

Review

Manitol: Una Perspectiva Histórica y Farmacológica

Mannitol: A Historical and Pharmacological Perspective

Manitol: Uma Perspectiva Histórica e Farmacológica

Omar Heredia-Orbegoso, MD.^{1,2}

¹Unidad de Cuidados Intensivos del Centro de Emergencias de Lima Metropolitana. Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Lima Perú

²Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima Perú

Autor Correspondiente: Gabriel Omar Heredia-Orbegoso. Unidad de Cuidados Intensivos del Centro de Emergencias de Lima Metropolitana. Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú. Correo electrónico: gabrielomarherediaorbegoso@gmail.com

Received: September 2025 / **Revised:** October 2025 / **Accepted:** November 2025 / **Published:** December 2025

Citation: Heredia-Orbegoso O. Mannitol: a historical and pharmacological perspective. Lat Am Neurointensive Care J. 2025;2(2):1-19

Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Resumen

Manitol es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la Hipertensión Intracraneal, para su correcto uso y administración, el conocimiento y entendimiento de su farmacología, es esencial para poder maximizar sus propiedades terapéuticas y beneficios clínicos, minimizando a la vez, sus efectos adversos. Este artículo hace una revisión histórica de los orígenes de la osmotherapia y el nacimiento del manitol como arsenal terapéutico en los cuidados neurocríticos, así mismo, revisa las principales características farmacológicas relacionadas con su acción osmótica.

Abstract

Mannitol is a widely used drug in the treatment of intracranial hypertension. For its correct use and administration, knowledge and understanding of its pharmacology are essential to maximize its therapeutic properties and clinical benefits while minimizing its adverse effects. This article presents a historical review of the origins of osmotherapy and the emergence of mannitol as a therapeutic tool in neurocritical care. It also reviews the main pharmacological characteristics related to its osmotic action.

Resumo

O manitol é um fármaco amplamente utilizado no tratamento da hipertensão intracraniana. Para seu uso e administração corretos, o conhecimento e a compreensão de sua farmacologia são essenciais para maximizar suas propriedades terapêuticas e benefícios clínicos, minimizando seus efeitos adversos. Este artigo apresenta uma revisão histórica das origens da osmoterapia e da emergência do manitol como ferramenta terapêutica em cuidados neurocríticos. Também revisa as principais características farmacológicas relacionadas à sua ação osmótica.

Palabras clave: manitol, solución hipertónica, edema cerebral.

Keywords: mannitol, hypertonic solution, cerebral edema.

Palavras-chave: manitol, solução hipertônica, edema cerebral.

Introducción

El manitol fue aislado por primera vez en el año 1806, por el químico francés Joseph Louis Proust¹, mientras éste estudiaba el maná, (de donde deriva su nombre) una sustancia blanca y dulce obtenida de la corteza del árbol del fresno, localizado en el mediterráneo, éste descubrimiento, le confiere al manitol una connotación bíblica, ya que al haber sido obtenido por primera vez del maná, hace que se relacione al manitol con la frase "el maná del cielo" un alimento dulce que caía del cielo para alimentar a los israelitas en su éxodo mientras cruzaban el desierto del Sinaí.²

Estructura Química

El manitol es un carbohidrato que se clasifica como un poliol o alcohol de azúcar, lo que significa que se absorbe más lentamente que el azúcar, es el poliol más abundante en la naturaleza y tiene una estructura química de 6 carbonos idéntica al del sorbitol, pero **con una diferencia estructural clave, el grupo hidroxilo ubicado en el segundo átomo de carbono está orientado hacia la izquierda, lo cual le confiere una potente propiedad diurética y osmótica.**¹ La fórmula molecular del manitol es $C_6H_{14}O_6$ y su peso molecular es de 182.17 g/mol, se funde a 165–168 °C y se hierve a 290–295 °C. El manitol en sí es ácido (pH 6,3), por lo que la es necesaria la adición de bicarbonato de sodio en formulaciones médicas para ajustar el pH.³

El manitol es una sustancia blanca, cristalina, inodora, no higroscópica, se cristaliza con facilidad y es estable a altas temperaturas (>160 °C). Tiene un sabor dulce, fresco, no induce hiperglicemia, no produce caries dentales y es aproximadamente la mitad de dulce que la sacarosa, lo cual lo hace útil como edulcorante, siendo empleado en la industria alimentaria. Debido a su propiedad osmótica (propiedad de retener agua), el manitol es utilizado como humectante e hidratante en productos. Se obtiene principalmente mediante la hidrogenación catalítica de la fructosa o la glucosa, sin embargo, se lo puede encontrar en bacterias, hongos, algas pardas y algunas plantas como las calabazas, apio, cebollas, hierbas, aceitunas, muérdago y líquenes.^{3,4}

Además de su uso en la industria cosmética y alimentaria, el manitol está aprobado por la FDA como fármaco pilar en el tratamiento de la Hipertensión Intracranial, y está incluido en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud.⁵

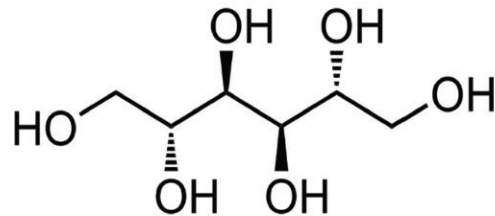


Fig.1 Estructura química del Manitol

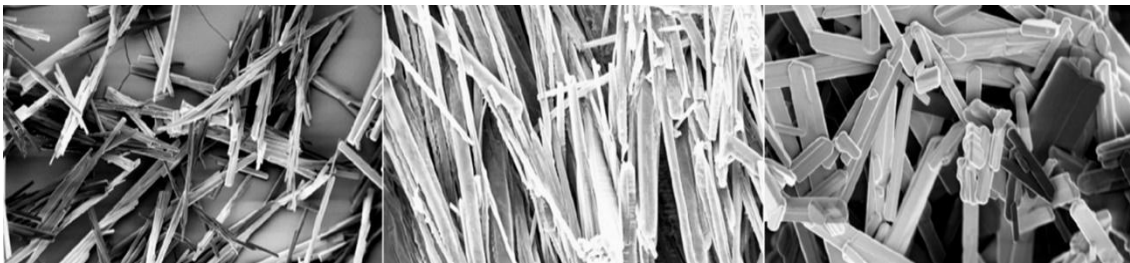


Fig. 2 Microscopía de barrido electrónico que muestra los cristales de manitol en sus diferentes formas Tomado de Yang Y et al, *Crystals*. 2022; 12(8):1080.

Manitol y la historia de los agentes hiperosmolares

Lewis Weed y el inicio de la osmoterapia

Corría el año 1919, cuando Lewis H. Weed y Paul S. McKibben publicaron “**Pressure changes in cerebrospinal fluid following injections of solutions of various concentrations**” y “**Experimental Alteration of Brain Bulk**”,^{6,7} dos trabajos que marcaron el inicio de la osmoterapia como tratamiento de la presión intracraneal elevada. En el primer trabajo Weed, en un afán por estudiar los mecanismos fisiológicos de la formación del líquido cefalorraquídeo (LCR), buscaba demostrar si la sal inyectada en altas concentraciones (cloruro de sodio hipertónico) se filtraba y aparecía luego en la composición del LCR, para ello, una aguja insertada en la cisterna lumbar de la médula espinal de gatos anestesiados recolectaría el LCR inmediatamente después de la administración intravenosa del cloruro de sodio hipertónico, sin embargo, para sorpresa de los investigadores, el saco tecal de la médula espinal se colapsaba y ya no podía obtenerse LCR a través de la aguja colocada en la cisterna lumbar, al notar ello, conectaron un manómetro a la aguja de punción lumbar para medir las presiones del líquido cefalorraquídeo y notaron lo siguiente: 1. Las inyecciones intravenosas de soluciones hipertónicas (cloruro de sodio concentrado, bicarbonato de sodio, sulfato de sodio y glucosa) provocaban un aumento inicial de la presión del LCR, seguido inmediatamente de una marcada disminución de esta presión, a menudo por debajo de cero. 2.

