 pacientes con TCE, e HIC refractaria (PIC = 25 mm Hg). Si bien no hubo diferencia en los resultados clínicos, este estudio mostró que dentro de sus limitaciones la administración de 2 ml/kg de SSH es un tratamiento eficaz y seguro en episodios de HIC en TCE. Francony et al. realizaron un ensayo clínico prospectivo, en donde compararon dosis equiosmolar de manitol 20% y SSH 7,45% (255 mOsm; 230 y 100 ml, respectivamente) en pacientes estables con TCE o ACV con HIC > 20 mmHg. A los 60 min del inicio de la infusión la PIC se redujo significativamente (45 y 35%, respectivamente), sin diferencias estadísticamente significativas en la grado de reducción de la PIC entre los 2 agentes. Una dosis de manitol al 20% es tan eficaz como SSH al 7,45% en disminuir la PIC<sup>59</sup>.

En 2011, Scalfani et al. estudiaron los efectos del manitol y SSH en el flujo sanguíneo cerebral. En 8 pacientes con TCE severo utilizaron tomografía por emisión de positrones (PET) para medir FSC antes y 1 h después de la administración de cantidades equiosmolares de 20% de manitol a 1 g/kg o SSH 23,4% a 0,686 ml/kg. Encontraron que ambos agentes son eficaces en la reducción de la PIC y en el aumento PPC. No encontraron una diferencia significativa entre los 2 agentes, pero la muestra es muy pequeña, por lo que no es posible hacer una conclusión definitiva<sup>60</sup>.

Ese mismo año, Kamel et al.<sup>61</sup> hacen un metaanálisis de todos los ensayos aleatorizado que compararon el manitol y la SSH para el tratamiento de HIC. Encontraron 5 ensayos que incluyeron 112 pacientes que presentaron 184 episodios de PIC elevada. Señalaron que la ventaja en controlar la PIC con el uso de SSH fue de 1,16 veces a favor en comparación con el uso del manitol y que a su vez disminuyó la PIC con una media de 2 mmHg más que con el uso del manitol. Ambos resultados fueron estadísticamente significativos. Concluyen diciendo que la SSH puede ser más eficaz que el manitol para el tratamiento de la elevación de la PIC, pero este metaanálisis fue limitado por el pequeño número y tamaño de los ensayos elegibles.

En 2009, la Sociedad de Cuidado de Neurocríticos encuestó vía Internet a sus miembros para determinar cuál era el manejo habitual para el tratamiento de la HIC. Cuestionaron

sobre el agente más usado, la dosis y el método de seguimiento de la terapia. Recibieron 295 respuestas, de las cuales 279 estaban completas, y 80% de ellas eran de los médicos.

La mayoría para un 54,9% estaban a favor del uso de la SSH y 45,1% manitol. Sin embargo, el 95,4% de los encuestados usaban en su práctica clínica manitol, el 83% dosis en bolos, y los seguían con osmolaridad sérica en el 80% solo una minoría del 22,5% lo seguía con brecha osmolar. El 89% reporto usar SSH en su práctica clínica, en su mayoría en infusión continua. Los que prefirieron SSH refieren que era más fácil de valorar, con menores efectos secundarios sistémicos, menos fenómeno de rebote e IRA y un control de la PIC más prolongado. En cambio, los que prefirieron manitol alegaban tener más experiencia con la droga el no requerir acceso venoso central, haciendo más fácil su uso<sup>62</sup>. Está claro que ambos agentes gozan de la confianza de los neurointensivistas, aunque no concuerden en las dosis, concentraciones y seguimientos.

Actualmente no hay análisis farmacoeconómicos de soluciones de manitol y SSH. El coste promedio de compra es aproximadamente \$12/100 g de manitol vs \$1,2/30 ml de 23,4% solución salina. Una dosis equiosmolar es 0,686 ml/kg de solución salina y 23,4% vs 1 g/kg 20% de manitol<sup>63</sup>.

En el 2012 Mortazavi et al.<sup>64</sup> realizaron una revisión y un metaanálisis sobre el tratamiento de HIC con SSH. Revisaron 36 artículos, de los cuales 10 fueron prospectivos aleatorizados controlados, uno prospectivo no aleatorizado, 15 prospectivos observacionales y 10 retrospectivos. De esos 36 estudios, 12 compararon manitol con SSH; uno prospectivo no aleatorizado, 7 prospectivos aleatorios y 4 retrospectivos. De esos 12 estudios, 6 usaron tanto manitol como SSH en el mismo paciente; sin embargo en los otros 6 estudios se comparó la SSH con el manitol utilizando uno u otro con el paciente, nunca ambos fármacos. De los 12 estudios comparativos, 3 estudios —el de De Vivo (2001)<sup>65</sup>, el de Francony (2008)<sup>59</sup> y el de Larive (2004)<sup>66</sup>— no encontraron que la SSH fuera superior al manitol en el control de la PIC ni en los resultados clínicos. Sin embargo, 9 estudios comparativos, de los cuales 7 fueron prospectivos controlados y aleatorizados, mostraron que la SSH provee de mejor control de la PIC que el manitol. En 6 estudios se mostró una mayor reducción de la PIC al añadir SSH después de la administración de manitol. Dos estudios mostraron efectos prolongados en el control de la PIC, y un estudio mostró que los pacientes tratados con SSH tenían menos episodios de HIC por día que los que usaron manitol<sup>64</sup>. Los estudios en cuanto a resultados clínicos no fueron consistentes: Ichai muestra mejor escala de coma de Glasgow (GCS) al año en el grupo de SSH; Yildizdas et al.<sup>67</sup> muestran en su estudio los mejores resultados (aunque fue un estudio retrospectivo, tuvo la más baja tasa de mortalidad y menor tiempo en estado de coma); en cambio, Viale<sup>44</sup> no encontró diferencia en sus 20 pacientes ni en la tasa de mortalidad ni en los resultados neurológicos a 90 días.

