



**UNIVERSIDAD NACIONAL
PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



UNIDAD DE POSTGRADO

**EFICACIA DEL MANITOL AL 20% VERSUS
SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA AL 3% EN LA
HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL EN
PACIENTES ADULTOS CON TRAUMATISMO
ENCÉFALO CRANEANO SEVERO EN EL
HOSPITAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO
2018 - 2019.**

TRABAJO ACADÉMICO

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD
*NEUROCIRUGÍA***

AUTOR:

Med. Cirujano VILLENA PAIRAZAMÁN FERMÍN FELIPE

LAMBAYEQUE, JULIO 2019



**UNIVERSIDAD NACIONAL
PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



UNIDAD DE POSTGRADO

**EFICACIA DEL MANITOL AL 20% VERSUS SOLUCIÓN
SALINA HIPERTÓNICA AL 3% EN LA HIPERTENSIÓN
INTRACRANEAL EN PACIENTES ADULTOS CON
TRAUMATISMO ENCÉFALO CRANEANO SEVERO EN
EL HOSPITAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO 2018 -
2019.**

TRABAJO ACADÉMICO

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD
*NEUROCIRUGÍA***

Med. Cirujano Fermín Felipe Villena Pairazamán
Autor

Dr. Carlos Díaz Paredes
Asesor

Dr. Felipe Ulco Anhuaman
Asesor

DEDICATORIA

- *A mis padres por la educación, los valores inculcados, el amor y apoyo moral e incondicional, que me permitieron crecer y estudiar esta especialidad. A mis maestros de toda la carrera, por sus enseñanzas.*

Fermín Felipe Villena Pairazamán

AGRADECIMIENTOS

- ❖ Agradecemos a Dios por protegernos siempre y darnos fuerzas para soportar adversidades.
- ❖ Al Dr. Carlos Díaz Paredes, asesor del presente trabajo por su apoyo durante el proceso del trabajo de investigación.
- ❖ A todos los maestros de la especialidad de Neurocirugía, que formaron parte de mi vida profesional, por sus conocimientos, consejos y motivación.

INDICE

CONTENIDO	PÁGINAS
I Generalidades	6
II. Aspecto de la investigación	8
2.1 Realidad problemática	8
2.1.1 Planteamiento del problema	9
2.1.2 Formulación del problema	9
2.1.3 Justificación e importancia del estudio.	9
2.1.4 Objetivos	9
2.1.4.1 Objetivo general	9
2.1.4.2 Objetivos específicos	10
2.2 Marco teórico	10
2.2.1 Antecedentes del problema	10
2.2.2. Base teórica	12
2.2.3 Variables	16
2.2.4 Hipótesis	16
2.2.5 Definición de términos operacionales	16
2.2.6 Operacionalización de variables.	17
2.3. Marco metodológico	18
2.3.1 Población y muestra de estudio	18
2.3.2 Materiales, técnicas e instrumento de recolección de datos	19
2.3.3 Análisis estadísticos de los datos.	19
2.3.4 Aspectos éticos	20
III. aspectos administrativos	21
3.1 Cronograma de actividades	21
3.2 Presupuesto y recursos	21
3.3 Financiamiento	22
IV. Referencias bibliográficas	22

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA – UNPRG.

I. GENERALIDADES.

1.1 Título:

- ✓ Eficacia del Manitol al 20% versus Solución Salina Hipertónica al 3% en la hipertensión intracraneal en pacientes adultos con traumatismo encéfalo craneano severo en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo 2018 - 2019.

1.2 Autor y asesor:

- ✓ Autor: Dr. Fermin Felipe Villena Pairazaman: Médico residente del servicio de Neurocirugía del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga.
- ✓ Asesor: Dr. Felipe Ulco Anhuaman: Medico Anestesiólogo – Maestría en Epidemiología.

1.3 Firma de autores y asesor.

1.4 Tipo de Investigación:

- ✓ Cohortes Retrospectivo.

1.5 Área y Línea de Investigación.

- ✓ Neurocirugía.

1.6 Localidad e institución de ejecución.

- ✓ Localidad: Chiclayo.

1.7 Duración de ejecución del Proyecto.

- ✓ 10 meses (según cronograma).
- ✓ Fecha de inicio: Marzo 2019.
- ✓ Fecha de término: Diciembre 2019.