Las inyecciones de solución de Ringer no producía cambios duraderos en la presión del LCR. 3. Las inyecciones de soluciones hipotónicas (agua destilada) se acompañaban de un aumento marcado y sostenido de la presión del LCR. Dado que, el volumen de soluciones empleadas (hipertónicas e hipotónicas) era constante, Weed y McKibben plantearon que estos cambios en la presión del LCR eran consecuencia de

cambios osmóticos en la sangre, lo cual llevaba a un desplazamiento de fluidos entre la sangre y el cerebro y esto conllevaba a alteraciones en el volumen cerebral del cerebro.

Para verificar esta hipótesis Weed y McKibben realizaron un segundo trabajo donde nuevamente experimentaron con gatos anestesiados, los animales se dividieron en 2 grupos, un primer grupo con cráneo cerrado e intacto, y un segundo grupo en los cuales se les realizó trepanaciones de cráneo, luego, ambos grupos fueron expuestos a la inyección intravenosa de soluciones isotónicas, hipotónicas e hipertónicas. En el primer grupo, 30 minutos después de las inyecciones con soluciones de diferente osmolaridad, los animales fueron sacrificados y sus cerebros fijados en formalina, los resultados fueron los siguientes: 1. los cerebros post mortem expuestos a inyecciones intravenosas de Ringer isotónico parecían normales, 2. los cerebros post mortem expuestos a inyecciones de agua destilada estaban notablemente hinchados y 3. los cerebros post mortem expuestos a inyecciones intravenosas de soluciones hipertónicas mostraban una marcada disminución de volumen. En el segundo grupo de animales en los cuales se había realizado trepanaciones, se observó: 1. que el cerebro de los gatos sometidos a agua destilada, protruía a través del defecto óseo de la trepanación, 2. mientras que el cerebro de los gatos sometidos a soluciones hipertónicas al 30% descendía, por debajo de la superficie del cráneo trepanado. Estos hallazgos sirvieron para que Weed y McKibben pusieran en duda el concepto de que el cerebro era un órgano no comprimible. En vista de tales hallazgos, Lewis Weed recibió la colaboración de Harvey Cushing, quién asentó: “El hecho establecido por Weed y McKibben podría adaptarse a ciertas operaciones craneales, facilitándolas, al reducir la tensión y el volumen cerebral”.

Los tiempos de la Urea: La Predecesora del Manitol

En el año 1927, luego de los hallazgos de Weed y McKibben, Frank Fremont-Smith y Henry Forbes,⁸ midieron, en animales anestesiados, los cambios en la presión intraocular y en la presión del líquido cefalorraquídeo, luego de la inyección intraperitoneal de urea al 50% (urea hipertónica), los resultados fueron sorprendentes ya que la presión del líquido cefalorraquídeo, (registrada mediante la inserción de una aguja de 18 G en la cisterna magna) se hizo negativa después de la administración intraperitoneal de urea hipertónica, sin embargo, este hallazgo inicial quedó solo como anécdota, ya que el uso de soluciones hipertónicas, como la glucosa al 50%, sacarosa al 50%, cloruro hipertónico al 25%, y sulfato de magnesio al 50%, entraron en auge, pero éste “auge” sólo fue pasajero, debido a que cada una de estas soluciones presentaba alguna acción indeseable que limitaba o prohibía su uso. Reportes de descompensaciones cardíacas, respiratorias, renales y convulsiones habían sido reportados por el propio Lewis Weed. Al cloruro de sodio hipertónico al 30% se le atribuía un marcado efecto inicial en la reducción de la presión del líquido cefalorraquídeo, sin embargo, esta reducción inicial, era seguida de una hipertensión intracraneal de rebote que superaba la presión del líquido cefalorraquídeo inicial, y esto, era considerado causa de muerte en los pacientes⁹. Además, muchas de estas soluciones (sobre todo las azucaradas) sólo provocaban un discreto y pasajero efecto en la reducción de la presión intracraneal y producían el llamado “fenómeno de rebote”; estos efectos no deseados, hicieron que tales soluciones cayeran en desuso en la década de 1930 y su empleo como herramientas en el manejo de la presión intracraneal elevada se discontinuara, hasta por 3 décadas.^{10,11}

Para la década de 1930, se entendía que la acción de los agentes hipertónicos sobre la presión intracraneal era consecuencia de sus efectos diuréticos. Se creía que la diuresis generaba un gradiente osmótico para extraer líquido de los tejidos cerebrales. En Harvard, Foley había utilizado sal hipertónica no sólo administrada por

vía intravenosa, sino por vía rectal y oral, sosteniendo que la caída en la presión del líquido cefalorraquídeo era producto del gradiente osmótico generado por la acción purgante de la solución hipertónica.¹²

En 1950, Lowell Smythe (trabajando con monos) demostró que la urea hipertónica inyectada de manera intravenosa, tenía un efecto hasta 4.5 veces más potente y duradero en reducir la presión del LCR, cuando se la comparaba con soluciones hipertónicas azucaradas como la glucosa al 50% o la sacarosa al 50%, este efecto era más potente aun, cuando la solución de urea se administraba a mayor concentración y a mayor volumen.¹³ Este trabajo sirvió de sustrato para que, en el año 1956, casi 30 años después del efímero auge inicial de la osmoterapia de los años 20, se publicara **“Effect of Urea on Cerebrospinal Fluid Pressure in Human Subjects”** trabajo de Manucher Javid and Paul Settlage,¹⁴ quienes trataron con relativo éxito la presión intracraneal elevada en 21 pacientes humanos, 13 de ellos con neoplasias malignas intracerebrales y muchos de ellos tratados en el post operatorio con urea al 30%, este trabajo, marcaría el inicio de una serie de reportes por Javid y Settlage quienes para 1958 ya habían reportado 300 pacientes tratados con urea hipertónica,¹⁵ tal es así, que para inicios de la década de 1960 la urea hipertónica se había convertido en el tratamiento de elección para reducir la presión intracraneal elevada, siendo el primer agente hiperosmolar en gozar de un uso generalizado. Manucher Javid terminó empleando la urea hipertónica en más de 3200 pacientes tanto en el intraoperatorio como en el posoperatorio y además la usó en el manejo del traumatismo Encéfalo craneano. A pesar de la popularidad que alcanzó la urea hipertónica como agente hiperosmolar, ésta, presentaba algunos problemas que limitaron su uso:

1. La urea hipertónica tenía que ser preparada y enfriada justo antes de su administración ya que el calor la degradaba rápidamente.
2. Su uso tenía que estar a cargo de una enfermera entrenada en su manipulación ya que la extravasación de la urea provocaba necrosis de la piel.
3. Los altos niveles de urea alcanzados post administración endovenosa provocaban sangrados debido a coagulopatía inducida por disfunción plaquetaria urémica, esto limitaba grandemente su uso en pacientes con hemorragia intracraneal.
4. La urea penetraba dentro de los eritrocitos provocando hemólisis y hemoglobinuria debido a su efecto hiperosmolar.
5. La administración de grandes cantidades de urea provocaba anorexia, náuseas, vómitos y letargo en los pacientes.
6. Alteraciones en el EKG con incrementos de potasio eran advertidos con el uso de urea hipertónica.
7. Sin embargo, la principal limitante que tuvo el uso de urea hipertónica, fue el **sangrado intraoperatorio y el edema de rebote** que se producía en los pacientes neuroquirúrgicos.