La administración de la SSH, ya sea en bolos o en infusión, ha mostrado ser efectiva, pero existen más estudios de la administración en bolos que en infusión. Once estudios utilizaron SSH en infusión. La mayoría muestran que la infusión de SSH es eficaz en el control de PIC, pero de esos 11 estudios solo 3 fueron prospectivos aleatorizados, y de esos 3 estudios, solo 2 sugieren la administración en infusión. En cambio, de los 26 estudios administrando bolos de SSH, 7

eran prospectivos aleatorizados y 6 apoyan su uso en bolo. En 1999<sup>68</sup>, un estudio retrospectivo mostró la peor tasa de mortalidad con el uso en infusión, y ningún estudio con la dosis en bolo mostró estos malos resultados.

## Tumores cerebrales

Es raro que exista una forma pura de edema cerebral, y en muchas situaciones clínicas se combinan ambos tipos de edema haciendo difícil su diferenciación clínica. Por lo general, el edema peritumoral intracerebral es un edema vasogénico.

Son pocos los estudios comparativos entre manitol y SSH en el entorno estricto de la relajación cerebral en tumores. Vivo et al. realizaron un estudio prospectivo aleatorizado controlado comparando SSH y manitol en tumores supratentoriales. Aleatorizaron a 30 pacientes en 3 grupos: ASAI-II, con una media 58 años de edad, y GCS 15 en la admisión. A un grupo le dieron manitol, al segundo grupo manitol + hipertónica y al tercero solo hipertónica; todos iniciaron desde el monto de incisión de piel y continuaron por 72 h en bolos 3 veces por día. Concluyeron que la SSH es una alternativa eficaz en humanos para disminuir la PIC sin reducir la PVC ni la osmolaridad sérica. Tiene poca probabilidad de reacciones anafilácticas y de transmitir agentes infecciosos y es fácilmente controlado por el nivel de Na sérico. Se convierte en una alternativa eficaz al manitol en cirugía intracraneal.

En el 2007, Rozet et al. publicaron un artículo prospectivo, aleatorizado y doble ciego que estudió el efecto de las soluciones equiosmolar de manitol versus SSH en la relajación cerebral intraoperatoria y su balance electrolítico. Cuarenta pacientes electivos, la mayoría ASA-III, para cirugía de tumores supratentoriales, fosa posterior, malformación arteriovenosa y aneurismas con y sin HSA, fueron divididos en 2 grupos. Recibieron 5 ml/kg de manitol al 20% (n=20) y de SSH al 3% (n=20). Determinaron variables hemodinámicas, balance de líquidos, gases arteriales, electrólitos, lactato y osmolaridad (sanguínea, LCR y urinaria). El cirujano valoraba la relajación cerebral en 4 puntos (1, relajado; 2, satisfactorio; 3, firme; 4, abultado). Encontraron que no hubo diferencia en la relajación cerebral, en la glucosa sanguínea, en la diferencia arteriovenosa cerebral de O<sub>2</sub> ni en el nivel de lactato entre los 2 agentes hiperosmolares. A pesar de las similitudes entre ambos, el grupo del manitol mostró de una manera más profunda un efecto diurético (p=0,001) y un mayor balance hídrico negativo. Concluyen diciendo que tanto el manitol como la SSH aumentan la osmolaridad del LCR y se asocian a iguales niveles de relajación cerebral, diferencia arteriovenosa de O<sub>2</sub> y lactato durante la craneotomía electiva. Recomiendan la SSH como una alternativa segura al manitol en la reducción cerebral en pacientes con y sin HSA, sobre todo si están hemodinámicamente inestables<sup>69</sup>.

En 2011, Ching-Tang Wu publicó un estudio prospectivo aleatorizado y doble ciego en 50 pacientes en los que comparó el efecto de SSH al 3% versus manitol 20% para valorar la relajación cerebral en cirugía de tumores supratentoriales, los días en la UCIN y los días de estancia hospitalaria. Concluyó que la relajación cerebral con el uso de SSH 3% fue más satisfactoria (p=0,01) que con el manitol al 20% en craneotomía para tumores supratentoriales. La SSH produjo un aumento

significativo de sodio sérico (p<0,001) frente al manitol, y hubo una mayor diuresis en el grupo del manitol (p<0,001). La estancia en la UCIN y hospitalaria fue similar entre los 2 grupos. Si bien este estudio agrupó a sus pacientes para la mayoría de las características que midieron, y a pesar de ser el estudio más grande en humanos realizado hasta 2011 en tumores supratentoriales, he de señalar que no midieron PIC de rutina y excluyeron a los pacientes con signos de HIC, no mencionan el GCS de los pacientes y no hay ninguna mención de los diversos parámetros que pueda afectar la relajación del cerebro durante la cirugía, como características radiológicas preoperatorias (el tamaño del tumor, la histología, el edema peritumoral y la desviación de la línea media cambiar)<sup>70</sup>.

Varios son los estudios que han investigado sobre los efectos cerebrales del manitol y la SSH en pacientes con PIC normal. Gemma et al.<sup>71</sup> informaron que la SSH y el manitol proporcionan satisfactoria relajación cerebral en pacientes sometidos a craneotomía electiva; este estudio fue realizado con diferentes procedimientos neuroquirúrgicos y las dosis del manitol y SSH que usaron no fueron equiosmolares. El estudio de Vilas Boas et al. también valoró la relajación en 20 pacientes con diferentes procedimientos neuroquirúrgicos electivos, comparando el uso de manitol 20% con SSH isoncótico (SSH 7,2% HES(200/0,5) 6%). No encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la relajación cerebral. Por consiguiente, concluyeron que dosis únicas con carga osmolar equivalente a uno de estos 2 agentes son efectivas y seguras para generar relajación cerebral en procedimientos neuroquirúrgicos electivos, bajo anestesia general. Tres de 4 estudios aleatorizados y prospectivos recomiendan como una alternativa segura la SSH para producir relajación cerebral en los pacientes con tumores supratentoriales<sup>72</sup>.