1.8 Resumen.

- ✓ **Introducción:** La TBI acompañada por un aumento de la presión intracraneal (PIC) es una emergencia neurológica que requiere un manejo rápido y apropiado. El fluido hiperosmolar es el tratamiento principal en el tratamiento inicial del aumento de la PIC. El manitol y la solución salina hipertónica son fluidos hiperosmolar que generalmente se usan. No hay una recomendación específica con respecto a la elección entre los dos fluidos. Los estudios actuales indican que ambos fluidos son igualmente efectivos para reducir la PIC.
- ✓ **Objetivo:** Valorar la eficacia del Manitol 20% versus la Solución Salina Hipertónica 3% en la hipertensión intracraneal en pacientes adultos con traumatismo encéfalo craneano severo en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo 2018 - 2019.
- ✓ **Métodos:** Se realizara la revisión de historias clínicas de pacientes con diagnostico de traumatismo encéfalo craneano severo con hipertensión endocraneana que recibieron tratamiento con Manito al 20% y Solución salina hipertónica al 3%.

II. ASPECTOS DE LA INFORMACIÓN.

2.1 REALIDAD PROBLEMÁTICA.

2.1.1 Planteamiento del Problema.

La lesión cerebral traumática grave (TBI, por sus siglas en inglés) sigue siendo un problema de salud pública importante en todo el mundo. La incidencia global combinada de TBI para todas las edades es de hasta 349 por 100,000 personas-año ¹ y posee una alta tasa de mortalidad ^{2,3}. Característicamente, los sobrevivientes al TBI sufren diversos grados de discapacidad neurológica ^{3,4}. La presión intracraneal (PIC) es un factor predictivo importante del deterioro neurológico en los pacientes con TBI, y el aumento de la PIC se asocia con un mal resultado neurológico ⁵. La terapia hiperosmolar se considera el pilar del tratamiento de la PIC elevada en la TBI, mientras que el manitol ha sido durante mucho tiempo el estándar de referencia para controlar la hipertensión intracraneal ^{6,7}. Recientemente, se han identificado muchos efectos adversos del manitol, como la insuficiencia renal aguda, la elevación de la PIC por rebote y la hipovolemia ⁷⁻⁹. Como un enfoque terapéutico alternativo, la solución salina hipertónica (HS) se ha utilizado para tratar pacientes con edema cerebral y elevación de la PIC. Los puntos de vista de los metanálisis anteriores tienden a sostener que la HS es más efectiva que el manitol para reducir la PIC, pero la cuarta edición de las “Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury” Brain Trauma Foundation, declara que “hay evidencia disponible insuficiente de estudios comparativos para respaldar una recomendación formal” y también faltan pruebas para respaldar la aplicación de cualquier fármaco hiperosmolar específico para pacientes con lesión cerebral traumática grave ¹⁰. Por lo tanto, este estudio compara aún más las fortalezas y debilidades del manitol frente a la solución salina hipertónica para el tratamiento de la PIC elevada resultante de una TBI.

2.1.2 Formulación del Problema.

¿Es mas eficaz el Manitol 20% que la Solución Salina Hipertónica 3% en la hipertensión intracraneal en pacientes adultos con traumatismo encéfalo craneano severo en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo 2018 - 2019?

2.1.3 Justificación e importancia del estudio.

El caso de lesión cerebral traumática (TBI, por sus siglas en inglés) se encuentra comúnmente en la sala de emergencias. La TBI acompañada por un aumento de la presión intracraneal (PIC) es una emergencia neurológica que requiere un manejo rápido y apropiado. El fluido hiperosmolar es el tratamiento principal en el tratamiento inicial del aumento de la PIC. El manitol y la solución salina hipertónica son fluidos hiperosmolar que generalmente se usan. No hay una recomendación específica con respecto a la elección entre los dos fluidos. Los estudios actuales indican que ambos fluidos son igualmente efectivos para reducir la PIC. Con respecto a la superioridad entre los dos fluidos, es difícil de determinar debido a la heterogeneidad de los estudios existentes. Por lo tanto, los médicos deben elegir entre fluidos hiperosmolar según las indicaciones y existen contraindicaciones en pacientes con TBI. Este trabajo busca encontrar cuál de los fluidos hiperosmolares es el más eficaz para el tratamiento inicial de hipertensión intracraneal, para actuar de manera eficiente frente a este problema de salud, así mismo mejorar la sobrevida de los pacientes

2.1.4 Objetivos.

A. General:

- ✓ Valorar la eficacia del Manitol 20% versus la Solución Salina Hipertónica 3% en la hipertensión intracraneal en pacientes adultos con traumatismo encéfalo craneano severo en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo 2018 - 2019.

B. Específicos:

- ✓ Determinar los efectos beneficiosos del Manitol 20% y la Solución Salina Hipertónica 3% sobre la hipertensión intracraneal en pacientes adultos con traumatismo encéfalo craneano severo en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo 2018 - 2019.
- ✓ Identificar los efectos secundarios del Manitol 20% y la Solución Salina Hipertónica 3% en la hipertensión intracraneal en pacientes adultos con traumatismo encéfalo craneano severo en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo 2018 - 2019.