Manitol y su aparición en la historia de la medicina humana

Los efectos adversos que producía el uso de urea hipertónica, hicieron que se buscara otro agente hiperosmolar (sin tantas limitantes en su uso), es así, que el manitol aparece como una alternativa a los agentes hiperosmolares de aquel entonces. Sin embargo, hay que precisar que el manitol no debuta en medicina por su virtud de reducir la presión intracraneal, sino más bien, por su potente efecto diurético. En 1957, William Hammond publica **“Osmotic diuresis as treatment of severe hyponatremia”**¹⁶ artículo donde se reconoce la utilidad del manitol en incrementar la pérdida de agua por la orina y así elevar los niveles de sodio en sangre, aliviando los síntomas neurológicos provocados por la hiponatremia, tanto es así, que en un año después Bernstein en 1958 publica el rol de manitol en tratar con éxito los estados de edema refractario en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis avanzada y síndrome nefrótico, en los cuales, se demostró que

el manitol añadido a la terapia diurética convencional incrementaba notablemente la excreción de agua, sodio y cloruro por la orina.¹⁷

Manitol y su utilidad en disminuir la Presión Intracraneal

Basados, en los estudios que establecían que la distribución del manitol se limitaba principalmente al espacio extracelular, con una excreción rápida de manera casi intacta (metabolismo nulo o casi nulo), y en la seguridad y ausencia de toxicidad que el manitol (al ser usado como diurético) había exhibido en humanos hasta ese entonces, Burton Wise y Norman Chater en 1961, plantearon usar el manitol como agente hiperosmolar para reducir la presión intracraneal, para ello experimentaron en perros anestesiados, en los cuales midieron la presión de líquido cefalorraquídeo a través de una aguja colocada en la cisterna magna del animal, el manitol no sólo demostró ser efectivo en reducir notoriamente la presión del líquido cefalorraquídeo, sino que, cuando éste, fue comparado con la urea hipertónica al 30% (agente hiperosmolar de elección en aquellos tiempos), el manitol demostró tener un efecto más duradero y potente, en reducir la presión intracraneal, pero sobre todo, manitol mostró tener un menor efecto en inducir edema de rebote, principal efecto adverso que se le atribuía a la urea y otros agentes osmóticos usados hasta aquel entonces.¹⁸ Los resultados favorables obtenidos con el uso de manitol en animales, sirvieron como sustrato para que ese mismo año Wise y Chater publicaran **“Use of hypertonic mannitol solutions to lower cerebrospinal fluid pressure and decrease brain bulk in man”**¹⁹ un primer reporte que narra la experiencia preliminar obtenida del uso del manitol al 25% en 24 seres humanos. Los primeros pacientes estudiados se encontraban en estado terminal debido a gliomas inoperables o recurrentes, en estos pacientes, se realizó un registro continuo de la presión del LCR, tras un registro basal inicial de 20 a 30 minutos, se administró una solución hipertónica de manitol, de 1,5 a 2 g/kg, la presión del LCR se redujo entre un 50 y 90 %, con retorno a los niveles iniciales en 5,5 a 8 horas después de su administración, y sin producir un rebote secundario por encima de los niveles control, por otro lado, se observó, que el manitol no sólo reducía el valor de la presión intracraneal, sino que antes de la caída de la PIC, ocurría una disminución de la amplitud de las pulsaciones "arteriales" del LCR. Para 1962 Wise y Chater, habían usado manitol al 25% en 70 pacientes con diversas patologías intracraneales, gliomas, meningiomas, adenomas hipofisarios, craneofaringiomas, aneurismas cerebrales, malformaciones arteriovenosas, abscesos cerebrales, hemorragia intracerebral, muchos de los cuales, recibieron el manitol hipertónico en el intraoperatorio, reduciendo la presión intracraneal en todos los casos,²⁰ sin embargo, hay que precisar, que las dosis usadas fueron mucho más altas que las recomendadas hoy en día, usándose una dosis de 1.5 a 2g/kg. Los resultados de Wise y Chater, fueron corroborados por Shenkin y Golugoff quienes en 1962 publican **“The use of Mannitol for the reduction of Intracranial Pressure in Intracranial Surgery”**, un hermoso artículo donde no sólo confirman que el uso de manitol en el intraoperatorio de la cirugía intracraneal es seguro y eficaz,²¹ sino que además, sugieren que el método de administrar el agente hiperosmolar en cuanto a su dosis y velocidad de inyección es sumamente importante y que al igual, que años atrás, lo habían demostrado con la urea, el manitol, tampoco requería ser administrado en dosis tan altas, superiores a 1g/kg de peso para producir un efecto clínico deseado, para ello Shenkin y Golugoff describieron los cambios generados en la osmolaridad sérica, en la presión del líquido cefalorraquídeo, y el tiempo necesario para que la osmolaridad sérica y la presión intracraneal retornaran a su valor inicial, luego de la administración de manitol al diferentes dosis y velocidades de infusión. De esta manera, *quedaba establecido que la reducción de volumen de la masa cerebral y la presión intracraneal, eran producidos por los cambios en la osmolaridad sérica y el manitol se establecía como el agente hiperosmolar de elección de la época para tratar la presión intracraneal elevada.*

La Osmosis, el Manitol y el Coeficiente de Reflexión osmótica

La palabra **osmosis**, que deriva del griego *osmos* que significa “impulso o empuje”, es el movimiento espontáneo de un disolvente (como el agua) a través de una membrana semipermeable, desde una solución de menor concentración de solutos hacia una de mayor concentración,²² buscando igualar las concentraciones a ambos lados de la membrana. Este proceso de transporte pasivo no requiere energía y es fundamental para el funcionamiento de las células permitiéndoles mantenerse en equilibrio con su entorno.

Para que exista ósmosis se requiere que concurren 4 elementos fundamentales,²² la sola ausencia de uno de ellos hará que la ósmosis no puede producirse, éstos son:

1. **Membrana semipermeable:** barrera que permite el paso de las moléculas de disolvente (agua) pero no de las moléculas de soluto.
2. **Disolvente:** sustancia que disuelve, y que generalmente es agua en los sistemas biológicos.
3. **Soluto:** sustancias disueltas en el disolvente, como sales o azúcares.
4. **Concentración:** cantidad de soluto presente en una solución. La ósmosis ocurre desde una zona de baja concentración de solutos a una de alta concentración de solutos.

Es importante no confundir la osmosis con la difusión, la cual, es el movimiento de cualquier sustancia de un área de alta concentración a una de baja concentración, mientras que la ósmosis (un tipo específico de difusión) se refiere únicamente al movimiento de agua (un disolvente) a través de una membrana semipermeable desde una zona de alta concentración de agua (baja concentración de solutos) a una de baja concentración de agua (alta concentración de solutos).

El compartimento con la mayor concentración de soluto y la menor concentración de agua tiene la mayor presión osmótica.