## Trauma craneoencefálico

La PIC elevada puede ocurrir en traumatismo craneoencefálico (TBI) en presencia de hematomas o edema cerebral y sigue siendo un importante foco de atención de los pacientes. La reanimación con líquidos en los pacientes con TCE es de vital importancia, ya que hay que evitar la hipotensión y la lesión neurológica secundaria que aumentan la mortalidad de estos pacientes. Las guías del *Brain Trauma Foundation* para el manejo de TCE aseguran que se debe evitar la hipotensión, ya que se considera un parámetro aislado de mal pronóstico. La reanimación con líquidos en esta población, en especial la SSH sola o combinada con dextrano, restaura el volumen intravascular con menos volúmenes<sup>73</sup>, mejora la PPC, disminuye la PIC<sup>74</sup> y tiene una modulación de la respuesta inflamatoria<sup>75-82</sup>. Con todos estos beneficios, en teoría los pacientes deberían mejorar los resultados neurológicos, por lo que Bunge<sup>77</sup> realiza un estudio aleatorizado controlado y multicéntrico en 1.282 pacientes comparando solución salina, SSH o SSH + Dextrán. Concluyen diciendo que aunque no excluyen el beneficio de la SSH, no hubo ningún beneficio en términos de supervivencia y que no parece haber ninguna razón de peso para usar SSH en TCE en el manejo pre-hospital<sup>78</sup>.

No existen recomendaciones firmes sobre cuál de los 2 agentes utilizar, pero con más frecuencia se usa el manitol como primera terapia para HIC por TCE y luego la SSH como

terapia de segunda línea cuando no responden al tratamiento con manitol. Varios autores informan que ambos agentes tienen un efecto similar en dosis equiosmolares<sup>59</sup>, y otros muestran que la SSH es más eficaz que el manitol en reducir la PIC en TCE<sup>44,79</sup>. Los objetivos de la osmoterapia es mantener la PPC y disminuir la PIC, pero en la actualidad la tensión tisular de oxígeno cerebral (PbtO<sub>2</sub>) está surgiendo como el target terapéutico complementario adicional para el manejo de estos pacientes. Estudios observacionales han mostrado una relación entre la reducción de PbtO<sub>2</sub> y pobres resultados<sup>80,81</sup>, y sugieren que la terapia dirigida a mantener la PbtO<sub>2</sub> puede mejorar los resultados clínicos<sup>82</sup>. Poco se sabe sobre el impacto de SSH y el manitol sobre la PbtO<sub>2</sub> en pacientes con HIC grave por TCE e HIC refractaria. Oddo publicó en 2009 un estudio en TCE con HIC manejados con manitol y SSH cuando no se controlaba con manitol y estudiaron la PbtO<sub>2</sub>. Concluyeron que en TCE con HIC refractaria al manitol, la administración de SSH 7,5% disminuyó más la PIC, aumentó la PPC, el gasto cardiaco y la oxigenación cerebral, mejorando así la hemodinamia sistémica y cerebral<sup>43</sup>. Rockswold examinó los efectos de la SSH 23,4% HIC y PbtO<sub>2</sub> en pacientes con TCE refractarios a la sedación, hiperventilación y drenajes del LCR. Obtuvieron una disminución de la PIC y aumento de la PbtO<sub>2</sub><sup>83</sup>.

Múltiples son los estudios que muestran que la SSH, en especial al 23,4% en TCE con HIC luego del uso del manitol, se obtenía mayor reducción de la PIC y por un mayor tiempo. El metaanálisis de Lazaridis et al. (63) de 2013 identifica 11 artículos sobre el uso de SSH al 23,4% para evaluar el porcentaje de disminución de la PIC con un IC 95% a los 60 min después de su administración, el cual fue de 55,6% para una  $p \leq 0,0001$ . Concluye diciendo que la SSH al 23,4% es una solución de bajo costo, de pequeños volúmenes y produce una disminución del 50% de la PIC<sup>63</sup>.

En su metaanálisis de 2012 de 36 artículos, Mortazavi et al. encuentran 16 de TCE, de los cuales 4 prospectivos aleatorizados; uno era un ensayo prospectivo no aleatorizado, 7 prospectivos observacionales y 4 eran retrospectivos. En todos los 7 estudios prospectivos se mostró una reducción significativa de la PIC, con un promedio entre el 20 y el 60% de reducción de PIC, y no hubo ningún fenómeno de rebote visto en los estudios. De los 16 artículos revisados, incluyendo 4 prospectivos aleatorizados y múltiples estudios observacionales, los datos apoyan el uso de SSH como un método eficaz de reducir la PIC en pacientes con TCE. Los 5 estudios que compararon la SSH con manitol demostraron una reducción más significativa de la PIC después de la administración de SSH. Solo un estudio de los 36 artículos revisados encontró un mejor resultado a largo plazo de los pacientes tratados con SSH que con manitol<sup>64</sup>.

El único metaanálisis del 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 el pentobarbital, pero puede tener un efecto perjudicial sobre la mortalidad en comparación con la SSH. No encontraron datos suficientes sobre la eficacia del uso pre-hospitalario de manitol.

## Accidente cerebrovascular

El infarto que afecta todo el territorio de la ACM ocurre en el 10-20% de los pacientes con accidente cerebrovascular (ACV)

isquémico<sup>83,84</sup>. Los pacientes con grandes infartos hemisféricos tienen un alto riesgo de aumento de la PIC por edema cerebral. Este edema que sigue al ACV isquémico comienza durante el día 1-3, tiene picos durante los días 3-5 y perdura por 2 semanas<sup>63,85</sup>.