2.2 MARCO TEÓRICO.

2.2.1 Antecedentes del Problema.

En este estudio, evaluamos la solución salina hipertónica y el manitol desde seis aspectos: reducción de la presión intracraneal, control de la presión intracraneal, sodio sérico, osmolalidad sérica, mortalidad y resultado de la función neurológica. Una comparación de los dos fármacos indica que tienen una capacidad cercana para mejorar la función y disminuir la mortalidad. Estos resultados están en línea con el punto de vista de Burgess et al. y Berger et al. ^{11, 12}.

Con respecto a la reducción de la presión intracraneal, no parece haber una ventaja significativa de un agente hipertónico específico. Al revisar la investigación previa, cuatro estudios demostraron, al igual que el nuestro, que no hay una diferencia estadísticamente significativa en la capacidad para reducir la presión intracraneal entre el HS y el manitol ¹¹⁻¹⁴. Al comparar diferentes nodos de tiempo del tratamiento, otros dos estudios concluyeron que se obtienen mayores efectos de reducción de la PIC a partir de la solución salina hipertónica ^{15, 16}. Sin embargo, en estos dos estudios, los diferentes tiempos de duración del manitol y la solución salina hipertónica y los tiempos de reducción de la PIC máximas dispares pueden haber sesgado los resultados ^{17,18}. Otras dos revisiones sistemáticas

utilizaron criterios de inclusión diferentes de los nuestros, y ambas favorecieron la solución salina hipertónica sobre el manitol ^{17, 19}. Sin embargo, esos resultados también se vieron limitados por la inclusión de diversos diseños de estudio y diversas poblaciones de estudio. En contraste, nuestro metanálisis siguió un conjunto más meticuloso de criterios de exclusión, y específicamente incluyó estudios sobre lesión cerebral traumática.

El cambio de la presión intracraneal se correlaciona con el flujo sanguíneo cerebral, la presión de perfusión cerebral, la circulación del líquido cefalorraquídeo, etc. También se puede utilizar como un importante pronosticador de pacientes con TBI ⁵. El umbral de tratamiento de la PIC ha cambiado con el tiempo a medida que aparecían nuevas pruebas, cada vez más precisas y más fuertes. La cuarta edición de las Pautas para el tratamiento de la lesión cerebral traumática severa recomendó ICP > 22 mmHg como un umbral de ICP de tratamiento, porque los valores superiores a este nivel aumentarían la mortalidad ¹⁰. En este metanálisis, no hay diferencias en la mejora de la función y la disminución de la mortalidad entre el uso de solución salina hipertónica y manitol. Podría deberse en parte al hecho de que la mayoría de los estudios previamente no establecieron este valor numérico como el umbral de tratamiento de la PIC. Por supuesto, se necesita más investigación para probar el supuesto.

En cuanto al control de la presión intracraneal, las ventajas obvias se materializan en el uso de solución salina hipertónica, que es consistente con los hallazgos anteriores. Eskandari et al., En un estudio que incluyó a 11 pacientes adultos con TBI con hipertensión intracraneal, que recibieron un 14,6% de inyecciones de HS después de que todas las otras terapias médicas fracasaran, concluyeron que los pacientes con TBI con hipertensión intracraneal refractaria pueden tratarse de manera segura y eficaz Solución salina hipertónica ²⁰. Aun así, las preocupaciones sobre la seguridad de la solución salina hipertónica en aplicaciones clínicas aún persisten. En el presente estudio, hubo aumentos significativos tanto de sodio en suero como de osmolalidad después de la inyección de solución salina hipertónica. Se ha informado que los estados hiperosmolar causan

daño, aunque no se registraron eventos adversos en los ensayos incluidos aquí. Los cambios rápidos en el sodio sérico se han considerado como un factor causante de la mielinólisis pontina central. Pietrini et al. indicó que la corrección de sodio sérico anormal debe ser inferior a 10 mEq / L, incluso en caso de hiponatremia de inicio agudo ²¹. Un estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico de Erdman et al. sugirió un vínculo positivo entre la hipernatremia severa y la lesión renal aguda (IRA), con un riesgo de IRA que aumenta dramáticamente cuando el sodio sérico supera los 155 mmol / L ²². Intentamos recopilar datos sobre la creatinina o el nitrógeno ureico para evaluar el efecto de la hiperosmolalidad en la función renal. Desafortunadamente, solo dos estudios informaron datos detallados sobre el indicador de creatinina o nitrógeno ureico ^{23, 24}. Para comprender mejor el daño de la hiperosmolalidad en el cuerpo, el sodio sérico y la osmolalidad sérica deben notarse con mayor frecuencia en investigaciones posteriores; los eventos adversos también deben ser enumerados en el informe. Además, se necesitan más estudios y más ensayos clínicos para determinar la concentración óptima de solución salina hipertónica en el tratamiento de la hipertensión intracraneal traumática.