La **osmolaridad** se refiere al número de partículas de soluto, osmóticamente activas por litro de solución, y se expresa en mOsm/L de solución.^{22,23} La **osmolalidad** de una solución se refiere al número de partículas osmóticamente activas disueltas por kg de solvente y se expresa en mOsm/kg de disolvente. Depende únicamente del número de partículas y no está relacionada con su peso molecular, tamaño, forma ni carga, por ejemplo: un mol de una sustancia no disociable como la urea, disuelto en 1 kg de agua, hará que la solución tenga una osmolalidad de 1 Osm/kg o 1000 mOsm/kg.^{22,23} La **osmolalidad plasmática**, se define como la concentración molar en un kilogramo de plasma, y su valor es de aproximadamente 285 mOsm/kg (rango: 275 a 195 mOsm/kg).^{22,23}

La **osmolaridad plasmática**, se define como la concentración molar de partículas osmóticamente activas en un litro de plasma.^{22,23} Aunque son similares, la osmolaridad y la osmolalidad difieren en el plasma debido a que el 7% del volumen del plasma está ocupado por proteínas y lípidos, por lo que 1 litro de plasma no equivale a 1 kilogramo de agua. Es decir, 1 kg de plasma está compuesto por 70 g de proteína y 930 g de agua plasmática, por lo que la osmolalidad del plasma es de 285 mOsm/kg, mientras que la osmolaridad del plasma es de 306 mOsm/kg (que resulta de dividir 285mOsm/kg entre 930 g).²²

Dado que la osmolaridad plasmática normal es de aproximadamente 306 mOsm/L; las soluciones pueden definirse como isotónicas (300–312 mOsm/L), hipertónicas (>312 mOsm/L) o hipotónicas (<300 mOsm/L). Por ejemplo: la solución Ringer lactato (275 mOsm/L) es ligeramente hipotónica y la dextrosa al 5% (278

mOsm/L) es moderadamente hipotónica, aunque, a medida que se metaboliza la glucosa, la dextrosa al 5% se convierte en una solución cada vez más hipotónica, la solución de cloruro de sodio al 0,9% es isotónica, mientras que el manitol al 20% tiene una osmolaridad de 1110 mOsm/L, siendo una solución hipertónica. Los eritrocitos son resistentes a los aumentos en la osmolaridad plasmática, mientras que son susceptibles a disminuciones leves en la osmolaridad; esta es la base de la prueba de fragilidad de los glóbulos rojos cuando son depositados, en soluciones de osmolaridad decreciente. Debido a la hemólisis inducida por hipotonía, los líquidos administrados por vía parenteral deberían ser idealmente isotónicos o hipertónicos.

La **Presión osmótica** es la presión hidrostática ocurrida por la ósmosis de las moléculas de agua,²² se define como la presión que se debe aplicar a una solución para detener el flujo neto de un disolvente a través de una membrana semipermeable. La magnitud presión osmótica, al igual que el resto de las presiones, se mide en Pascales (Pa), aunque tradicionalmente se utilizan las atmósferas (atm). La presión osmótica se puede calcular utilizando la ecuación de Van 't Hoff, que establece que la presión osmótica depende del número de partículas de soluto, la temperatura y qué tan bien una partícula de soluto puede moverse a través de una membrana.²⁴

El **coeficiente de reflexión osmótica**, también llamado coeficiente de reflexión de un soluto o simplemente coeficiente de reflexión es un valor adimensional entre 0 y 1 que mide la capacidad de un soluto para ejercer fuerza osmótica, es decir, la permeabilidad de una membrana a un soluto específico, en este caso la permeabilidad para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Un valor de 0 significa que un soluto puede ser libremente permeable y que el soluto no puede generar presión osmótica a través de la membrana por lo tanto tiene una penetración del 100% en la BHE, mientras que un valor de 1 significa que un soluto es impermeable, el soluto puede ejercer presión osmótica y no puede atravesar la BHE.²⁵

El manitol tiene un coeficiente de reflexión osmótica de **0,9** es decir, una pequeña parte del soluto puede atravesar la BHE, entrar al parénquima cerebral y acumularse ahí, especialmente en afecciones patológicas con compromiso de la BHE.²⁶ Por otro lado, la urea posee un coeficiente de reflexión de 0,44, es decir, tiene la capacidad de ejercer cierta presión osmótica a través de la BHE, pero rápidamente iguala sus concentraciones a ambos lados de la membrana, perdiendo su capacidad osmótica, es por ello que la urea es considerada un **osmol ineficaz**, es decir, un soluto que contribuye a la osmolaridad total de una solución, pero no genera una presión osmótica real (y si la genera es fugaz) entre los compartimentos porque sus concentraciones se igualan rápidamente a través de la membrana, y por lo tanto, no influye en la distribución del agua entre ellos. La solución salina hipertónica (SSH) tiene un coeficiente de reflexión de 1.

Farmacocinética del Manitol

Absorción:

El manitol posee una pobre absorción intestinal (25%) y su administración oral causa diarrea osmótica, y hace que su administración sea casi exclusiva por la vía intravenosa, la presencia de 6 grupos hidroxilo en su estructura química hace que el manitol sea altamente hidrosoluble y pueda ser administrado endovenosamente.⁴

Distribución

El manitol se limita principalmente al compartimento del líquido extracelular (LEC) y presenta una penetración limitada de la barrera hematoencefálica (BHE) (coeficiente de reflexión osmótica de 0,9).

El manitol posee un volumen de distribución aparente (V_D) de 17 L.

Alcanza su máxima concentración plasmática a los 30 minutos (luego de una infusión de 1g/kg de 30 min) la cual es de 5.91 mg/ml, para luego tener una caída biexponencial en su concentración plasmática, posee un área bajo la curva de concentración plasmática (AUC_{0-∞}) de 16.07 mg.h/min y presenta un tiempo de vida media (t_{1/2}) que varía entre 0,5 a 2,5h.²⁷

Metabolismo

El manitol posee un metabolismo casi nulo, sin embargo, se puede convertir mínimamente en glucógeno en el hígado y se metaboliza principalmente a fructosa-6-fosfato, además, una propiedad que tienen el manitol es su capacidad para transformar la glucólisis anaeróbica en glucólisis aeróbica al actuar sobre la vía glucolítica.²⁸

Excreción

Al ser un compuesto de bajo peso molecular (182.17 g/mol), y prácticamente no metabolizarse se filtra libremente de manera inalterada a través del glomérulo renal, no se reabsorbe ni se secreta por los riñones. Tras la administración intravenosa de manitol, aproximadamente el 80 % del manitol se excreta como fármaco inalterado por la orina, al permanecer intacto dentro los túbulos renales y debido a su capacidad de ejercer presión osmótica, evita la reabsorción de agua en los túbulos renales, incrementando la diuresis (diuresis osmótica).²⁹ El manitol posee un clearance renal de 67,7 ml/min y un clearance no renal de 14ml/min, teniendo un clearance total plasmático de 87.4 ml/min. En pacientes con insuficiencia renal, la vida media del manitol puede incrementarse desde 0,5 a 2,5 h hasta 6 a 48 h.²⁷

Tabla 1. Niveles de concentración de Manitol y Sodio en Plasma y LCR así como Osmolalidad en Plasma y LCR luego de una infusión intravenosa de 1g/Kg de peso de Manitol al 20% en 30 minutos

Tiempo (min)	Sodio Sérico (mmol/L)	Sodio en LCR (mmol/L)	Osmolalidad Sérica (mOsm/kg)	Osmolalidad en LCR (mOsm/kg)	Concentración de Manitol en Plasma (mg/ml)	Concentración de Manitol en LCR (ug/ml)
0*	138 ± 4	146 ± 6	292 ± 7	301 ± 19	0	0
15**	133 ± 4	147 ± 6	306 ± 11	301 ± 19	4.05 ± 0.6	5.86 ± 0.72
30***	129 ± 4	147 ± 6	310 ± 14	303 ± 19	5.91 ± 1	10.2 ± 4.56
45	130 ± 7	150 ± 6	302 ± 14	302 ± 19	4.37 ± 0.6	20.8 ± 13.1
60	132 ± 4	150 ± 6	302 ± 11	305 ± 16	3.66 ± 0.8	30 ± 21.6
120	134 ± 4	150 ± 3	301 ± 7	306 ± 13	2.37 ± 0.5	52.9 ± 34.6
180	134 ± 4	150 ± 3	296 ± 14	306 ± 9	1.78 ± 0.5	63 ± 41.6
240	134 ± 4	150 ± 3	302 ± 11	306 ± 9	1.32 ± 0.5	72.2 ± 45.8
300	135 ± 4	150 ± 3	297 ± 11	305 ± 9	1.02 ± 0.5	80.6 ± 58.3
360	136 ± 4	150 ± 3	296 ± 7	301 ± 13	0.8 ± 0.4	87.8 ± 68
480	137 ± 4	148 ± 6	295 ± 11	306 ± 13	0.58 ± 0.3	97.1 ± 67.1

Tomado de Rudehill A. et al. J Neurosurg Anesthesiol. 1993 Jan;5(1):4-12

*Niveles basales justo antes del inicio de infusión de manitol.