Existen pocas investigaciones sobre el uso de las terapias hiperosmolares en los pacientes con ACV isquémico, y no existe un enfoque uniforme de la misma. Schwarz et al.<sup>86</sup> compararon el efecto de 100 ml de SSH 75 g/l y con 60 g/l hidroxietil-starch (HES) y manitol 200 ml al 20% en dosis equiosmolar a 9 pacientes con 30 episodios de HIC. La terapia con los agentes hiperosmolares fue alterna y se consideraba HIC a una PIC >25 mmHg o alteración pupilar. El manejo se definió como exitoso si disminuía la PIC en un 10%, y esto ocurrió en los 10 pacientes de los 14 tratados con manitol y en los 16 pacientes tratados con solución salina hipertónica/HES. Concluyen que las dosis únicas de 100 ml de salino hipertónico/HES y 40 g de manitol son efectivas para disminuir la PIC elevada en los pacientes con edema cerebral sin efectos negativos sobre la presión arterial media (PAM) o la PPC, pero la HS-HES parece disminuir la PIC elevada de manera más efectiva y con mayor rapidez. Además, tiene la ventaja de poder volver a utilizar la HS-HES con éxito después de que el manitol ha fallado. En 2002 Schwarz corrobora estos datos cuando realiza un estudio prospectivo en 8 pacientes con ACV que presentaron 22 crisis de HIC, los cuales no habían cedido al manejo convencional con 200 ml de manitol al 20%. Administraron 75 cc de SSH al 10% por 15 min y se observó una disminución en los 22 episodios HIC y mejoría de la PPC, la cual se mantuvo hasta 4 h después<sup>51</sup>. Ya sabemos que es efectiva la osmoterapia con estos 2 agentes, pero poco se sabe del efecto de la SSH sobre las neuronas sanas y lesionadas del cerebro. El primer estudio que informa sobre la respuesta de las neuronas sanas y las lesionadas in vitro por glutamato en un entorno hipertónico e hiperoncótico fue realizado por Himmelseher en 2001. Este estudio en ratas mostró que después de 24 h las neuronas sanas del hipocampo expuestas a la SSH tuvieron una reducción del 30% de la viabilidad de las neuronas ( $p < 0,05$ ) y no se exacerbaban las inducidas por glutamato, lo que indica que la muerte de las neuronas lesionadas no se vio agravada por la SSH. A pesar de que no es apropiado transferir datos obtenidos de un modelo de cultivo celular a situaciones clínicas, estos datos muestran que el HHS puede potencialmente dañar las neuronas del hipocampo in vitro<sup>87</sup>. Otro aspecto a tener en cuenta en los pacientes con ACV es el edema cerebral postisquemia, que aumenta la PIC, que a su vez contribuye a la lesión secundaria y a la herniación cerebral, aumentando así la morbimortalidad de estos pacientes. Toung et al. realizaron una investigación prospectiva en ratas de laboratorio y demostraron que existe un edema cerebral significativo después del infarto en ambos hemisferios (el lesionado como el contralateral), pero que progresan de manera distinta. La terapia con manitol fue más eficaz en reducir el agua cerebral en el hemisferio isquémico, pero la SSH fue igualmente efectiva en deshidratar el cerebro en ambos hemisferios (el isquémico y el no isquémico)<sup>88</sup>. El enigma por resolver es cuándo iniciar la terapia hiperosmolar en ACV, ya que diferentes estudios han mostrado resultados mixtos. Bhardwaj<sup>89</sup> mostró en un estudio con roedores en 2000 que el volumen de la lesión se agravaba con la SSH cuando se iniciaba en el momento de la reperfusión de la isquemia focal.

Dos años más tarde, Toung et al. muestran que el volumen disminuía si se iniciaba la terapia 24 h después de la isquemia focal y se mantenía el  $\text{NA}^+$  sérico entre 145-155  $\text{mEq/l}^{88}$ . Por último, nos preguntamos cómo trabajan los agentes osmóticos en reducir la PIC en estos pacientes. Varias son las teorías postuladas; la primera es que disminuye el contenido de agua cerebral, y la otra, que reduce la viscosidad y la resistencia cerebrovascular, dando lugar a una vasoconstricción compensatoria y a una disminución del VSC. Diginger et al. compararon en 2011 manitol 20% vs SSH 23,4% en 9 pacientes deteriorados por edema cerebral secundario a isquemia cerebral con desviación  $>2\text{ mm}$  de la línea media. Midieron FSC, VSC, consumo metabólico regional de oxígeno (CMRO) para tratar de entender el mecanismo de acción de los agentes osmóticos. Encontraron un grado variable de aumento en el FSC en el hemisferio contralateral en pacientes con ACV isquémico después de la terapia osmótica parece estar mediada por la presión sanguínea. No encontraron apoyo para la teoría de que los agentes osmóticos reducen el VSC, argumentando en contra la teoría de que reducen la PIC mediante la producción de vasoconstricción cerebral<sup>90</sup>. Las guías de la AHA aún vigentes muestran que la osmoterapia está dentro de las medidas médicas agresivas para el tratamiento de los pacientes deteriorados con edema cerebral maligno después de un gran infarto cerebral; no se han demostrado estas medidas, por lo que no las recomiendan (clase IIa, nivel de evidencia C)<sup>91</sup>.