Este metaanálisis tiene varias limitaciones. Primero, los estudios incluidos fueron limitados tanto en el tamaño de la muestra como en la calidad. En segundo lugar, aunque todos los ensayos controlados aleatorios incluidos tuvieron como objetivo comparar la eficacia, entre la solución salina hipertónica y el manitol, de reducir la presión intracraneal, la dosificación y la formulación del fármaco, el momento de inicio del tratamiento y la definición de un tratamiento ICP exitoso. heterogéneo. Además, se incluyeron en este análisis cinco ensayos controlados cruzados y tres estudios que incluyeron pacientes neuroquirúrgicos sin TCE. Todo lo anterior puede llevar a sesgos en nuestros resultados.

2.2.2 Base Teórica.

En el caso de un aumento de la PIC, la administración rápida y precisa para reducir la PIC se debe realizar de inmediato ²⁵. La reducción de la PIC se

puede lograr de dos maneras: conservadora y quirúrgica ²⁵. En la mayoría de los casos de hemorragia intracraneal, la operación es una terapia definitiva para reducir la PIC mediante evacuación del hematoma ²⁶. La indicación de la operación depende de la causa de la TBI y del estado del paciente, particularmente del estado neurológico, el estado radiológico y la medición de ICP ²⁷. La indicación de la operación en EDH es si el volumen > 30 cc, independientemente de la puntuación de GC ²⁸. En este caso, un EDH con un volumen inferior a 30 cc y menos de 15 mm de grosor o con menos de 5 mm de línea media (MLS) en pacientes con una puntuación GCS mayor que 8 sin déficit focal, puede manejarse de manera no operativa con una observación neurológica cercana ²⁸. Mientras tanto, la indicación de la operación en el hematoma subdural (SDH) es una SDH aguda con un grosor superior a 10 mm o un desplazamiento de la línea media mayor que La exploración tomográfica computarizada (TC) de 5 mm debe ser evacuada quirúrgicamente, independientemente de la puntuación GCS del paciente ²⁹. En el caso de hematoma intracraneal (HIC), la indicación es si los pacientes presentan signos de deterioro neurológico progresivo relacionado con la lesión, refracción médica. hipertensión intracraneal, o signos de efecto de masa en la tomografía computarizada (TC). 15 Pacientes con puntuaciones GCS de 6 a 8 con contusiones frontales o temporales mayores de 20 cc en el vo Los volúmenes con un desplazamiento de la línea media de al menos 5 mm y / o la compresión cisternal en la tomografía computarizada, y los pacientes con cualquier lesión de más de 50 cc de volumen también deben tratarse operativamente ²⁹.

El tratamiento conservador se puede realizar inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico o si no se puede realizar el procedimiento quirúrgico ³⁰. El tratamiento conservador, como la posición de cabeza arriba a 30 °, la hiperventilación, la hipotermia y el uso de líquido hiperosmolar ²⁷. La posición de cabeza arriba tiene efectos beneficiosos sobre la presión intracraneal (PIC) al mejorar la presión arterial media (PAM), la presión de las vías respiratorias, la presión venosa central y el desplazamiento del líquido cefalorraquídeo ³¹. Otro enfoque en la terapia conservadora incluye

hipotermia de inducción leve (MIH) definida como Mantenimiento de la temperatura corporal a 32-35 °C. El objetivo de MIH es reducir la tasa metabólica, especialmente en el tejido intracraneal, que ejerce una neuroprotección significativa y atenúa el daño cerebral secundario después de una TBI ^{32,33}. Además de la MIH, la hiperventilación profiláctica se puede administrar al paciente con una TBI. La hiperventilación disminuye la presión intracraneal (PIC) por la inducción de la vasoconstricción cerebral con una disminución subsiguiente en el volumen de sangre cerebral ³⁵. La hiperventilación profiláctica objetivo debe alcanzar niveles de PaCO₂ de 25 a 28 ³⁴.

Con el fin de reducir la presión intracraneal con mayor eficacia, a menudo se utiliza líquido hiperosmolar. El principio de este tratamiento sigue la ley de difusión en la que el líquido edematoso se absorberá en el compartimento intravascular debido a la mayor osmolaridad causada por la administración de líquido hiperosmolar ³⁶. Sin embargo, debido a su potencial para causar atrofia cerebral, es obligatorio el monitoreo cercano durante el período de administración. El uso principal de los fluidos hiperósmos es en la diferencia de presión osmótica entre lo intravascular y lo intersticial. Dos tipos de fluidos hiperosmolar comúnmente utilizados son el manitol y la solución salina hipertónica.

Manitol.