**Niveles de concentración a los 15 minutos de iniciado 1g/kg de peso de manitol al 20%.

***Niveles de concentración al término de la infusión de manitol (la infusión fue dada en 30 minutos).

Farmacodinamia del manitol

Durante la administración intravenosa inicial del manitol, la presión osmótica del plasma se incrementa lo que provoca que el agua del tejido intersticial se desplace hacia los vasos sanguíneos y aumente temporalmente el volumen plasmático, este incremento de volumen plasmático inicial, es causa del porque los pacientes con

insuficiencia ventricular izquierda realicen congestión pulmonar o incluso edema pulmonar agudo, De hecho, luego de una administración intravenosa de 30 minutos de 1g/kg de peso de manitol al 20%, la presión capilar pulmonar (valor normal de 6 a 12 mmHg), puede incrementarse desde 7 mmHg hasta 16.6 mmHg, en pacientes que no tienen insuficiencia cardiaca, por lo cual, el uso de manitol en pacientes con falla cardiaca debe ser estrechamente monitorizado.²⁷

Así mismo, después de una inyección intravenosa de 30 minutos de 1g/kg de manitol al 20%, el Gasto cardiaco puede incrementarse durante los primeros 30 minutos de su administración, hasta en 2l/min por encima de su valor basal, este incremento en el gasto cardiaco se produce principalmente debido a un aumento en el volumen sistólico (valor normal de 60 a 100 ml/latido), el cual puede incrementarse hasta 121 ml/latido, el incremento en el volumen sistólico, gasto cardiaco, hacen naturalmente que la presión arterial media también se incremente. Todos estos efectos sobre la hemodinamia, son el resultado de su acción en ejercer presión osmótica y provocar desplazamiento de agua hacia los vasos sanguíneos.²⁷

Efecto sobre el sodio sérico y la osmolalidad plasmática

El manitol, debido a su alto coeficiente de reflexión osmótica (0,9), es decir, ser un soluto casi incapaz de atravesar las membranas semipermeables y permanecer preferentemente dentro del espacio intravascular, provoca un significativo incremento de la osmolalidad sérica, la cual alcanza un promedio de 310 ± 14 mOsm/kg, existiendo un gradiente osmótico de al menos 10 mOsm/kg luego de la infusión intravenosa en 30 minutos de 1g/kg de manitol al 20%.²⁷ Por otro lado, los niveles de sodio sérico pueden disminuir significativamente, al finalizar una infusión de 30 minutos de manitol al 20%, se ha reportado caídas de la natremia de 138 a 129 mmol/L, a los 30 minutos de la infusión, para luego retornar a los niveles basales en las siguientes horas. Sin embargo, con la administración prolongada de manitol, la pérdida de agua libre supera la del sodio sérico, lo que resulta en hipernatremia.²⁷

El manitol llega a penetrar y ser aislado en mínimas concentraciones dentro del líquido cefalorraquídeo, sin embargo, estos mínimos niveles de concentración no alteran la osmolaridad del LCR.²⁷

Mecanismo de acción del manitol

Efecto de gradiente osmótico y su efecto sobre la PIC.

Como ya lo hemos mencionado, el manitol debido a su coeficiente de reflexión osmótica es un osmol eficaz, generando una diferencia de presión osmótica principalmente a través de la barrera hematoencefálica (BHE), lo que impulsa el movimiento de agua desde el tejido cerebral hacia el torrente sanguíneo. Esto provoca crenación neuronal y deshidratación cerebral, con una posterior reducción de la Presión Intracraneal.

Generalmente, la osmolalidad del tejido cerebral es ligeramente superior a la del suero, con un gradiente osmótico hematoencefálico a través de la BHE de aproximadamente 3 mOsm/kg. Sin embargo, la administración 1g/kg de peso de manitol al 20% aumenta significativamente la osmolalidad sérica, y se genera un nuevo gradiente osmótico, el cual es de aproximadamente 10 mOsm/kg pero en sentido inverso, provocando que el agua del parénquima cerebral se desplace hacia los vasos sanguíneos, disminuyendo así la Presión intracraneal.³⁰

En 1975 Fishman estableció:³¹

1. El cerebro responde a un gradiente osmótico, el cual debe existir entre el parénquima cerebral y el torrente sanguíneo, esto resultará en un desplazamiento de agua desde el parénquima cerebral, hacia la circulación, con la consecuente disminución del volumen cerebral y la presión intracraneal.
2. El gradiente osmótico (obtenido del uso de soluciones hipertónicas), tendrá una corta vida debido a que después de unas pocas horas, los solutos utilizados entrarán en equilibrio con el parénquima cerebral.
3. Las regiones del parénquima cerebral más propensas al efecto de la solución hiperosmolar, y por lo tanto más susceptibles a crenarse (deshidratarse), son aquellas áreas donde la permeabilidad capilar esta intacta y no está alterada, las áreas con edema vasogénico focal donde la permeabilidad capilar esta alterada, no se verán afectada por las soluciones hipertónicas y por lo tanto, no se crenarán.
4. Un edema de rebote puede producirse luego del uso de cualquier solución hipertónica, debido a que el soluto puede penetrar en el tejido cerebral.
5. La administración crónica de soluciones hipertónicas, lleva al parénquima cerebral a adaptarse a esta sostenida hiperosmolaridad del plasma, produciéndose un incremento en la osmolaridad intracelular del cerebro, debido al incremento intracelular de cationes como sodio, potasio y de aminoácidos libres, los cuáles actúan como osmoles “idiogénicos” (osmoles intracelulares de origen desconocido).