### Hemorragia subaracnoidea

EL FSC disminuye globalmente después de una HSA, y esto se muestra con un empeoramiento del estado neurológico. Mientras peor grado neurológico tenga el paciente, menor será el FSC<sup>92</sup>. En 2003, Tseng presentó un interesante reporte de los efectos de la SSH en el FSC en las áreas de pobre perfusión cerebral en los pacientes con alto grado de HSA. Administraron SSH 23,5% a 10 pacientes con alto grado de HSA y midieron FSC, PIC y PPC. La SSH produjo un importante descenso de la PIC y se mantuvo por más de 200 min, y un aumento significativo en la PAM, de lo que resultó en un aumento de la PPC. Encontró que la SSH al 23,5% aumenta el FSC en pacientes con alto grado de HSA, y que estos efectos se asocian con la mejora en los índices de reología hemática<sup>93</sup>. Al-Rawi et al.<sup>94</sup> demostraron que el aumento en el FSC se acompaña de mejora en la oxigenación de los tejidos y del metabolismo cuando hay un alto grado de HSA y son tratados con SSH 23,5% de solución salina y monitorizados con presión tisular de oxígeno cerebral y sondas de microdiálisis. Y en 2010, el mismo grupo mostró en 44 pacientes con alto grado de HAS que la SSH aumenta el FSC y mejora significativamente la oxigenación cerebral durante 4 h después de la infusión. Este resultado favorable se asocia con una mejora en el tejido cerebral de oxígeno más allá de 210 min<sup>95</sup>. Un estudio de revisión en 2012 por Mortalazavi et al.<sup>64</sup> nos mostró 11 casos de pacientes con lesión neurológica no traumática que incluían la HAS. De esos 11, 2<sup>46,96</sup> usaron bolos de SSH en los picos de HIC y en el aumento del FSC en 5 estudios<sup>93,95,97</sup> en pacientes con alto grado de HAS. El estudio de Bentsen<sup>96</sup> comparó la terapia en bolo de SSH/HES con solución salina para el control de la PIC en pacientes con HSA, y encontró una mejor reducción durante los 210 min del

estudio con SSH/HES. En los 6 estudios hubo una reducción significativa de la PIC desde el inicio, y la máxima disminución varió de 38 al 93% en un tiempo promedio de 30-60 min después de la infusión. No se observó ningún efecto de rebote de la PIC en cualquiera de los ensayos durante sus respectivos períodos de estudio.

### Hemorragia intracerebral

La HIC ocurre en la fase aguda de la hemorragia intracerebral (HI) y es un predictor de mal pronóstico en estos pacientes. Aún desconocemos cuáles de todas las modalidades de tratamiento son las más eficaces para su manejo. Uno de los primeros reportes de uso de SSH en HI fue el realizado por Qureshi en 1998: a 2 pacientes con HI no traumática se les infundió SSH y se observó mejoría clínica a las 24 h de la infusión. Entre las 48-96 h posteriores al episodio y aún con la infusión continua de SSH, la tomografía computarizada de cráneo de ambos pacientes mostró extensión del edema cerebral, lo que sugiere un efecto rebote parecido al ya descrito con el manitol<sup>98</sup>. Un año después, Qureshi realizó estudios experimentales en perros comparando los efectos de dosis equiosmolar de manitol al 20%, SSH 3% y al 23,4% administradas a las dos horas después de producir un hematoma. Midieron: PIC, PPC, extracción cerebral de oxígeno y el consumo de oxígeno, y FSCr en regiones alrededor y distante para el hematoma. Todas las medidas se registraron al inicio del estudio, antes del tratamiento, y a los 15, 30, 60 y 120 min después del tratamiento. Observaron una reversión de la herniación transtentorial y restauración del FSCr y  $\text{CMRO}_2$ . Hubo una disminución de la PIC en todos los grupos de tratamiento después de 2 h, pero solo en los animales que recibieron infusión continua de SSH 3%. También se observó, un significativo aumento de la PPC y menor cantidad de agua en la sustancia blanca lesionada a las 2 horas de usar SSH al 3% que con el manitol. La SSH, tanto al 3% como al 23,4%, fueron tan eficaces como el manitol en el tratamiento de la HIC observada en la HI<sup>99</sup>. La SSH puede tener una mayor duración de acción, especialmente cuando se utiliza en una solución del 3%. No encontraron diferencias significativas que influyeran sobre el flujo sanguíneo cerebral regional, la extracción de oxígeno o el consumo de oxígeno en ninguno de los tres grupos de este estudio<sup>99</sup>.

Tseng mostró en 2007 que la administración de SSH se puede usar para revertir la isquemia cerebral a perfusión normal en un paciente con pobre grado de HSA. Con la administración de 2 ml/kg SSH al 23,5% en un paciente con HSA y a los 30 min observaron un aumento de la PAM en 10,3%, aumentó la PPC 21,2% ( $p < 0,01$ ) y hubo una disminución PIC 93,1% ( $p < 0,01$ ) a la hora. Estos cambios persistieron entre 80-180 min<sup>100</sup>.

### Conclusiones

Ha sido muy difícil evaluar la eficacia de la SSH o de compararla con los protocolos que se utilizan para el manitol debido a la amplia variedad de concentraciones disponible y a la variedad de protocolos utilizados.

Tanto el manitol como la SSH han mostrado ser eficaces para el control de la PIC por diferentes mecanismos: la deshidratación osmótica del intersticio cerebral, la reducción de la viscosidad sanguínea, el aumento de la deformidad del glóbulo rojo y la mejora de la microcirculación.

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 metaanálisis 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 hemodinamia sistémica y cerebral del paciente neurocrítico, ya que no solo disminuye la PIC y mantiene la PPC, sino que además aumenta la  $P_{tO_2}$ .