El manitol, 1,2,3,4,5,6-hexanoheptol (C₆H₁₄ (OH)₆), es un poliol natural (alcohol de azúcar) que se usa principalmente por sus propiedades diuréticas osmóticas ³⁷. Debido a su incapacidad para pasar a través del endotelio, el manitol reduce la PIC y aumenta la presión osmótica intravascular que atrae el líquido extracelular hacia el compartimento intravascular. Inicialmente, el manitol reduce la viscosidad de la sangre a través del aumento del volumen de plasma, lo que resulta en un aumento del flujo microvascular y la oxigenación del tejido. El aumento de la perfusión tisular conduce a un reflejo de vasoconstricción que limita el suministro de sangre al tejido cerebral y, por lo tanto, disminuye la PIC. Mientras tanto, debido a su gran tamaño y su incapacidad para difundirse a través de la capa endotelial, el manitol causa un aumento en la presión

osmótica intravascular, ampliando el gradiente osmótico entre el compartimento intravascular y extra vascular. Con el tiempo, el líquido edematoso se introducirá en el vaso sanguíneo y contribuirá en gran medida a reducir la PIC.

Las preparaciones clínicas de manitol tienen una solución estéril de 10% y 20% .²¹ La dosis habitual de manitol (0.5-1 g / kg) se administró durante 5-15 minutos y se pudo repetir cada 4-6 horas ³⁸. La disminución de La ICP se produjo dentro de los 30 a 45 minutos posteriores a la administración de manitol y duró 6 horas ³⁹. La administración de manitol se contradice en pacientes con hipotensión e insuficiencia renal debido a que el mecanismo funciona como un diurético y una vía de excreción a través del riñón ³⁹. La administración repetida de manitol puede causar fenómenos de rebote, un aumento en la PIC debido a la acumulación de manitol en el líquido extracelular ³⁷. Debido a estos efectos secundarios, el proceso de discontinuación se lleva a cabo gradualmente reduciendo la dosis ³⁷.

Solucion salina hipertónica.

La solución salina hipertónica es una solución salina que contiene del 1% al 23,4% de cloruro de sodio ⁴⁰. La solución salina hipertónica que se usa comúnmente es del 3%, 5%, 7.5% y 23.4% ³⁸. El mecanismo de acción de esta solución es principalmente lo mismo que la infusión de manitol que aumenta la presión osmótica intravascular. La ventaja de la solución salina hipertónica es que el líquido se puede administrar para pacientes hipotensos con ICP incrementada ³⁷. Debido a que la solución salina hipertónica no tiene efectos de diuresis como manitol ³⁷. Además, la solución salina hipertónica puede inhibir el mecanismo de cascada inflamatoria que previene la lesión cerebral secundaria También mejora los neurotransmisores y restaura los niveles de electrolitos en el tejido cerebral ^{41,42}. Sin embargo, el uso de solución salina hipertónica debe considerarse en pacientes con un estado crónico de hipernatremia e hiponatremia porque puede causar el síndrome de desmielinización ³⁸. Por lo tanto , la evaluación periódica del suero electrolítico puede ser necesaria para evitar los efectos secundarios. El fenómeno de rebote es menos común en la administración de solución salina hipertónica en comparación con el

manitol. Es debido a que el coeficiente para penetrar la barrera cerebral en solución salina hipertónica es más alto que el manitol ⁴³.

2.2.3 Variables.

- ✓ Variable independiente: Hipertensión Intracraneana.
- ✓ Variable dependiente: Manitol, Solución salina hipertónica 3%.

2.2.4 Hipótesis.

- ✓ H0: El Manitol 20% no es más eficaz que la Solución Salina Hipertónica 3% en la hipertensión intracraneal en pacientes adultos con traumatismo encéfalo craneano severo.
- ✓ H1: El Manitol 20% si es más eficaz que la Solución Salina Hipertónica 3% en la hipertensión intracraneal en pacientes adultos con traumatismo encéfalo craneano severo.

2.2.5 Definición de términos operacionales.

- ✓ Manitol al 20%: El manitol, 1,2,3,4,5,6-hexanoheptol ($C_6H_{14}(OH)_6$), es un poliol natural (alcohol de azúcar) que se usa principalmente por sus propiedades diuréticas osmóticas.
- ✓ Solución salina hipertónica al 3%: solución salina que contiene del 1% al 23,4% de cloruro de sodio que aumenta la presión osmótica intravascular.
- ✓ Hipertensión Intracraneal: Síndrome producido por el aumento de la presión Intracraneana superando los mecanismos compensatorios que mantienen el equilibrio entre la sangre, líquido cefalorraquídeo y parenquima cerebral.
- ✓ Presión arterial media: Es la presión de perfusión de los órganos vitales
- ✓ Presión de perfusión Cerebral: es la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intracraneal (PIC). Normalmente el valor de la PIC es <10 mmHg y el valor de la PAM es de

95mmHg, con lo que la PPC óptima debería ser entre 80 y 100mmHg.