Por otro lado, el efecto del manitol en disminuir el volumen cerebral y la presión intracraneal en pacientes con edema citotóxico, como el edema producido en los infartos cerebrales, se produce principalmente en las zonas no infartadas, Videen, demostró en pacientes con grandes infartos de arteria cerebral media y desviación de línea media, que luego de 55 minutos de la administración intravenosa de un bolo de 1.5 g/kg de manitol, el volumen cerebral disminuía en 8.1 ± 2.8 ml, sin embargo, el área del parénquima cerebral en crenarse fue casi exclusivamente el área del tejido no infartado, por lo que esta disminución de volumen fue a expensas del tejido sano, con una afectación casi nula del parénquima infartado.³²

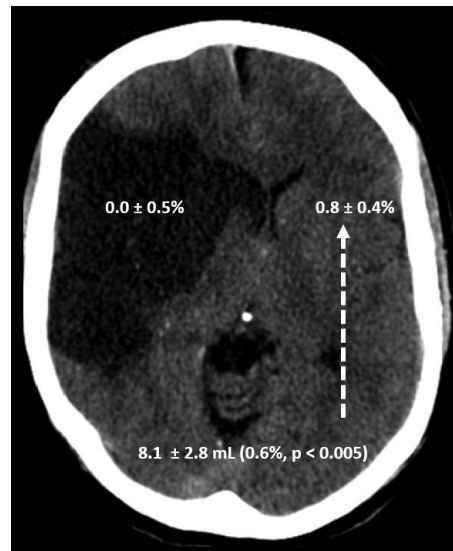


Fig.3 Reducción de Volumen en ambos hemisferios cerebrales luego de una dosis de 1.5 g/kg de manitol Adaptado de Videen TO, Neurology 2001 Dec 11;57(11):2120-2

El manitol también reduce la presión intracraneal debido a que la expansión plasmática provocada por el fármaco, reduce la viscosidad sanguínea, lo que a su vez mejora el flujo microvascular cerebral regional y la oxigenación. Al aumentar el volumen intravascular y, por lo tanto, el gasto cardíaco, esto resulta en un aumento del flujo sanguíneo cerebral regional y una vasoconstricción cerebral compensatoria en las regiones cerebrales donde la autorregulación está intacta, lo que resulta en una reducción de la PIC.³³

Con respecto a la reducción de la viscosidad sanguínea que produce el manitol, hay que recordar que 4 factores principales mantienen la viscosidad sanguínea: la viscosidad plasmática, el hematocrito, la agregación de glóbulos rojos y la deformabilidad de los glóbulos rojos. Se ha demostrado que el manitol reduce el hematocrito, el volumen corpuscular medio y mejorar la deformabilidad de los glóbulos rojos, disminuyendo de esta manera la viscosidad sanguínea. Estudios en humanos demuestran que el manitol al 20% produce una disminución del hematocrito hasta en un 3 a 4% de su valor, esta caída de hematocrito, es evidente a los 30 minutos de haberse inyectado el manitol.²⁷

La reducción de la PIC comienza entre 15 y 30 minutos después de la administración, con un tiempo de acción de aproximadamente 1,5 a 6 horas, y la diuresis se inicia después de 0,5 a 3 horas.²⁷

¿Cómo se debe administrar el manitol?

Bolos versus administración continua

No existen estudios, que comparen la superioridad de una forma de administración sobre la otra, sin embargo, además del efecto reológico (capacidad de deformar el cerebro) del manitol, el uso intermitente (dosis en bolo), al incrementar repentinamente el flujo sanguíneo cerebral, provocará vasoconstricción autorreguladora de las arteriolas cerebrales, lo que reduce eficazmente el volumen sanguíneo cerebral y la PIC. Dado este mecanismo de acción, la dosis en bolo es ventajosa sobre la infusión continua para establecer rápidamente un gradiente osmótico entre el cerebro y el plasma, maximizando el desplazamiento transporte de agua desde el

parénquima cerebral al torrente sanguíneo. Además, el manitol no es totalmente impermeable a la BHE (coeficiente de reflexión osmótica de 0,9), lo que significa que parte de él puede acumularse en el parénquima cerebral, especialmente en condiciones patológicas donde la BHE está comprometida, si las neuronas se exponen continuamente a un entorno hipertónico, inicialmente habrá una contracción (crenación) neuronal, pero luego, esta disminución de volumen, se compensará debido al incremento de concentración de osmoles intracelulares, lo cual hará que las células neuronales vuelvan a su tamaño normal, incluso generar edema de rebote al haberse acumulado manitol dentro del parénquima cerebral, por ello, no se recomienda la infusión continua, ya que, reduce gradualmente la eficacia del manitol.³⁰

Velocidad de infusión

La administración rápida de manitol causa hipotensión debido a una disminución repentina de la resistencia vascular periférica e hipovolemia. Rudehill²⁷ demostró que luego de una dosis de 1g/kg de peso administrada en 30 minutos de manitol al 20%, la resistencia vascular sistémica caía, pero sin tener impacto en la presión arterial media, debido al incremento en el gasto cardíaco ocasionado por el aumento del volumen intravascular que al manitol producía, sin embargo, cuando la velocidad de infusión superaba los 0,1 g/kg/min, es decir, 1,0 g/kg durante 10 minutos, la presión arterial caía, pero no se produjo hipotensión cuando la administración se realizó durante 15 a 30 minutos.³⁴ Por lo tanto, la velocidad de administración debe regularse para garantizar que no supere los 0,1 g/kg/min (1,0 g/kg durante 10 minutos).

Dosis de administración y Reducción de la PIC.

Si bien es cierto, hay varios estudios que examinan la relación entre la dosis de manitol administrada y el porcentaje de reducción de la PIC, existen trabajos que determinan que dosis pequeñas de manitol son tan efectivas como dosis mayores para lograr la misma reducción de la PIC. Mc Graw, estudió el efecto de mil dosis de manitol al 20% administradas a 150 pacientes y concluyó que la respuesta de la presión intracraneal (PIC) al manitol dependía de 3 factores:³⁵

1. La PIC inicial.
2. La dosis actual.
3. La dosis administrada durante las tres horas previas.

El nivel de PIC influyó en la respuesta al manitol tanto como la cantidad de manitol; **administrar más manitol del necesario para reducir la PIC por debajo de 25 mmHg condujo a la necesidad de dosis posteriores mayores.** Dosis en bolo de cien mililitros de manitol al 20% fueron a menudo tan efectivas como dosis mayores.³⁵ Los resultados sugieren que las dosis de manitol administradas para controlar el aumento de la PIC deben mantenerse lo más bajas posible.

Un metaanálisis realizado por Sorani y Manley³⁶ reveló una correlación lineal débil entre la dosis de manitol y el porcentaje de reducción de la PIC, y al igual que en el trabajo de McGraw, se observó una fuerte asociación entre el nivel inicial de PIC durante la administración de manitol y el grado de reducción de la PIC, es decir, **el impacto de la dosis de manitol en la reducción de la PIC fue insignificante por debajo de un nivel específico (<20 mmHg), pero el efecto fue evidente por encima de 20 mmHg.**

Para la reducción de la Presión intracraneal la FDA³⁷ ha aprobado administrar el manitol a las siguientes dosis: Para pacientes adultos: 0,25 a 2 g/kg de peso corporal de una solución de manitol de 15 % al 25 %, administrados durante un período de 30 a 60 minutos.

Para pacientes pediátricos: 1 a 2 g/kg de peso corporal o 30 a 60 g/m² de superficie corporal administrados durante un período de 30 a 60 minutos.

GAP Osmolal

El gap osmolal es la cuantificación de la diferencia entre la osmolalidad medida (Osm_m) y la osmolalidad estimada (Osm_{est}):^{22,23,38}

Gap Osmolal = $Osm_m - Osm_{est}$

Esta diferencia también se denomina brecha osmolar o gap osmolar.²³

La brecha osmolal o brecha osmolar (gap osmolar) es la herramienta de monitorización más precisa para detectar la presencia de osmoles no medidos, como el manitol, y debe utilizarse para monitorizar la eliminación del fármaco entre dosis.³⁹

El gap osmolal explica el efecto puro del manitol sobre la osmolalidad sanguínea y presenta una mayor correlación con el grado de acumulación de manitol en plasma. El gap osmolal, se correlaciona mejor con las concentraciones séricas de manitol que la osmolalidad, y aunque no puede predecir una concentración sérica específica de manitol, una concentración normal del gap o brecha osmolal, indica un aclaramiento suficiente para una nueva dosis de manitol.³⁸

Una brecha osmolal >20 mOsm/kg indica una depuración incompleta del fármaco entre dosis y aumenta el riesgo de desplazamiento osmótico inverso y nefrotoxicidad,³⁹⁻⁴¹ sin embargo, estudios han confirmado que la incidencia de insuficiencia renal debida a la administración de manitol es baja cuando el umbral de gap osmolar se establece por debajo de 55 mOsm/kg.³⁸

En animales con función renal normal, Kaufman encontró que el manitol se eliminaba rápidamente incluso cuando era administrado repetidamente cada 4h.²⁶

Los valores de laboratorio necesarios para calcular el gap osmolal deben obtenerse como valores valle o antes de la dosis de manitol. ***Una osmolalidad plasmática >320 mOsm/kg no contraindica la administración continua de manitol, ya que no es una medida válida del exceso de manitol,⁴¹ mientras que un gap osmolar mayor a 20 mOsm/kg indica una eliminación incompleta del fármaco y mayor riesgo de acumularse en el parénquima cerebral.³⁹***

Intervalos de dosificación

Cada 4h, cada 6 h, o de acuerdo a PIC.