Aún no está claro el beneficio de la SSH con respecto a los resultados neurológicos a largo plazo comparándolo con manitol. Se necesita un gran estudio aleatorizado prospectivo para responder a esta cuestión. Muchos de los problemas aún no se han aclarado, por lo que se necesitan investigaciones adicionales para demostrar definitivamente la superioridad de estos agentes hiperosmolares y así realizar protocolos con dosis y concentraciones adecuadas con terapia de primera línea en el control de la HIC.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- Torre-Healy A, Marko NF, Weil RJ. Hyperosmolar therapy for intracranial hypertension. *Neurocrit Care*. 2012;17:117-30.
- Diringner MN, Zazulia AR. Osmotic therapy: fact and fiction. *Neurocrit Care*. 2004;1:219-33.
- Hays AN, Lazaridis C, Neyens R. Osmotherapy: use among neurointensivists. *Neurocrit Care*. 2011;14:222-8.
- Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW, Reid SR, Meguro K, Andrews DF. The University of Toronto head injury treatment study: A prospective, randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can J Neurol Sci*. 1984;11:434-40; Hays AN, Lazaridis C, Neyens R. Osmotherapy: use among neurointensivists. *Neurocrit Care*. 2011;14:222-8.
- Silver S. The treatment of thromboangiitis obliterans by intravenous injection of hypertonic salt solution. *JAMA*. 1926;86:1759-61.
- Ziai WC, Toung TJ, Bhardwaj A. Hypertonic saline: First-line therapy for cerebral edema? *J Neurol Sci*. 2007;261:157-66.
- Weed LH, McKibben PS. Experimental alteration of brain bulk. *Am J Physiol*. 1919;48:531-55.
- Fremont-Smith F, Forbes HS. Intraocular and intracranial pressure: An experimental study. *Arch Neurol Psychiatr*. 1927;18:550-64.
- Wise BL, Chater N. The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebro-spinal-fluid pressure. *J Neurosurg*. 1962;19:1038-43.
- Zornow MH. Hypertonic saline as a safe and efficacious treatment of intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1996;8:175-7.
- Todd MM, Tommasino C, Moore S. Cerebral effects of isovolemic hemodilution with hypertonic saline solution. *J Neurosurg*. 1985;63:944-8.
- Anderson P, Boreus L, Gordon E, Lagerkranser M, Rudejill A, Lindquist C, et al. Use of mannitol during neurosurgery: Interpatient variability in the plasma and CSF levels. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;35:643-9.
- Rudehill A, Gordon E, Ohman G, Lindqvist C, Andersson P. Pharmacokinetics and effects of mannitol on hemodynamics, blood and cerebrospinal fluid electrolytes and osmolality during intracranial surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1993;5:4-12.
- Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DB. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg*. 1983;59:822-8.
- Burke AM, Quest DO, Chien S, Cerri C. The effects of mannitol on blood viscosity. *J Neurosurg*. 1981;55:550-3.
- Smith QR, Rapoport SI. Cerebrovascular permeability coefficients to sodium, potassium and chloride. *J Neurochem*. 1986;46:1732-42.
- Mendelow AD, Teasdale GM, Russell T, Flood J, Patterson J, Murray GD. Effect of mannitol on cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in human head injury. *J Neurosurg*. 1985;63:43-8.
- Torre-Healy A, Marko N, Weil R. Hyperosmolar therapy for intracranial hypertension. *Neurocrit Care*. 2012;17:117-30.
- Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell, Hammond FF, Harris OA, et al. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S14-20.
- Wakai A, Roberts I, Schierhout G. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;1. CD001049.
- James HE. Methodology for the control of intracranial pressure with hypertonic mannitol. *Acta Neurochir (Wien)*. 1980;51:161-72.
- Sorani MD, Manley GT. Dose-response relationship of mannitol and intracranial pressure: A meta-analysis. *J Neurosurg*. 2008;108:80-7.
- Rosner MJ, Coley I. Cerebral perfusion pressure: A hemodynamic mechanism of mannitol and the post-mannitol hemogram. *Neurosurgery*. 1987;21:147-56.
- Sorani MD, Morabito D, Rosenthal G, Giacomini KM, Manley GT. Characterizing the dose-response relationship between mannitol and intracranial pressure in traumatic brain injury patients using a high-frequency physiological data collection system. *J Neurotrauma*. 2008;25:291-8.
- Gondim F de A, Aiyagari V, Shackelford A, Diringner MN. Osmolality not predictive of mannitol-induced acute renal insufficiency. *J Neurosurg*. 2005;103:444-7.
- Garcia-Morales EF, Cariappa R, Parvin CA, Scott MG, Diringner MN. Osmole gap in neurologic-neurosurgical intensive care unit: Its normal value, calculation, and relationship with mannitol serum concentrations. *Crit Care Med*. 2004;32:986-91.
- Gadallah MF, Lynn M, Work J. Case report: Mannitol nephrotoxicity syndrome: Role of hemodialysis and postulate of mechanisms. *Am J Med Sci*. 1995;309:219-22.
- Visweswaran P, Massin EK, Dubose TD Jr. Mannitol-induced renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:1028-33.

29. Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P. Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69:153-9.
30. Manninen PH, Lam AM, Gelb AW, Brown SC. The effect of high-dose mannitol on serum and urine electrolytes and osmolality in neurosurgical patients. *Can J Anaesth*. 1987;34:442-6.
31. Berger S, Schrer L, Hartl R, Messmer K, Baethmann A. Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol. *Neurosurgery*. 1995;37:98-107.
32. Van Hengel P, Nikken JJ, de Jong GM, Hesp WL, van Bommel EF. Mannitol-induced acute renal failure. *Neth J Med*. 1997;50:21-4.
33. McManus ML, Soriano SG. Rebound swelling of astroglial cells exposed to hypertonic mannitol. *Anesthesiology*. 1998;88:1586-91.
34. Zeng HK, Wang QS, Deng YY, Jiang WQ, Fang M, Chen CB, et al. A comparative study on the efficacy of 10% hypertonic saline and equal volume of 20% mannitol in the treatment of experimentally induced cerebral edema in adult rats. *BMC Neurosci*. 2010;11:153.
35. Kaufmann AM, Cardoso ER. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg*. 1992;77:584-9.
36. Stuart FP, Torres E, Fletcher R, Crocker D, Moore FD. Effects of single, repeated and massive mannitol infusion in the dog: Structural and function changes in the kidney and brain. *Ann Surg*. 1970;172:190-204.
37. Donato T, Shapira Y, Artru A, Powers K. Effect of mannitol on cerebrospinal fluid dynamics and brain tissue edema. *Anesth Analg*. 1994;78:58-66.
38. Hands R, Holcroft JW, Perron PR, Kramer GC. Comparison of peripheral and central infusions of 7.5% NaCl/6% dextran 70. *Surgery*. 1988;103:684-9.
39. Maningas PA, Mattox KL, Pepe PE, Jones RL, Feliciano DV, Burch JM. Hypertonic saline-dextran solutions for the prehospital management of traumatic hypotension. *Am J Surg*. 1991;157:482-91.
40. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, Mateer JR, Marx JA, Aprahamian C, et al. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. *Ann Surg*. 1991;213:482-91.
41. Mirski AM, Denchev ID, Schnitzer SM, Hanley FD. Comparison between hypertonic saline and mannitol in the reduction of elevated intracranial pressure in a rodent model of acute cerebral injury. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2000;12:334-44.
42. Zausinger S, Thal SC, Kreimeier U, Messmer K, Schmid-Elsaesser R. Hypertonic fluid resuscitation from subarachnoid hemorrhage in rats. *Neurosurgery*. 2004;55:679-86, discussion 86-87.
43. Oddo M, Levine JM, Frangos S, Carrera E, Maloney-Wilensky E, Pascual JL, et al. Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2009;80:916-20.
44. Vialet R, Albanese J, Thomachot L, Antonini F, Bourgooin A, Alliez B, et al. Isovolume hypertonic solutes (sodium chloride or Mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% Mannitol. *Crit Care Med*. 2003;31:1683-7.
45. Munar F, Ferrer AM, de Nadal M, Poca MA, Pedraza S, Sahuquillo J, et al. Cerebral hemodynamic effects of 7.2% hypertonic saline in patients with head injury and raised intracranial pressure. *J Neurotrauma*. 2000;17:41-51.
46. Bentsen G, Breivik H, Lundar T, Stubhaug A. Hypertonic saline (7.2%) in 6% hydroxyethyl starch reduces intracranial pressure and improves hemodynamics in a placebo-controlled study involving stable patients with subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34:2912-7.
47. Tseng MY, al-Rawi PG, Pickard JD, Rasulo FA, Kirkpatrick PJ. Effect of hypertonic saline on cerebral blood flow in poorgrade patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2003;34:1389-96.
48. Bentsen G, Breivik H, Lundar T, Stubhaug A. Predictable reduction of intracranial hypertension with hypertonic saline hydroxyethyl starch: A prospective clinical trial in critically ill patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Anaestheiol Scand*. 2004;48:1089-95.
49. Al-Rawi PG, Zygun D, Tseng MY, Hutchinson PJ, Matta BF, Kirkpatrick PJ. Cerebral blood flow augmentation in patients with severe subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;95:123-7.
50. Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke*. 1998;29:1550-5.
51. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke*. 2002;33:136-40.
52. Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology*. 2004;39:464-70.
53. Drobin D, Hahn RG. Kinetics of isotonic and hypertonic plasma volume expanders. *Anesthesiology*. 2002;96:1371-80.
54. Corso CO, Okamoto S, Leiderer R, Messmer K. Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock. *J Surg Res*. 1998;80:210-20.
55. Rizoli SB, Rhind SG, Shek PN, Inaba K, Filips D, Tiene H. The immunomodulatory effects of hypertonic saline resuscitation in patients sustaining traumatic hemorrhagic shock: a randomized, controlled, double blinded trial. *Ann Surg*. 2006;243:47-57.
56. Pascual JL, Khwaja KA, Ferri LE, Giannias B, Evans DC, Rzek T. Hypertonic saline resuscitation attenuates neutrophil lung sequestration and transmigration by diminishing leukocyte-endothelial interactions in a two-hit model of hemorrhagic shock and infection. *J Trauma*. 2003;54:121-30.
57. Schimetta W, Schöchl H, Kröll W, Pölz W, Pölz G, Mauritz W. Safety of hypertonic hyperoncotic solutions-A survey from Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2002;114:89-95.
58. Soupart A, Penninckx R, Namias B, Stenuit A, Perier O, Decaux G. Brain myelinolysis following hypernatremia in rats. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55:106-13.
59. Francony G, Fauvage B, Falcon D, Canet Ch. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med*. 2008;36:795-800.
60. Scalfani MT, Dhar R, Zazulia AR, Videen TO, Diringner MN. Effect of osmotic agents on regional cerebral blood flow in traumatic brain injury. *J Crit Care*. 2012;27, 526.e7-12.
61. Kamel H, Navi B, Nakagawa K, Hemphill JC. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment intracranial pressure: a meta-analysis of randomized trial. *Crit Care Med*. 2011;39:554-9.
62. Hays AN, Lazaridis C, Neyens R, Nicholas J, Gay S, Chalela JA, Osmotherapy: use among neurointensivists. *Neurocrit Care*. 2011;14:222-8.
63. Lazaridis Ch, Neyens R, Bodle J. High-osmolality saline in neurocritical care systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013;41:1353-60.
64. Mortalazavi M, Romeo A, Deep A, Griessenauer Ch, Shoja M, Tubbs R. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. *J Neurosurg*. 2012;116:210-21.
65. De Vivo P, Del Gaudio A, Ciritella P, Puopolo M, Chiarotti F, Mastronardi E. Hypertonic saline solution: a safe alternative to mannitol 18% in neurosurgery. *Miner Anesthesiol*. 2001;67:603-11.