- ✓ Sodio sérico: Cantidad de sodio en sangre.
- ✓ Osmolaridad sérica: Concentración de las partículas osmóticamente activas contenidas en una disolución, expresada en osmoles o en miliosmoles por litro de disolvente.

2.2.6 Operacionalización de variables.

Variables.	Dimensiones.	Indicadores.	Subindicadores	Escala de medicion.
Traumatismo encefalocraeano.	Clinica.	Leve. Moderado. Severo.	ECG: 13 - 15 ptos. EG: 8 - 12 ptos. ECG: 3 - 8 ptos.	Ordinal.
Presion Intracraneal.		Normal. Hipertensión intracraneal.	< 15 mm Hg. > 20 mm Hg.	Ordinal.
Presion Arterial Medica.		Hipertension. Hipotension.	> 105 mm Hg. < 70 mm Hg.	Ordinal.
Presion de Perfusion Cerebral.		Hiperperfusion. Hipoperfusion.	> 100 mm Hg. < 80 mm Hg.	Ordinal.
Edad.	Epidemiologica.	Años cronológicos.	> 18 años. < 60 años.	Nominal.
Sexo.	Epidemiologica.	Según caracteres sexuales secundarios.	Masculino. Femenino.	Nominal.
Sodio Serico.		Hipernatremia. Hiponatremia.	> 145 meq/L. < 135 meq/L.	Ordinal.

2.3. MARCO METODOLÓGICO.

2.3.1 Diseño de Contrastación de la hipótesis.

Al concluir la investigación se espera encontrar una mayor eficacia de la solución salina hipertónica al 3% sobre el manitol al 20% en el manejo de la hipertensión intracraneal en pacientes adultos con traumatismo encefalocraneano severo en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo en el periodo 2018 – 2019.

2.3.2 Población y muestra.

A. POBLACIÓN.

La población está definida como los pacientes adultos con diagnóstico de traumatismo encefalocraneano severo con hipertensión intracraneal manejados con manitol al 20% o solución salina hipertónica al 3% en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo durante el periodo 2018 - 2019. Según registros estadísticos de este nosocomio durante el periodo antes mencionado, los pacientes hospitalizados con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico fueron 307.

B. MUESTRA.

El tamaño de la muestra se calculó con una proporción esperada de 50% (máximo tamaño de muestra), y un efecto de diseño de 2, haciendo un mínimo de 153 participantes. Además se adicionará un 20% por rechazos, haciendo un total final de 30.

C. METODOLOGÍA.

Diseño de estudio: El presente es un estudio cohortes, retrospectivo. Además de demostrar la eficacia del manitol y la solución salina hipertónica 3%, se determinarán los beneficios y desventajas sobre el sodio sérico, presión arterial media y presión de perfusión cerebral.

Criterios de selección: Se incluirán casos de pacientes entre 18 y 60 años, que tuvieron el diagnóstico de Traumatismo craneoencefálico severo con hipertensión intracraneal manejados con manitol al 20% o solución salina hipertónica al 3%. Se excluirán casos de pacientes con insuficiencia hepática, falla renal, falla cardíaca o shock hipovolémico.

Procedimientos: Se solicitará la lista de pacientes de los casos de los pacientes con el diagnóstico de traumatismo craneoencefálico severo. Posteriormente se revisarán las historias clínicas de dichos casos y serán seleccionados los que cumplan con los criterios de inclusión.

Plan de Análisis: La descripción inicial de las variables de estudio se realizará a través de la presentación de medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas y frecuencias absolutas y relativas para las categóricas. Se presentarán intervalos de confianza al 95% para las estimaciones de las variables de estudio principales.

Posteriormente se evaluará la eficacia del manitol al 20% versus la solución salina hipertónica al 3%, así como otras potenciales asociaciones con las otras variables de estudio, utilizando chi cuadrado de Pearson para comparar variables categóricas y t de student para comparar medias entre subgrupos de la población de estudio.

Se estimarán razones de prevalencia crudas y ajustadas como medidas de asociación entre las dos variables principales de estudio utilizando modelos lineales generalizados, bivariados y multivariados, con distribución de Poisson y función de enlace logarítmica.

ASPECTOS ÉTICOS.

- ✓ Se solicitara permiso al comité de ética del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo para la revisión de las historias clínicas y así mismo se mantendrán bajo secreto la identidad y los datos obtenidos de las mismas.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.