Manitol e Insuficiencia Renal

El manitol es un diurético osmótico que se elimina por los riñones, por lo que se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que el manitol puede acumularse y empeorar el edema cerebral; especialmente en aquellos con alteración de la barrera hematoencefálica (BHE), debido a una lesión o inflamación.²⁹

Dorman encontró una relación entre los niveles de gap osmolal, concentraciones séricas de manitol e incidencia de fallo renal agudo. Una concentración sanguínea de manitol inferior a 1000 mg/dl disminuye la resistencia microvascular renal y aumenta el flujo sanguíneo renal, pero una concentración sanguínea de manitol igual o mayor a 1000 mg/dl provoca contracción de los microvasos renales, lo que resulta en lesión renal isquémica. Los pacientes que desarrollaban fallo renal agudo tenían un gap osmolal mayor a 55 mOsm/kg, lo cual, a su vez, se relacionaba con concentraciones séricas mayores a 1000mg/dl.⁴²

Manitol en pacientes con fallo renal y terapia de Reemplazo Renal.

En caso el paciente con elevación de la Presión intracraneal se encuentre hemodiálisis, el uso de la osmoterapia con manitol es efectiva en reducir la PIC y revertir la herniación cerebral.⁴³ Así mismo, la hemodiálisis es

efectiva removiendo el manitol acumulado en el parénquima cerebral y revertiendo la falla renal, si es que esta, fue producida por manitol,⁴⁴ sin embargo, la diálisis peritoneal no es efectiva en remover manitol por lo que su uso, no es recomendado en estos casos.³⁰

El manitol y la controversia en la que se vio envuelto.

Entre los años 2001 y 2004, el Dr. Julio Cruz y sus colaboradores, publicaron 3 artículos acerca de la eficacia del manitol al ser usado en dosis muy altas para revertir situaciones neurológicas clínicamente catastróficas.⁴⁵⁻

⁴⁷ En uno de los trabajos,⁴⁶ 44 pacientes con TEC grave, edema cerebral difuso y signos clínicos inminentes de muerte encefálica (midriasis bilateral y Glasgow 3), fueron prospectiva y aleatoriamente randomizados en 2 grupos, un grupo de 23 pacientes que recibió manitol a dosis altas (1,4 g/kg), y otro grupo en el que, 21 pacientes recibieron la mitad de esa dosis (0,7 g/kg). La mejoría ultra temprana de la midriasis bilateral fue significativamente más frecuente en el grupo de dosis alta en comparación con el grupo de dosis convencional, así mismo, la tasa de resultados favorables a los 6 meses fue significativamente superior en el grupo de dosis alta, en comparación con el grupo de dosis convencional, los resultados de este estudio junto a los otros 2, fueron sorprendentes, ya que mostraban la gran eficacia del manitol en reducir la mortalidad y la discapacidad neurológica a los 6 meses, sin embargo, uno de los estudios fue acompañado de una editorial del Dr. Lawrence Marshall que cuestionaba la fiabilidad y validez de los resultados. Una investigación acerca de la validez de los resultados fue llevada a cabo.⁴⁸

El Dr. Julio Cruz, autor principal de los ensayos, se suicidó en el año 2005, sin embargo, los coautores de los ensayos (que eran de Japón e Italia) fueron consultados acerca de la realización de los estudios, ninguno de ellos aceptó haber participado reclutando pacientes en sus respectivos centros, mencionando que sólo habían participado en la discusión de la hipótesis y redacción del texto, y que los estudios fueron realizados personalmente por el Dr. Cruz en Brasil. Por otro lado, en cada estudio el Dr. Cruz colocaba como afiliación el “Centro Internacional Integral de Neuroemergencias y la Universidad Federal de São Paulo, sin embargo, la Universidad Federal de São Paulo declaró, que nunca había contratado al Dr. Cruz. Algunos autores en Brasil mencionaron que Cruz no tenía pacientes en Brasil, y que era en Estados Unidos, donde había desarrollado su carrera investigadora, sin embargo, en una entrevista concedida por el Dr. Cruz antes de su fallecimiento, afirmó que los estudios se habían realizado en 8 centros entre Brasil, Japón e Italia. El origen de los pacientes nunca pudo ser verificado.⁴⁸

En un inicio Cochrane en una revisión sistemática incluyó estos estudios concluyendo: “el manitol en dosis altas parece ser preferible al manitol en dosis convencionales en el tratamiento agudo de pacientes comatosos con traumatismo craneoencefálico grave”, sin embargo, dado que ninguno de los autores pudo garantizar la integridad de los datos, la revisión sistemática Cochrane fue retirada en 2006 mientras se realizaba una investigación.

Conclusions

El manitol es una droga con potentes propiedades osmóticas capaz de reducir eficazmente la presión intracraneal, su correcto uso y administración, tomando en cuenta su perfil farmacocinético, farmacodinámico y los cambios en la osmolaridad sérica, pueden lograr optimizar los beneficios clínicos, sin embargo, la utilización de la droga sin el adecuado conocimiento de su farmacología, puede potenciar los efectos adversos de la misma.

Contribución de los Autores

Conceptualización, Escritura, Preparación y Edición del manuscrito original: Omar Heredia-Obregoso.

Apoyo Financiero

Ninguno

Conflictos de interés

Ninguno

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas son usadas en este manuscrito

LCR Líquido cefalo raquídeo

BHE Barrera hemato encefálica

PIC Presión intracraneal

References

1. Martău GA, Coman V, Vodnar DC. Recent advances in the biotechnological production of erythritol and mannitol. *Crit Rev Biotechnol.* 2020 Aug;40(5):608-622.
2. <https://www.bibliacatolica.com.br/biblia-latinoamericana/exodo/16/>
3. Yang Y, Liu J, Hu A, Nie T, Cheng Z, Liu W. A Critical Review on Engineering of D-Mannitol Crystals: Properties, Applications, and Polymorphic Control. *Crystals.* 2022; 12(8):1080.
4. Song SH, Vieille C. Recent advances in the biological production of mannitol. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2009 Aug;84(1):55-62.
5. WHO | WHO Model Lists of Essential Medicines. WHO; 2015. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
6. Weed LH, McKibben PS: Experimental alteration of brain bulk. *Am J Physiol* 1919; 48:531–558, 1919.
7. Weed LH, McKibben PS: Pressure changes in cerebrospinal fluid following injections of solutions of various concentrations. *Am J Physiol* 1919; 48:512–530.
8. Fremont-Smith F, Forbes HS. Intra-ocular and Intracranial pressure: an experimental study. *Arch Neur Psych.* 1927; 18(4):550–564.
9. Bullock, L. T.; Gregersen, M. I., and Kinney, R.: Use of Hypertonic Sucrose Solution Intravenously to Reduce Cerebrospinal Fluid Pressure Without Secondary Rise, *Am. J. Physiol.* 1935; 112: 82-96.