66. Larive LL, Rhoney DH, Parker D Jr, Coplin WM, Carhuapoma JR. Introducing hypertonic saline for cerebral edema: an academic center experience. *Neurocrit Care*. 2004;1:435-40.
67. Yildizdas D, Alturbasak S, Celik U, Herguner O. Hypertonic saline treatment in children with cerebral edema. *Indian Pediatr*. 2006;43:771-9.
68. Qureshi AI, Suarez JI, Castro A, Bhardwaj A. Use of hypertonic saline/acetate infusion in treatment of cerebral edema in patients with head trauma: experience at a single center. *J Trauma*. 1999;47:659-65.
69. Rozet I, Tontisirin N, Muangman S, Vavilala MS, Souter MJ. Effect of equiosmolar solutions of mannitol versus hypertonic saline on intraoperative brain relaxation and electrolyte balance. *Anesthesiology*. 2007;107:697-704.
70. Wu C-T, Chen L-C, Kuo C-P. A comparison of 3% hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial brain tumor surgery. *Anesth Analg*. 2010;110:903-7.
71. Gemma M, Cozzi S, Tommasino C, Mungo M, Calvi MR, Cipriani A. 75% hypertonic saline versus 20% mannitol during elective neurosurgical supratentorial procedures. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1997;9:329-34.
72. Vilas Boas WW, Marques MB, Alves A. Hydroelectrolytic balance and cerebral relaxation with hypertonic isoncotic saline versus mannitol (20%) during elective neuroanesthesia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011;61:456-68.
73. Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW. Prehospital resuscitation of hypotensive trauma patients with 7.5% NaCl versus 7.5% NaCl with added dextran: a controlled trial. *J Trauma*. 1993;34:622-32.
74. 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. *Crit Care Med*. 2011;39:554-9.
75. Bulger EM, Cuschieri J, Warner K, Maier RV. Hypertonic resuscitation modulates the inflammatory response in patients with traumatic hemorrhagic shock. *Ann Surg*. 2007;245:635-41.
76. Baker AJ, Rhind SG, Morrison LJ, Black S, Crnko NT, Shek PN, et al. Resuscitation with hypertonic saline-dextran reduces serum biomarker levels and correlates with outcome in severe traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma*. 2009;26:1227-40.
77. Bulger EM, May S, Brasel KJ, Schreiber M, Kerby JD, Tisherman SA, et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;30:1455-64.
78. Gupta N, Pandia MP, Desh HH. Research studies that have influenced practice of neuroanesthesiology in recent years: a literature review. *Indian J Anaesth*. 2013;57:117-26.
79. Battison C, Andrews PJ, Graham C, Petty T. Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med*. 2005;33:196-202.
80. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, et al. Relationship of brain tissue PO<sub>2</sub> to outcome after severe TBI. *Crit Care Med*. 1998;26:1576-81.
81. Van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Suazo JA. Brain oxygen tension in severe TBI. *Neurosurgery*. 2000;46:868-76.
82. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, Garuffe Am, Guillaumondegui O, Maloney-Wilensky E. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg*. 2005;103:805-11.
83. Longstreth WT Jr, Bernick C, Fitzpatrick A, Cushman M, Knepper L, Lima J, et al. Frequency and predictors of stroke death in 5,888 participants in the Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2001;56:368-75.
84. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. *RANTTAS Investigators Stroke*. 1998;29:447-53.
85. Diringner M, Zarzulia A. Osmotic therapy, fact and fiction. *Neurocrit care*. 2004;2:219-34.
86. Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke*. 1998;29:1550-5.
87. Himmelseher S, Pfenninger E, Morin P, Kochs E. Hypertonic-hyperoncotic saline differentially affects healthy and glutamate-injured primary rat hippocampal neurons and cerebral astrocytes. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2001;13:120-30.
88. Toung TJK, Hurn PD, Traystman RJ, Bhardwaj A. Global brain water increases after experimental focal cerebral ischemia: effect of hypertonic saline. *Crit Care Med*. 2002;30:644-9.
89. Bhardwaj A, Harukuni I, Murphy SJ, Alkayed NJ, Crain BJ, Koehler RC, et al. Hypertonic saline worsens infarct volumen after transient focal ischemia in rats. *Stroke*. 2000;31:1694-701.
90. Diringner MN, Scalfani MT, Zazulia AR, Videen TO, Dhar R. Cerebral hemodynamic and metabolic effects of equi-osmolar doses mannitol and 23.4% saline in patients with edema following large ischemic stroke. *Neurocrit Care*. 2011;14:11-7.
91. Adams Jr HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic, Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38:1655-711.
92. Ziai WC, Toung TJ, Bhardwaj A. Hypertonic saline: first-line therapy for cerebral edema. *J Neurol Sci*. 2007;261:157-66.
93. Tseng MY, Al-Rawi PG, Pickard JD, Rasulo FA, Kirkpatrick PJ. Effect of hypertonic saline on cerebral blood flow in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2003;34:1389-97.
94. Al-Rawi PG, Zygun D, Tseng MY, Hutchinson PJ, Matta BF, Kirkpatrick PJ. Cerebral blood flow augmentation in patients with severe subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;95:123-7.
95. Al-Rawi PG, Tseng MY, Richards HK, Nortie J, Timofeev I, Matta BF, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Hypertonic saline in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage improves cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and pH. *Stroke*. 2010;41:122-8.
96. Bentsen G, Breivik H, Lundar T, Stubhaug A. Predictable reduction of intracranial hypertension with hypertonic saline hydroxyethyl starch: a prospective clinical trial in critically ill patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:1089-95.
97. Al-Rawi PG, Zygun D, Tseng MY, Hutchinson PJ, Matta BF, Kirkpatrick PJ. Cerebral blood flow augmentation in patients with severe subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 2005;95:123-7.
98. Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A. Malignant cerebral edema in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage associated with hypertonic saline infusion: a rebound phenomenon? *J Neurosurg Anesthesiol*. 1998;10:188-92.
99. Qureshi A, Wilson D, Traystman RJ. Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: comparison between mannitol and hypertonic saline. *Neurosurgery*. 1999;44:1055-63.
100. Tseng MY, Al-Rawi PG, Czornyka M, Hutchinson PJ, Richards H, Pickard JD, et al. Enhancement of cerebral blood flow using systemic hypertonic saline therapy improves outcome in patients with poor-grade spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007;107:274-82.