- ✓ **Cronograma de actividades.**

TIEMPO/ACTIVIDADES	2018									
	MESES									
	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
-Fase de Planeamiento										
I. Revisión Bibliográfica	X									
II. Elaboración del Proyecto	X									
III. Presentación del Proyecto y obtención de permisos/autorizaciones.	X	X								
-Fase de ejecución										
IV. Registro de Datos			x	x	x	x				
V. Análisis estadístico							X	X	X	X
VI. Interpretación de Datos										
-Fase de Comunicación										
VII. Elaboración del informe								X	X	
VIII Presentación del informe										X

3.2 PRESUPUESTO.

RECURSOS HUMANOS:

1.-	Asesor metodológico
2.-	Asesor temático
3.-	Asesor estadístico

RECURSOS FISICOS:	
1.-	Computadoras
2.-	Internet

RECURSOS TEGNOLOGICOS:	
1.-	EXCEL 2013.
2.-	SPSS 25.

N°	Útiles:	cantidad	Precio soles
1	1 Papel Bond A-4	1 millar	50
2	2 Lapiceros	40 unid	40
3	3 Folders	10 unid.	10
4	4 Corrector	20 unid	20
5	5 Grapas	unid	25
6	6 Perforador	1 unidad	10
7	7 Engrapador	1 unidad	10
8	8 USB	2 unid	100
9	9 Laptop	1 unid	1500
SUBTOTAL			1765

N°	Otros:		
1	Frasco de tinta negra HP	3 unid	180
2	Frascos tintas de color	3 unidades	220
SUBTOTAL			400

3.3 FINANCIAMIENTO.

El investigador asumirá el presupuesto de la investigación.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Nguyen R, Fiest KM, McChesney J, Kwon CS, Jette N, Frolkis AD, Atta C, Mah S, Dhaliwal H, Reid A, Pringsheim T, Dykeman J, Gallagher C (2016) The international incidence of traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 43: 774–785.
2. Reza A, Riahi E, Daneshi A, Golchini E (2018) The incidence of traumatic brain injury in Tehran, Iran. *Brain Inj* 32:487–492.
3. Turgeon AF, Lauzier F, Simard JF, Scales DC, Burns KEA, Moore L, Zygun DA, Bernard F, Meade MO, Dung TC, Ratnapalan M, Todd S, Harlock J, Fergusson DA, for the Canadian Critical Care Trials Group (2011) Mortality associated with withdrawal of life- sustaining therapy for patients with severe traumatic brain injury: a Canadian multicentre cohort study. *CMAJ* 183:1581–1588.
4. Diaz-Arrastia R, Kochanek PM, Bergold P, Kenney K, Marx CE, Grimes CJB, Loh LTCY, Adam LTCGE, Oskvig D, Curley KC, Salzer CW (2014) Pharmacotherapy of traumatic brain injury: state of the science and the road forward: report of the Department of Defense Neurotrauma Pharmacology Workgroup. *J Neurotrauma* 31:135–158.
5. Juul N, Morris GF, Marshall SB, Marshall LF (2000) Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. The executive Committee of the International Selfotel Trial. *J Neurosurg* 92:1–6.
6. Infanti JL (2008) Challenging the gold standard: should mannitol remain our first-line defense against intracranial hypertension? *J Neurosci Nurs* 40:362–368.
7. Diring MN (2016) The evolution of the clinical use of osmotic therapy in the treatment of cerebral edema. *Acta Neurochir Suppl* 121:3–6.
8. Wakai A, Roberts IG, Schierhout G (2007) Mannitol in acute traumatic brain Injury.

9. Boone MD, Oren-Grinberg A, Robinson TM, Chen CC, Kasper EM (2015) Mannitol or hypertonic saline in the setting of traumatic brain injury: what have we learned? *Surg Neurol Int* 6:177.
10. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kisson N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J (2017) Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. Fourth Edition *Neurosurgery* 80:6–15.
11. Burgess S, Abu-Laban RB, Slavik RS, Vu EN, Zed PJ (2016) A systematic review of randomized controlled trials comparing hypertonic sodium solutions and mannitol for traumatic brain injury: implications for emergency department management. *Ann Pharmacother* 50:291–300.
12. Berger-Pelleiter E, Emond M, Lauzier F, Shields JF, Turgeon AF (2016) Hypertonic saline in severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CJEM* 18:112–120.
13. 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. *Crit Care Med* 39:554–559.
14. 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. *Emerg Med J* 31:679–683.
15. Li M, Chen T, Chen SD, Cai J, Hu YH (2015) Comparison of equimolar doses of mannitol and hypertonic saline for the treatment of elevated intracranial pressure after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 94:e736.
16. Eichner E (1972) Problems associated with the rhythm method of contraception. *Am J Obstet Gynecol* 113:855.
17. Lazaridis C, Neyens R, Bodle J, DeSantis SM (2013) High-osmolarity saline in neurocritical care: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 41:1353–1360.
18. Ware ML, Nemani VM, Meeker M, Lee C, Morabito DJ, Manley GT (2005) Effects of 23.4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study. *Neurosurgery* 57:727–736.
19. Mortazavi MM, Romeo AK, Deep A, Griessenauer CJ, Shoja MM, Tubbs RS, Fisher W (2012) Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. *J Neurosurg* 116:210–221.
20. Eskandari R, Filtz MR, Davis GE, Hoesch RE (2013) Effective treatment of refractory intracranial hypertension after traumatic brain injury with repeated boluses of 14.6% hypertonic saline. *J Neurosurg* 119:338–346.
21. Pietrini V, Mozzani F, Crafa P, Sivelli R, Cademartiri F, Crisi G (2010) Central pontine and extrapontine myelinolysis despite careful correction