10. Anderson, W. A. D., and Bethea, W. R., Jr.: Renal Lesions Following Administration of Hypertonic Solutions of Sucrose: Report of 6 Cases, *JAMA* 1940; 114: 1983-1987.
11. Lindberg, H. A.; Wald, M. H., and Barker, M. H.: Renal Changes Following Administration of Hypertonic Solutions (50 Per Cent Sucrose, 50 Per Cent D-Sorbitol, 50 Per Cent Dextrose and 10 Per Cent Sodium Chloride), *Arch. Int. Med.* 1939; 63: 907-918.
12. Foley FEB, & Putnam TJ: The effect of salt ingestion on cerebrospinal fluid pressure and brain volume. *Am J Physiol* 1920; 53:464-476.
13. Smythe L, Smythe G, Settlage P. The effect of intravenous urea on cerebrospinal fluid pressure in monkeys. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1950 Oct;9(4):438-42.
14. Javid M, Settlage P. Effect of Urea on Cerebrospinal Fluid Pressure in Human subjects: Preliminary Report. *JAMA.* 1956;160(11):943-949.
15. Javid M, Settlage P. Clinical use of urea for reduction of intracranial pressure. *Trans Am Neurol Assoc.* 1957-1958;82nd Meeting:151-3.
16. Hammond WG, Carter RC, Davis JM, Moore FD. Osmotic diuresis as treatment in severe hyponatremia. *Surg Forum.* 1957;7:52-5.
17. Bernstein LM, Blumberg B, Arkin MC. Osmotic diuretic treatment of refractory edema. *Circulation.* 1958 Jun;17(6):1013-20.
18. Wise BL, Chater N. Effect of mannitol on cerebrospinal fluid pressure. The actions of hypertonic mannitol solutions and of urea compared. *Arch Neurol.* 1961 Feb;4:200-2.
19. Wise BL, Chater N. Use of hypertonic mannitol solutions to lower cerebrospinal fluid pressure and decrease brain bulk in man. *Surg Forum.* 1961;12:398-9.
20. Wise BL, Chater N. The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebro-spinal-fluid pressure. *J Neurosurg.* 1962 Dec;19:1038-1043.
21. Shenkin HA, Goluboff B, Haft H. The use of mannitol for the reduction of intracranial pressure in intracranial surgery. *J Neurosurg.* 1962 Oct;19:897-901.
22. Rasouli M. Basic concepts and practical equations on osmolality: Biochemical approach. *Clin Biochem.* 2016 Aug;49(12):936-941.
23. Kruse JA, Cadnapaphornchai P. The serum osmole gap. *J Crit Care.* 1994 Sep;9(3):185-97. doi: 10.1016/0883-9441(94)90015-9.
24. Van 't Hoff, J.H. (1885). L'équilibre chimique dans les systèmes gazeux ou dessus à l'état dilué.
25. Lopez MJ, Hall CA. Physiology, Osmosis. 2023 Mar 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 32491541.
26. Kaufmann AM, Cardoso ER. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg.* 1992 Oct;77(4):584-589.
27. 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 Jan;5(1):4-12.
28. Gaspar P, Neves AR, Ramos A, Gasson MJ, Shearman CA, Santos H. Engineering *Lactococcus lactis* for production of mannitol: high yields from food-grade strains deficient in lactate dehydrogenase and the mannitol transport system. *Appl Environ Microbiol.* 2004 Mar;70(3):1466-1474.
29. Nomani AZ, Nabi Z, Rashid H, Janjua J, Nomani H, Majeed A, Chaudry SR, Mazhar AS. Osmotic nephrosis with mannitol: review article. *Ren Fail.* 2014 Aug;36(7):1169-1176.

30. Kim JH, Jeong H, Choo YH, Kim M, Ha EJ, Oh J, Shim Y, Kim SB, Jung HG, Park SH, Kim JO, Kim J, Kim HS, Lee S. Optimizing Mannitol Use in Managing Increased Intracranial Pressure: A Comprehensive Review of Recent Research and Clinical Experiences. *Korean J Neurotrauma*. 2023 Jun 20;19(2):162-176.
31. Fishman RA. Brain edema. *N Engl J Med*. 1975 Oct 2;293(14):706-711.
32. Videen TO, Zazulia AR, Manno EM, Derdeyn CP, Adams RE, Diringner MN, Powers WJ. Mannitol bolus preferentially shrinks non-infarcted brain in patients with ischemic stroke. *Neurology*. 2001 Dec 11;57(11):2120-2122.
33. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg*. 1983 Nov;59(5):822-828.
34. Domaingue CM, Nye DH. Hypotensive effect of mannitol administered rapidly. *Anaesth Intensive Care*. 1985 May;13(2):134-136.
35. McGraw CP, Alexander E Jr, Howard G. Effect of dose and dose schedule on the response of intracranial pressure to mannitol. *Surg Neurol*. 1978 Aug;10(2):127-130.
36. Sorani MD, Manley GT. Dose-response relationship of mannitol and intracranial pressure: a metaanalysis. *J Neurosurg*. 2008 Jan;108(1):80-87.
37. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=999ce711-2d5b-0d7d-e053-2995a90a2689>.
38. García-Morales EJ, 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 Apr;32(4):986-991.
39. Brophy GM, Human T, Shutter L. Emergency Neurological Life Support: Pharmacotherapy. *Neurocrit Care*. 2015 Dec;23 Suppl 2:S48-68.
40. Pérez-Pérez AJ, Pazos B, Sobrado J, Gonzalez L, Gándara A. Acute renal failure following massive mannitol infusion. *Am J Nephrol*. 2002 Sep-Dec;22(5-6):573-575.
41. Gondim Fde A, Aiyagari V, Shackelford A, Diringner MN. Osmolality not predictive of mannitol-induced acute renal insufficiency. *J Neurosurg*. 2005 Sep;103(3):444-447.
42. Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P. Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine (Baltimore)*. 1990 May;69(3):153-159.
43. Hirsch KG, Spock T, Koenig MA, Geocadin RG. Treatment of elevated intracranial pressure with hyperosmolar therapy in patients with renal failure. *Neurocrit Care*. 2012 Dec;17(3):388-394.
44. Gadallah MF, Lynn M, Work J. Case report: mannitol nephrotoxicity syndrome: role of hemodialysis and postulate of mechanisms. *Am J Med Sci*. 1995 Apr;309(4):219-222.
45. Cruz J, Minoja G, Okuchi K. Improving clinical outcomes from acute subdural hematomas with the emergency preoperative administration of high doses of mannitol: a randomized trial. *Neurosurgery*. 2001 Oct;49(4):864-871.
46. Cruz J, Minoja G, Okuchi K. Major clinical and physiological benefits of early high doses of mannitol for intraparenchymal temporal lobe hemorrhages with abnormal pupillary widening: a randomized trial. *Neurosurgery*. 2002 Sep;51(3):628-37; discussion 637-8.
47. Cruz J, Minoja G, Okuchi K, Facco E. Successful use of the new high-dose mannitol treatment in patients with Glasgow Coma Scale scores of 3 and bilateral abnormal pupillary widening: a randomized trial. *J Neurosurg*. 2004 Mar;100(3):376-83.
48. Roberts I, Smith R, Evans S. Doubts over head injury studies. *BMJ*. 2007 Feb 24;334(7590):392-4.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of Meditech CyT and/or the editor(s). Meditech CyT and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.