- of hyponatremia: clinical and neuropathological findings of a case. *Neurol Sci* 31:227–230.
22. Erdman MJ, Riha H, Bode L, Chang JJ, Jones GM (2017) Predictors of acute kidney injury in Neurocritical care patients receiving continuous hypertonic saline. *Neurohospitalist* 7:9–14.
 23. Cottenceau V, Masson F, Mahamid E, Petit L, Shik V, Sztark F, Zaaroor M, Soustiel JF (2011) Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 28:2003–2012.
 24. Qin DG, Huang WY, Yang L et al (2016) Hypertonic saline in treatment of intracranial hypertension caused by severe cerebral trauma after decompressive craniectomy. *Chin J Neuromed* 15: 1267–1273.
 25. Stevens RD, Shoykhet M, Cadena R. Emergency Neurological Life Support: Intracranial Hypertension and Herniation. *Neurocritical care*. 2015;23 Suppl 2:S76-82.
 26. Arifin M, Tjahjadi I, Faried A, Sutiono A. Perdarahan Epidural dan Fraktur Kompresi Tengkorak. Bandung: Sagung Seto; 2012.
 27. Haddad SH, Arabi YM. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2012;20:12.
 28. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, et al. Surgical management of acute epidural hematomas. *Neurosurgery*. 2006;58(3 Suppl):S7-15; discussion Si-iv.
 29. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, et al. Surgical management of acute subdural hematomas. *Neurosurgery*. 2006;58(3 Suppl):S16-24; discussion Si-iv.
 30. Garvin R, Venkatasubramanian C, Lumba-Brown A, Miller CM. Emergency Neurological Life Support: Traumatic Brain Injury. *Neurocritical care*. 2015;23 Suppl 2:S143-54.
 31. Porchet F, Bruder N, Boulard G, Archer DP, Ravussin P. [The effect of position on intracranial pressure]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 1998;17(2):149-56.
 32. Urbano LA, Oddo M. Therapeutic hypothermia for traumatic brain injury. *Current neurology and neuroscience reports*. 2012;12(5):580-91.
 33. Andrews PJ, Harris BA, Murray GD. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *The New England journal of medicine*. 2016;374(14):1385.
 34. Marion DW, Firlik A, McLaughlin MR. Hyperventilation therapy for severe traumatic brain injury. *New horizons (Baltimore, Md)*. 1995;3(3):439-47.
 35. Stocchetti N, Maas AI, Chieregato A, van der Plas AA. Hyperventilation in head injury: a review. *Chest*. 2005;127(5):1812-27.
 36. Hawthorne C, Piper I. Monitoring of Intracranial Pressure in Patient with Traumatic Brain Injury. *Frontier in Neurology* 2014;5:1-14.
 37. Shawkat H, Westwood M-M, Mortimer A. Mannitol: a review of its clinical

- uses. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2012;12(2):82-5.
38. Brophy GM, Human T, Shutter L. Emergency Neurological Life Support: Pharmacotherapy. Neurocritical care. 2015;23 Suppl 2:S48-68.
 39. Nissen AR, Weston RE, Kleeman CR. Mannitol. Western Journal of Medicine. 1979;131(4):277-84.
 40. Surani S, Lockwood G, Macias MY, Guntupalli B, Varon J. Hypertonic saline in elevated intracranial pressure: past, present, and future. Journal of intensive care medicine. 2015;30(1):8-12.
 41. Doyle JA, Davis DP, Hoyt DB. The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. The Journal of trauma. 2001;50(2):367-83.
 42. Hartl R, Medary MB, Ruge M, Arfors KE, Ghahremani F, Ghajar J. Hypertonic/hyperoncotic saline attenuates microcirculatory disturbances after traumatic brain injury. The Journal of trauma. 1997;42(5 Suppl):S41-7.
 43. Seppelt I. Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. Indian J Crit Care 2004;8(2):120-126.